



Brasília, DF | Dezembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 1.064

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

2025 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação 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

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (Nuclimed/HCPA)

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Mônica Vinhas de Souza

Sharbel Weidner Maluf

Aldenora Maria Ximenes Rodrigues

Cecilia de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Alícia Dorneles Dornelles

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Thaís Conceição Borges

Ana Carolina de Freitas Lopes

Avaliação da proposta de Acordo de Compartilhamento de Risco

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

Mariá Gonçalves Pereira da Silva

Amanda Oliveira Lyrio

Ana Carolina de Freitas Lopes

Patentes

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/STIE/MS

Andrija Oliveira Almeida - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Adriana Prates - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SCTIE/MS

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

Marina Kuebler Silva - CITEC/DGITS/SCTIE/MS
Luiza Nogueira Losco - 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

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Victoria Baggi de Mendonça Lauria - CGATS/DGITS/SCTIE/MS
Annemerli Livinalli - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

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

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm 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 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 qual considera para a emissão de recomendações as 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 ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. 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: 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. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SCTIE no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em 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.

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 para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, 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.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Pontuações na escala CHOP INTEND conforme faixa etária na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, ao longo do tempo de seguimento (em meses).....	39
Figura 2. Probabilidade de atingir os marcos motores de sentar-se (A), ficar em pé (B) e caminhar (C) independentemente, após terapia gênica, nas faixas etárias ≤6 semanas (turquesa), 6 semanas a 8 meses (laranja), 8 a 24 meses (roxo), 24 a 36 meses (rosa) e 36 meses (rosa) e 36 a 90 meses (verde). As linhas verticais representam observações censuradas quando o marco não foi atingido na última consulta registrada. As linhas tracejadas verticais marcam o 99º percentil para o desenvolvimento normal, de acordo com o Estudo de Referência Multicêntrico de Crescimento da Organização Mundial da Saúde ⁴⁹	40
Figura 3. Número de eventos adversos hepáticos e não-hepáticos conforme faixa etária de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque.....	40
Figura 4. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados de saúde, para aqueles com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e até 2 cópias o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).....	48
Figura 5. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre 0 a 6 meses de vida.....	53
Figura 6. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre os 6 meses e 2 anos de vida.....	53
Figura 7. Proposta de ampliação do Acordo de Compartilhamento de Risco vigente apresentado pela empresa fabricante da tecnologia.	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.	18
Quadro 2. Tratamentos medicamentosos disponíveis no SUS, conforme idade do paciente e tipo da AME 5q.	20
Quadro 3. Avaliação dos estudos apresentados pelo demandante.....	21
Quadro 4. Comparativo entre o relatório de recomendação da Conitec nº 793/2022 e o relatório atual.	21
Quadro 5. Ficha com a descrição técnica do onasemnogeno abeparvoveque.....	24
Quadro 6. Custo unitário do medicamento onasemnogeno abeparvoveque	26
Quadro 7. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	27
Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência.	33
Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	45
Quadro 10. Probabilidades de transição utilizadas no modelo.	48
Quadro 11. Valores de utilidade empregados.	49
Quadro 12. Características da AIO construída.	53
Quadro 13. Recomendações das agências de ATS e do instituto ICER.	67
Quadro 14. Compilado dos principais achados conforme idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque....	67
Quadro 15. Opiniões favoráveis e desfavoráveis à incorporação da tecnologia avaliada na CP 80/2025.	75
Quadro 16. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/ facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada na CP 80/2025.	77
Quadro 17. Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes na CP 80/2025.	79
Quadro 18. Justificativas apresentadas pela Novartis durante a consulta pública sobre os desfechos selecionados para compor o ACR.	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Custos principais utilizados no modelo de avaliação econômica.....	46
Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando onasemnogeno, nusinersena e risdiplam (tecnologia de menor custo=basal) - Considerando pacientes tratados entre 0-6 meses e de 6m a 2 anos.....	51
Tabela 3. Dados da SABEIS sobre pacientes com AME dos tipos I e II, em uso de nusinersena e risdiplam.....	54
Tabela 4. Estimativa de casos novos da população elegível para Onasemnogeno abeparvoveque.....	55
Tabela 5. Estimativa da população de casos já em uso de outra tecnologia (risdiplam ou nusinersena) com < 2 anos (nascidos antes de 2026) e daqueles que nasceram a partir do ano da expansão da incorporação.....	56
Tabela 6. Cenários referência e alternativos do <i>market share</i> utilizados na AIO.....	58
Tabela 7. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos.....	62
Tabela 8. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 80/2025.....	73
Tabela 9. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024 (Dados recebidos pré-CP).....	124
Tabela 10. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025 (Dados recebidos após relatório ter sido publicado para CP).....	124
Tabela 11. Número total de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1 e tipo 2, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025.....	124
Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos com alteração da população no 1º ano de extensão (SABEIS).....	126

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	11
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	11
3	RESUMO EXECUTIVO	12
4	INTRODUÇÃO	17
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	17
4.2	Tratamento recomendado	19
4.3	Demandas atuais	20
4.4	Recomendação anterior da Conitec	21
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	24
5.1	Características gerais	24
5.2	Preços e custo da tecnologia	26
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	27
6.1	Caracterização dos estudos com grupo comparador	28
6.2	Efeitos desejáveis dos estudos com grupo comparador	29
6.3	Efeitos indesejáveis dos estudos com grupo comparador	31
6.4	Avaliação da qualidade da evidência dos estudos com grupo comparador	32
6.5	Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis dos estudos com grupo comparador	33
6.6	Estudos incluídos sem grupo comparador	34
6.7	Informações adicionais	43
7	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	44
7.1	Métodos.....	45
7.2	Resultados	51
8	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	53
8.1	Métodos	54
8.2	Resultados	60
9	ACEITABILIDADE.....	63
10	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	63
11	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	63
12	ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO.....	64
13	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	66
14	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
15	PERSPECTIVA DO PACIENTE	70
16	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL.....	71

17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	72
18	CONSULTA PÚBLICA	73
18.1	Método de análise de dados qualitativos.....	73
18.2	Análise	73
18.3	Contribuições acerca das evidências clínicas e estudos econômicos.....	81
18.4	Contribuição do fabricante.....	82
18.5	Contribuição da Academia Brasileira de Neurologia - Departamento de Neurologia da Associação Médica Brasileira	101
18.6	Contribuição da Casa Hunter – Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Hunter e Outras Doenças Raras	102
18.7	Contribuição do Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinal (INAME).....	104
18.8	Contribuição da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM)	108
18.9	Contribuição da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNI)	110
18.10	Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo	111
18.11	Contribuição da Associação de Doenças Neuromusculares de Pernambuco (DONEM)	112
18.12	Contribuição de uma médica neurologista infantil, atuante no Hospital Infantil Albert Sabin	113
18.13	Contribuição de um médico geneticista	114
18.14	Contribuição de profissional da saúde	115
18.15	Contribuição de profissional da saúde	118
18.16	Contribuição de profissional de saúde	120
18.17	Contribuição com relatos de experiência de profissionais da saúde	121
18.18	Contribuição do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA).....	121
18.19	Outras contribuições	122
18.20	Artigos científicos submetidos	122
19	CONSIDERAÇÕES FINAIS DA CONSULTA PÚBLICA	123
20	SOBRE NOVOS DADOS DA SABEIS E ALTERAÇÕES NA AIO.	123
21	DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL.....	127
22	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	127
23	REFERÊNCIAS.....	129
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas.....	135
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros	146
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	147
	APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos	148
	APÊNDICE 5 – Resultados detalhados dos estudos incluídos	155
	APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	170
	APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário.....	173

APÊNDICE 8 - Análises de Sensibilidade da Avaliação Econômica e do Impacto Orçamentário	175
APÊNDICE 9 – Dados da SABEIS	178
APÊNDICE 10 - Patentes	181
APÊNDICE 11 –Dados do Modelo de Análise econômica executado	183
APÊNDICE 12-Novos dados da SABEIS (encaminhados ao NATS após relatório ter seguido para CP).....	184
APÊNDICE 13 – AIO com base nos novos dados da SABEIS (enviados após relatório ser encaminhado à CP)	190

1 APRESENTAÇÃO

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

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Onasemnogeno abeparvoveque.

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

Demandante: Supremo Tribunal Federal.

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

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

Síntese das evidências clínicas: Foram incluídos sete estudos com grupo comparador, dos quais apenas um estudo observacional brasileiro não foi avaliado no relatório anterior da Conitec. Dada a limitação das evidências sobre o tema e a complexidade da AME, foram incluídas 22 evidências sem grupo comparador que, apesar de não preencherem todos os critérios de inclusão, se mostraram necessárias para o entendimento sobre o tema, principalmente em crianças com idade superior a seis meses de idade. Em crianças tratadas **a partir dos 6 meses até 24 meses de idade**, as evidências indicam sobrevida global de até 100% com uso de onasemnogeno abeparvoveque em 16-29 meses de seguimento. Sustento cefálico e sentar-se sem apoio foi alcançado por até 100% e 92% dos indivíduos, respectivamente. Andar com e sem apoio foi alcançado por 44% e 37%. Os estudos apresentaram tempos de seguimentos variados, sendo o máximo de 29 meses. Observaram-se ganhos motores mais expressivos do que com nusinersena isoladamente. A necessidade de suporte ventilatório apresentou evoluções desfavoráveis, favoráveis e estabilização em relação ao *baseline*. A frequência de eventos adversos hepáticos foi elevada, superior à nusinersena, e mais expressiva em crianças acima de 8 meses de idade, em comparação às mais jovens. Trombocitopenia ocorreu em até 100% dos pacientes, e elevação de troponina em cerca de 29% dos casos. Esses resultados incorporam incertezas relevantes e demandam cautela em sua interpretação, uma vez que se baseiam, por um lado, em um único estudo observacional que comparou onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, com certeza da evidência muito baixa, e, por outro, em estudos observacionais sem grupo comparador, conduzidos em populações heterogêneas quanto às características genéticas (número de cópias do gene *SMN2*), ao perfil fenotípico e ao uso concomitante de outras terapias modificadoras da doença, administradas tanto antes quanto após a terapia gênica. Quando administrado **até os 6 meses de idade**, onasemnogeno abeparvoveque demonstrou sobrevida global acima de 95% e sobrevida livre de evento de até 100%, superior à nusinersena e à história natural da AME (26%), em tempo de seguimento máximo de 5 anos. A maioria atingiu escores na escala CHOP-INTEND >40 pontos,

comparativamente a até 4% na coorte de história natural. Marcos motores como sustento cefálico, sentar-se, ficar de pé e caminhar sem apoio foram alcançados por pacientes sintomáticos e, de maneira mais expressiva, por pacientes pré-sintomáticos. O uso de ventilação assistida foi heterogêneo entre os estudos, *versus* 100% na coorte de história natural. Hepatotoxicidade, trombocitopenia, microangiopatia trombótica, além de alterações cardíacas e neurológicas foram comuns. O uso de outras terapias modificadoras da doença também foi observado previamente e posteriormente ao onasemnogeno abeparvoveque, em menor proporção. Todos os estudos enviados pelos pareceristas consultados pelo demandante foram analisados. Desses, seis estavam contemplados na síntese de evidência conduzida, e outros dois não atenderam aos critérios da pergunta de pesquisa.

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

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

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

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

Recomendações de agências internacionais de ATS: Agência francesa (HAS - *Haute Autorité de Santé*) recomendou seu uso para pacientes com idade inferior a dois anos, enquanto a agência canadense (CDA-AMC - *Canada's Drug Agency* -

L'Agence des médicaments du Canada) não estabeleceu limites de idade. O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), por sua vez, fez sua recomendação favorável principalmente para bebês menores de 6 meses, mas também recomendou que esteja disponível para pacientes entre 7 e 12 meses de idade, caso tenham boas chances de sentar-se sozinhos, com acesso restrito para crianças maiores. O instituto americano (ICER - *Institute for Clinical and Economic Review*) recomendou seu uso para pacientes com idade inferior a dois anos. As agências frequentemente recomendam acordos de acesso gerenciado, negociações de preços ou aprovações condicionais para equilibrar o acesso do paciente com considerações econômicas.

Considerações finais: Há incertezas importantes quanto ao uso de onasemnogeno abeparvoveque em crianças com idade entre 6 e 24 meses de idade. Um único estudo comparativo observacional, com certeza da evidência muito baixa, mostrou maior aquisição de marcos motores em relação à nusinersena, sobrevida de 100% e piora respiratória em ambos os grupos, com perfil de segurança mais favorável para nusinersena. Outros estudos observacionais sem grupo comparador demonstraram sobrevida elevada, alcance de marcos motores como sustento cefálico, sentar-se sem apoio e andar sem apoio. A função respiratória mostrou evolução heterogênea e eventos adversos foram frequentes, sobretudo hepáticos (mais comuns em pacientes tratados com mais de 8 meses de idade), trombocitopenia e elevação de troponina. Esses resultados exigem cautela em sua interpretação, por se basearem em estudos observacionais com populações heterogêneas quanto às suas características basais e ao uso concomitante de outras terapias. Em crianças tratadas antes dos 6 meses, o onasemnogeno foi superior à história natural para sobrevida, função motora e necessidade de suporte ventilatório (certeza baixa/muito baixa) e superior à nusinersena para sobrevida livre de eventos (certeza moderada). Não houve diferenças relevantes em outros desfechos, inclusive em comparação indireta com risdiplam (certeza muito baixa). Evidências sem grupo comparador reforçaram os ganhos em sobrevida e perfil de segurança, mas mostraram menor aquisição de marcos motores e variabilidade no uso de ventilação assistida. Cabe acrescentar que, quando a terapia é iniciada em fase pré-sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo II ou AME tipo III, e os desfechos de eficácia em termos de aquisição de marcos motores e de sobrevida passam a ser diferentes, uma vez que, independentemente das terapias, o indivíduo com AME tipo II é capaz de se sentar sem apoio e tem sobrevida maior que 2 anos, e aquele com tipo III é capaz de deambular sem apoio e tem sobrevida normal. Além disso, quando a terapia é iniciada, em fase sintomática, entre os 6 e 24 meses, em indivíduos com três cópias de *SMN2*, o diagnóstico pode ser tanto de AME tipo I quanto de AME tipo II. Os estudos, contudo, não tornam clara essa diferenciação, e muito provavelmente foram incluídos pacientes com AME tipo I, tipo II e tipo III nas análises, o que enviesa os resultados e agrupa incertezas sobre os ganhos clínicos observados. No grupo tratado entre 0-6 meses de idade, a análise de custo-efetividade demonstrou que, comparado à estratégia de menor custo (risdiplam), o onasemnogeno abeparvoveque apresentou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 1.106.748,47/QALY. Para o grupo tratado entre 6 meses e 2 anos, comparando-se a terapia gênica com a alternativa de menor custo (aqui foi a nusinersena), a razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 1.775.461,46/QALY. A análise de impacto orçamentário demonstrou que a ampliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque no SUS para a população entre >6 meses a ≤2 anos geraria um incremento de, aproximadamente, R\$ 625 milhões a 1 bilhão de reais em cinco anos da análise, conforme cenário de difusão adotado, caso os casos prevalentes fossem estimados a partir do relatório de monitoramento da tecnologia nusinersena de 2023. Já se o impacto orçamentário fosse avaliado com base na demanda aferida na SABEIS para definir os casos prevalentes, o impacto orçamentário em um cenário conservador seria de cerca de 771 milhões de reais e no cenário pragmático ficaria em torno de 883 milhões de reais, ambos ao longo de 5 anos.

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

Discussão da Conitec na apreciação inicial: Na 143ª Reunião Ordinária da Conitec, discutiu-se a ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações

bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. O Comitê apontou a ausência de estudos clínicos em pacientes de 6 a 24 meses na administração da terapia gênica e destacou a heterogeneidade dos estudos disponíveis quanto a características genéticas, clínicas e uso concomitante de outras terapias. Foi enfatizado que o medicamento está incorporado para AME tipo I diagnosticada até 6 meses de idade, condicionado a um ACR, o qual permitirá a geração de novas evidências. Manifestou preocupação com o horizonte temporal da análise econômica e com o *market-share* inicial de 20%, ressaltando incertezas decorrentes da heterogeneidade dos pacientes. Solicitou incluir no relatório informações mais detalhadas sobre os estudos citados no documento do STF.

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

Consulta pública: A Consulta Pública nº 80/2025 contou com 509 contribuições válidas. As opiniões favoráveis à ampliação de uso da tecnologia (98,8%; n = 503) destacaram a necessidade de garantir o acesso ao medicamento à população indicada em bula, pela dificuldade de acessá-lo até os seis meses de idade (faixa etária atualmente incorporada ao SUS) devido ao diagnóstico tardio, e mencionaram o seu custo elevado. Os participantes afirmaram que a efetividade da tecnologia promove ganhos motores, controle da doença, melhora na função respiratória e redução de internações. Também apontaram a melhora na qualidade de vida; a importância da intervenção em tempo oportuno; a otimização do uso de recursos por reduzir gastos com outras terapias; a segurança do tratamento; e a necessidade de ampliação de alternativas terapêuticas. Entre os efeitos positivos, também destacaram a comodidade posológica da tecnologia. Entre as dificuldades, as contribuições indicaram barreiras de acesso pelo SUS e a necessidade de recorrer a processos judiciais. Também mencionaram eventos adversos, dificuldades na administração e no diagnóstico. As contribuições técnico-científicas sugerem benefícios consistentes em sobrevida e função motora, perfil de segurança manejável e destacaram que a restrição etária atual penaliza pacientes diagnosticados tarde. Também, criticaram as análises econômicas por não incluírem o acordo de compartilhamento de risco nem um horizonte temporal mais amplo. O NATS acatou parte das novas evidências, mas manteve avaliação cautelosa, considerando as limitações metodológicas e a incerteza de longo prazo, além de preservar sua metodologia econômica conforme diretrizes nacionais. Apesar de não ter alterado as conclusões técnicas, a consulta pública ampliou o debate sobre o uso desta terapia gênica, trouxe novas evidências e perspectivas econômicas e permitiu captar a visão de valor da tecnologia sob a ótica de especialistas, pacientes e instituições, fortalecendo a compreensão social sobre seu potencial e seus desafios no SUS. A atualização dos dados da SABEIS reduziu o número estimado de novos pacientes em tratamento, o que alterou as projeções da análise orçamentária. Mesmo com menos indivíduos, o impacto total em cinco anos aumentou, totalizando, nesta análise, cerca de R\$ 830 milhões no cenário conservador e R\$ 1,07 bilhão no pragmático. Isso aconteceu devido à redistribuição dos custos entre as terapias e ao efeito acumulado ao longo do período. Ainda assim, o gasto médio por paciente e o custo individual das terapias diminuíram em relação às estimativas anteriores.

Discussão da Conitec na apreciação final: A 147^a Reunião Ordinária da Conitec rediscutiu a ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2* no SUS, a partir das contribuições advindas da consulta pública e das apresentações realizadas na reunião. A discussão destacou que a principal incerteza é a falta de evidências robustas para a faixa etária de 7–24 meses, especialmente quanto à manutenção dos ganhos motores em longo prazo. Reforçou-se que quanto mais precoce o tratamento, maiores os benefícios. Avaliou-se a possibilidade de um ACR, que deveria ser diferente do já vigente e focado em desempenho, visando mitigar a incerteza sobre a eficácia sustentada no grupo de 7–24 meses. Também foi enfatizado o motivo da não inclusão do estudo SMART ao relatório. Por fim, discutiu-se uma possível decisão pautada em ampliação intermediária da população-alvo. Ponderou-se que essa estratégia não mitigaria as incertezas identificadas, nem garantiria coerência na aplicação dos critérios clínicos.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec presentes na 147ª Reunião Ordinária, realizada em 8 de dezembro de 2025, deliberaram por maioria simples, recomendar a não ampliação de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de 2 anos de idade, com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até três cópias do gene *SMN2*. A decisão baseou-se na falta de evidências robustas de eficácia para a faixa etária de 7 a 24 meses, na ausência de evidência de custo-efetividade, ressaltando que os resultados são melhores quando o tratamento é iniciado antes dos 6 meses. Foi apontada insegurança para se definir uma faixa etária intermediária para a ampliação da atual incorporação. Apesar do voto desfavorável, registrou-se a necessidade de o SUS fortalecer o diagnóstico precoce e o acesso para pacientes elegíveis segundo o PCDT. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1065/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Apresentação	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL (genomas virais/mL)
Preço	PMVG 0%: R\$ 7.984.889,20 PMVG 18%: R\$ 6.547.610,19 (Extraídos da lista da CMED atualizada em 9 de maio de 2025)
Preço final proposto para incorporação	R\$ 6.203.205,89
Desconto sobre preço CMED	5,26% desconto sobre PMVG 0%
Custo de tratamento por paciente	R\$ 6.203.678,69 [#]
RCEI final	R\$ 1.775.461,46
População estimada	Cenário conservador (10% no 1º ano, com incremento anual de 10%) Com dados SABEIS: 1º ano* 2 casos de >6m até 2anos; em 5 anos 185 casos
Impacto orçamentário incremental (1º ano)	Com dados SABEIS: R\$ 10.912.688,64 (para um gasto total no 1º ano de R\$ 23.104.968,70) Com dados SABEIS + novo custo do risdiplam**: R\$ 11.163.958,47 (para um gasto total no 1º ano de R\$ 20.341.000,59)

[#]Este valor inclui custo medicamento (valor proposto pelo fabricante) somado aos exames necessários para uso do Onasemnogeno abeparvoveque (pré-infusão e seguimento de 3 meses, conforme recomendado em PCDT AME) e aplicação de medicamento (código SIGTAP 03.03.04.020-3 - Tratamento de doenças neurodegenerativas).

*No 1º ano foram considerados os casos novos que adentrariam o uso das opções de tratamento para a faixa etária de >6m a 2 anos (nusinersen ou risdiplam) e sobre este número aplicada uma percentagem de 10%, que viria a ser a % de beneficiados no ano um da introdução da tecnologia nessa faixa etária.

**Novo custo do risdiplam apresentado pós-CP foi de R\$ 21.070,82

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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

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

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

Os tipos III e IV da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos pacientes, respectivamente. De forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 18 meses de vida. Nesses subtipos, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos. O alcance de marcos

motores é bem distinto entre as classificações, sendo que o tipo III apresenta pior função motora e o tipo IV o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados⁵. As características dos subtipos da AME 5q estão sintetizadas no Quadro 1.

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

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

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

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

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

Mendonça et al. (2024)⁹ caracterizaram 706 pacientes com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, quanto às características demográficas, clínicas e genéticas, bem como dados de história natural. A maioria dos pacientes tinha AME 5q tipo I (42%), com 33% tendo tipo II e 23% tipo III. Havia 667 pacientes (94,4%) homozigotos para a deleção do exón 7 do *SMN1*. Do total, 131 (18,6%) pacientes tinham história familiar prévia da doença, e a taxa de recorrência familiar foi maior no tipo III (25,6%). Pacientes do tipo I apresentaram média de idade de 3 meses no início dos sintomas e um

atraso de mais de 3 meses até o diagnóstico genético. A mediana de sobrevida de pacientes com tipo I sem ventilação invasiva foi de 27 meses. Cerca de 50% dos pacientes com tipo III perderam a capacidade de caminhar aos 37 anos de idade⁹.

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

4.2 Tratamento recomendado

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

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

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos I e II determina o uso de nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque no Sistema Único de Saúde (SUS), conforme a idade do paciente e o tipo de AME 5q (Quadro 2). A utilização simultânea desses medicamentos não está preconizada, assim como o uso de nusinersena ou risdiplam por pacientes que iniciaram o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque⁶.

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

Medicamento	Idade e tipo de AME 5q
Onasemnogeno abeparvoveque	Indivíduos com até seis meses de idade (na data de solicitação do medicamento) e idade máxima de sete meses na data de infusão do medicamento, diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo I, com até três cópias de <i>SMN2</i> , desde que não estejam em ventilação mecânica invasiva por mais de 16 horas por dia. O uso poderá ser realizado em indivíduos pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) ou sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e início dos sintomas até o sexto mês de vida).
Nusinersena ou risdiplam ^a	Indivíduos com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo I ou II, com até três cópias de <i>SMN2</i> , além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação clínica: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com AME 5q do tipo 1 pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) e sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e início dos sintomas até o sexto mês de vida). - Pacientes com AME 5q do tipo 2 pré-sintomáticos (diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>) e sintomáticos (início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e até 12 anos de idade no início do tratamento; ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores).

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

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

4.3 Demanda atual

Diante do cenário existente de incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para crianças com AME tipo I de até seis meses de idade, foi demandada pelo STF a análise da ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para toda a população aprovada pela Anvisa, que compreende pacientes menores de 2 anos de idade com AME, com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. A demanda encaminhada à SCTIE/MS é fundamentada em um documento elaborado por especialistas, que argumentam quanto à não incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para todas as situações aprovadas pela Anvisa. Os autores apontam que a aprovação pela Conitec em 2022, para o tratamento exclusivo de AME tipo I, se baseou nas evidências disponíveis à época, que demonstravam benefício em crianças que receberam o medicamento até seis meses de idade e que tinham diagnóstico de AME tipo I. Mencionam também que há novas evidências que sugerem benefícios para pacientes com AME tipo II, e são apresentados os resultados dos seguintes estudos: os ensaios clínicos STR1VE US¹⁷,

STR1VE EU¹⁸, SPR1NT com duas e três cópias de *SMN2*^{19,20} (todos avaliados na submissão de 2022); a revisão sistemática de Fernandes et al. (2024)¹⁴; a revisão narrativa de Blair et al. (2022)²¹; o estudo observacional de base populacional de WeiB et al. (2024)²²; e o ensaio clínico SMART, conduzido por McMillan et al. (2025)²³. O Quadro 3 traz a relação dos estudos citados pelo demandante, e a avaliação quanto à elegibilidade desses estudos no contexto do presente relatório. Os motivos para exclusão são apresentados e discutidos no tópico 6.7 - Informações adicionais.

Quadro 3. Avaliação dos estudos apresentados pelo demandante.

Estudos elencados pelo demandante	Avaliação dos autores do relatório	
	Incluído	Excluído - motivo
Day et al., 2021 – STR1VE US ¹⁷	x	
Mercuri et al., 2021 – STR1VE EU ¹⁸	x	
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (2 cópias de <i>SMN2</i>) ¹⁹	x	
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (3 cópias de <i>SMN2</i>) ²⁰	x	
Fernandes et al., 2024 ¹⁴	x	
Blair et al., 2022 ²¹		x – não atende aos objetivos do relatório
WeiB et al., 2024 ²²	x	
McMillan et al., 2025 - SMART ²³		x – não atende aos objetivos do relatório

4.4 Recomendação anterior da Conitec

Em dezembro de 2022, a partir de uma submissão da Novartis Biociências S.A., a Conitec deliberou, por maioria simples, recomendar a incorporação ao SUS do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR)²⁴. O relatório atual visa avaliar a ampliação do uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. O Quadro 4 apresenta um comparativo entre o relatório anterior e o atual.

Quadro 4. Comparativo entre o relatório de recomendação da Conitec nº 793/2022 e o relatório atual.

Relatório	Nº 793 – Dezembro/2022	Relatório atual
População	Pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME)	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e

	do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).	diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias de <i>SMN2</i> .
Comparador utilizado na pergunta PICO	Sem limitação de comparador. Comparadores de especial interesse disponíveis no SUS: nusinersena e risdiplam.	Nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo.
Nº total de publicações incluídas	14 publicações.	29 publicações, das quais sete atenderam integralmente a PICO e 22 foram incluídas como evidências adicionais.
Tipos de estudos incluídos	Estudos clínicos não-randomizados, estudos de comparação indireta e estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e série de casos).	Ensaios clínicos fase II e III, estudos de seguimento, revisões sistemáticas com meta-análises, estudos de comparação indireta, estudos observacionais (prospectivos, retrospectivos e séries de casos acima de 5 pacientes).
Estudos incluídos	Mendell, 2017 (START); Mendell, 2021 (START LTFU); Day, 2021 (STR1VE US); Mercuri, 2021 (STR1VE EU); Strauss, 2022 (SPR1NT com 2 e 3 cópias de <i>SMN2</i>); Dabbous, 2019; Bischof, 2021; Ribeiro, 2022; Waldrop, 2020; Chand, 2021a; Chand, 2021b; Weiβ, 2021; D'Silva, 2022.	Evidências que se repetem do relatório anterior: Mendell, 2021 (START LTFU); Day, 2021 (STR1VE US); Mercuri, 2021 (STR1VE EU); Strauss, 2022 (SPR1NT com 2 e 3 cópias de <i>SMN2</i>); Bischof, 2021; Ribeiro, 2022; Waldrop, 2020; D'Silva, 2022. Novas evidências: Ali, 2024; AlNaimi, 2024; Alves, 2024; Barrois, 2024; Desguerre, 2024; Fernandes, 2024; Goedeker, 2024; Gowda, 2024; Lavie, 2024; Matesanz, 2021; McGrattan, 2023; Mendonça, 2024; Pascual-Morena, 2023; Servais, 2024; Shell, 2023; Stettner, 2023; Tokatly Latzer, 2023; Waldrop, 2024; WeiB, 2024; Yang, 2023.
Incluiu estudos de pacientes que fizeram troca de terapia (switching)	Estudo START-LTFU: 4 dos 10 pacientes fizeram uso de nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque; Waldrop (2020): dos 21 pacientes analisados, 11 haviam sido tratados com nusinersena previamente; Weiβ (2021): a maioria (76%) dos 76 participantes havia sido tratada previamente com nusinersena; D'Silva (2022): 90,5% receberam onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena.	Ali (2021): 78% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. AlNaimi (2023): 81,8% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. Alves (2024): 100% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. D'Silva (2022): 90,4% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena; 23,8% receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque. Goedeker (2024): 20% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena; 14,3% e 7,1% receberam nusinersena e risdiplam, respectivamente, após onasemnogeno abeparvoveque. Tokatly Latzer (2023): 33,3% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4,2% após risdiplam. Lavie (2024): 32% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4% após risdiplam. Matesanz (2021): 71,4% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. Mendonça (2024): 90,9% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena;

		27,3% receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque. Stettner (2023): 22,2% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. Waldrop (2020): 52,6% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena. Waldrop (2024): 22,7% receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e 4,5% após risdiplam; 2,3% e 43,2% receberam nusinersena e risdiplam, respectivamente, após onasemnogeno abeparvoveque. WeIB (2024): alguns pacientes receberam onasemnogeno abeparvoveque após nusinersena e risdiplam, não sendo possível estimar a proporção. Mendell (2021) - START LTFU: 40% em uso de nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque.
Desfechos avaliados no GRADE	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, resposta motora, eventos adversos graves.	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, deglutição, eventos adversos graves, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos de interesse especial.
Tipo da avaliação econômica escolhida	Avaliação de custo-utilidade.	Avaliação de custo-utilidade.
Comparador utilizado na avaliação econômica	Onasemnogeno abeparvoveque vs. nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque vs. Risdiplam.	Onasemnogeno abeparvoveque vs. Nusinersena ou Risdiplam.
Estimativa da população tratada no primeiro ano de uso da tecnologia	66	9 a 18 incluídos no 1º ano de tratamento*, conforme cenário adotado, na faixa etária de >6 meses a ≤2anos.

Fonte: Relatório de Recomendação nº 793. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME), 2022²⁵. *Não há dados epidemiológicos precisos sobre as frequências da doença por idade no país, portanto os valores são estimativas.

Com o propósito de apresentar de maneira abrangente e integrada todas as evidências atualmente disponíveis para a população de pacientes com aprovação de uso do onasemnogeno abeparvoveque pela Anvisa, este relatório incorpora tanto as novas evidências científicas recentemente identificadas quanto os estudos previamente analisados no relatório anterior. Esses estudos foram fundamentais para embasar a decisão de incorporação da tecnologia no tratamento de crianças de até seis meses de idade com AME tipo I. Dessa forma, a síntese aqui apresentada busca não apenas atualizar os achados com base nas informações mais recentes, mas também oferecer uma visão consolidada do conjunto de evidências, de modo a sustentar a avaliação do uso da terapia gênica em diferentes perfis de pacientes contemplados pela aprovação regulatória.

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O medicamento onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica recombinante baseada em vetor viral adeno-associado do sorotipo 9 (AAV9), desenvolvida para fornecer uma cópia totalmente funcional do gene que codifica a proteína SMN humana. O tratamento com esse medicamento aborda a causa genética da AME 5q por meio da administração intravenosa, em dose única, do gene humano *SMN* utilizando AAV9, que é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e apresenta um início rápido de efeito²⁶. O onasemnogeno abeparvoveque também foi desenvolvido para proporcionar uma expressão alta e contínua da proteína SMN²⁶. No Quadro 5 é apresentada a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 5. Ficha com a descrição técnica do onasemnogeno abeparvoveque.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Onasemnogeno abeparvoveque
Nome comercial	Zolgensma®
Apresentação	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL (genomas virais/mL)
Detentores do registro	Registro – 100681174 - NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A.
Fabricantes	Novartis Gene Therapies
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: <ul style="list-style-type: none">• mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou;• mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (<i>SMN1</i>) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (<i>SMN2</i>).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes menores de 2 anos de idade com AME que apresentem: mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias de <i>SMN2</i> .
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg, administrado em dose única via intravenosa
Patente	Não foram identificadas patentes atualmente vigentes que envolvam este princípio ativo. *

Fonte: Bula de onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®), registrada na Anvisa²⁷. Nota: *Para mais informações, consultar o Apêndice 10.

Contraindicações: título de anticorpos anti-AAV9 >1:50. A segurança e a eficácia de onasemnogeno abeparvoveque não foi estabelecida em pacientes com título de anticorpo AAV9 basal acima de 1:50²⁷.

Advertências e precauções²⁷:

Hepatotoxicidade

- Casos fatais já relatados.

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

Trombocitopenia

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

Microangiopatia trombótica (MAT)

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

Elevação de troponina I (lesão cardíaca)

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

Resposta imunológica sistêmica

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

Imunogenicidade (anticorpos AAV9)

- Testar anticorpos anti-AAV9 antes da infusão.

Pacientes com AME avançada

- Quanto mais precoce o tratamento, maior o benefício.

- Pacientes com fraqueza muscular grave, dependência de ventilação e sem capacidade de deglutição têm benefício reduzido.

Risco teórico de tumorigenicidade

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

Reações relacionadas à infusão

- Podem incluir hipersensibilidade, anafilaxia, erupções cutâneas, sintomas respiratórios e/ou alterações na frequência cardíaca e pressão arterial.

- Monitorar durante e após a infusão; tratar conforme necessário.

Fertilidade, gravidez e lactação

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

Uso pediátrico

- Não recomendado para recém-nascidos prematuros antes de atingir a idade gestacional a termo porque o tratamento concomitante com corticosteroides pode comprometer o desenvolvimento neurológico. Adiar a infusão de onasemnogênio abeparvoveque até que a idade gestacional a termo seja atingida.

- Dados de eficácia/segurança limitados em crianças ≥2 anos ou >13,5 kg.

5.2 Preços e custo da tecnologia

O custo unitário do onasemnogênio abeparvoveque foi consultado na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), em 24 de maio de 2025, para obtenção do Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), e contratos do Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme Quadro 6. Em resposta ao ofício enviado pela CGATS, o fabricante enviou uma proposta de preço ao Ministério da Saúde, em julho/2025, que corresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%, resultando em um valor unitário de R\$ 6.203.205,89 (seis milhões duzentos e três mil duzentos e cinco reais e oitenta e nove centavos).

Quadro 6. Custo unitário do medicamento onasemnogênio abeparvoveque

Medicamento	Custo unitário (PMVG 18%) ^a	Custo unitário (PMVG 0%) ^a	Proposta de preço do fabricante ^b	Custo unitário praticado em compras públicas ^d
Onasemnogênio abeparvoveque, suspensão para infusão intravenosa na concentração de 2,0 x 1013 gv/mL, embalagem com frasco contendo 5,5 mL ou 8,3 mL	R\$ 7.984.889,20	R\$ 6.547.610,19	R\$ 6.203.205,89 ^c	R\$ 5.963.883,19

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** PMVG 18%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 18%; PMVG 0%: Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS de 0%. **Notas:** ^a Extraído da lista da CMED atualizada em 9 de maio de 2025. ^bProposta encaminhada ao Ministério da Saúde pelo fabricante, em

julho/2025. ^cCorresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%. ^dExtraído de contrato de aquisição do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde, nº 64/2024, de fevereiro de 2024, e corresponde ao PMVG 0% à época.

O medicamento está incorporado ao SUS para o tratamento de pacientes pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, condicionado a um ACR. Esse acordo está vinculado ao desempenho da terapia no paciente e prevê o pagamento da seguinte forma: 40% do preço total, no ato da infusão; 20% após 24 meses da infusão, se o paciente atingir sustento cefálico; 20% após 36 meses da infusão, se o paciente alcançar controle de tronco (sentar-se por, no mínimo, 10 segundos sem apoio); 20% após 48 meses da infusão, se houver manutenção dos ganhos motores alcançados. Haverá cancelamento das parcelas se houver óbito ou progressão da doença para ventilação mecânica permanente²⁸.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder à pergunta “Para pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque demonstra ser mais eficaz, efetivo e seguro em comparação à nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no Quadro 7. Os métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**.

Quadro 7. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

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

Fonte: Elaboração própria.

6.1 Caracterização dos estudos com grupo comparador

Após o processo de triagem dos artigos recuperados na busca (**Apêndice 2 e 3**), sete estudos atenderam integralmente a PICOS e foram incluídos na síntese de evidências (**Apêndice 4**): quatro publicações referentes a três ensaios clínicos (EC) não randomizados de fase 3, dois estudos de comparação indireta, e um estudo observacional. Dentre esses estudos, apenas o estudo observacional de Alves et al. (2024)²⁹ não estava incluído no relatório anterior, e agrupa novas informações ao conjunto das evidências já discutidas previamente na Conitec. As principais características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro A4, no **Apêndice 4**. Ainda, os resultados detalhados e o risco de viés são apresentados no **Apêndice 5 e 6**, respectivamente. Outros 22 estudos que abordam o uso de onasemnogênio abeparvoveque na população de interesse, porém sem grupo comparador, foram incluídos e estão descritos separadamente no tópico 6.6.

O estudo de Alves et al. (2024)²⁹ é o único estudo, dentre aqueles com grupo comparador, que traz informações sobre o uso da terapia gênica em indivíduos entre 6 e 24 meses de idade. Trata-se de um estudo observacional retrospectivo conduzido no Rio de Janeiro, no qual foram incluídos dez pacientes com AME tipo I, sendo oito com duas cópias de *SMN2*, um com três cópias, e um sem informação do número de cópias de *SMN2*. Todos os pacientes receberam onasemnogênio abeparvoveque entre sete e 24 meses de idade. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo 1 (n=5), que utilizou apenas nusinersena, com início médio do tratamento aos 53,6 meses de idade; e grupo 2 (n=5), que iniciou com nusinersena aos sete meses e posteriormente recebeu onasemnogênio abeparvoveque a uma média de idade de 15,2 meses. As crianças foram acompanhadas por até 18 meses no grupo 1 e 29 meses no grupo 2²⁹.

Com relação aos demais estudos, todos foram conduzidos em pacientes com idade de até 6 meses, e já foram discutidos em relatório anterior da Conitec. O estudo STR1VE US¹⁷ é um EC de fase 3, aberto, de braço único, multicêntrico, conduzido em 12 centros nos Estados Unidos. Vinte e duas crianças com AME tipo I sintomáticas, com duas cópias do gene *SMN2* e idade inferior a 6 meses participaram do estudo, e receberam onasemnogênio abeparvoveque a uma média de idade de 3,7 meses. O desfecho primário foi sentar-se independentemente por 30 segundos aos 18 meses de idade e sobrevida livre de ventilação permanente aos 14 meses, em comparação ao observado em uma coorte de história natural da doença¹⁷.

O estudo STR1VE EU, conduzido por Mercuri et al. (2021)¹⁸, é um EC multicêntrico europeu, aberto, de braço único e fase 3. Foi conduzido em pacientes com diagnóstico confirmado de AME tipo I, duas cópias de *SMN2*, sintomáticos, com idade inferior a 6 meses no momento da infusão de onasemnogênio abeparvoveque, e com doença mais avançada em relação ao estudo STR1VE US, incluindo crianças com suporte ventilatório não invasivo por < 12h ao dia ou suporte nutricional. O desfecho primário foi a capacidade de sentar-se de forma independente por pelo menos 10 segundos até os 18 meses de idade, e foi comparado a uma coorte de história natural da doença¹⁸.

O estudo SPR1NT é um EC de fase 3, aberto, de braço único, conduzido na Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido e EUA. Avaliou onasemnogênio abeparvoveque em crianças com AME pré-sintomáticas, com deleção bialélica do

gene *SMN1*. Os resultados desse estudo foram publicados em dois artigos distintos, um para portadores de duas cópias de *SMN2*¹⁹ e outro para portadores de três cópias do gene *SMN2*²⁰. Em relação aos pacientes com 2 cópias de *SMN2*, 14 indivíduos diagnosticados por triagem neonatal ou teste pré-natal receberam a terapia gênica com uma idade média de 20,6 dias, e foram avaliados quanto ao desfecho primário de sentar-se de forma independente por ≥30 segundos até os 18 meses de idade¹⁹. Com relação aos pacientes com três cópias de *SMN2*, o estudo SPR1NT incluiu 15 recém-nascidos, tratados com onasemnogeno abeparvoveque a uma média de idade de 28,7 dias, e o desfecho primário foi o marco motor de ficar em pé de forma independente por ≥3 segundos até os 24 meses de idade²⁰.

Bischof et al. (2021)³⁰ compararam indiretamente onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena no tratamento da AME tipo I. O desenho foi uma análise de comparação indireta ajustada por pareamento (*matching-adjusted indirect comparison*, MAIC), utilizando dados individuais dos estudos START e STR1VE-US (onasemnogeno abeparvoveque, n=34) e dados agregados dos estudos ENDEAR e SHINE (nusinersena, n=81). O ajuste foi realizado para alinhar as populações dos estudos em relação a características prognósticas críticas, principalmente necessidade de suporte nutricional e escore basal na escala CHOP INTEND, que avalia força e função motora ampla e está detalhada no **Apêndice 1**³⁰.

O estudo conduzido por Ribero et al. (2022)³¹ comparou indiretamente a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque (avaliado no estudo STR1VE-US, n= 22) e do risdiplam (avaliado no estudo FIREFISH, n=58), utilizando metodologias de comparação indireta ajustada por população. Os participantes analisados foram crianças com AME tipo I, e as comparações foram feitas utilizando variáveis prognósticas e preditivas conhecidas, como idade na primeira dose, duração da doença e escore basal CHOP-INTEND, para ajustar os grupos e minimizar vieses³¹.

6.2 Efeitos desejáveis dos estudos com grupo comparador

Os resultados dos desfechos de eficácia, efetividade e segurança dos sete estudos que atenderam integralmente a PICOS são apresentados conforme a faixa etária dos indivíduos no momento da administração da terapia gênica, com destaque para a população com idade acima de 6 meses, representada por apenas um único estudo observacional.

6.2.1. Sobrevida global e sobrevida livre de eventos

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

No contexto brasileiro, Alves et al. (2024) reportou sobrevida global de 100% nos grupos onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) e nusinersena. Os cinco pacientes que receberam a terapia gênica foram acompanhados por períodos de tempo diversos, que variaram de 16 a 29 meses, e os cinco pacientes que receberam apenas nusinersena foram acompanhados por 18 meses²⁹.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Os estudos STR1VE US e STR1VE EU demonstraram taxas de sobrevida global aos 18 meses de idade de 95% e 97%, respectivamente^{17,18}. Comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena revelou um *hazard ratio* (HR) de 0,35 (IC95% 0,09–1,32; IC99% 0,06–2,01) para esse desfecho³⁰.

Quanto à sobrevida livre de eventos, os estudos STR1VE US e STR1VE EU relataram taxas de 91% (IC95% 79–100) e 97% (IC95% 91–100) aos 14 meses de idade^{17,18}. Já no estudo SPR1NT, foi de 100% aos 14 meses de idade e ao final do estudo (18 meses para duas cópias de *SMN2* e 24 meses para três cópias)^{19,20}. Na coorte de história natural da doença, essa taxa corresponde a 26% aos 14 meses de idade ($p<0,0001$)^{17,18}. Comparações indiretas mostraram HR de 0,19 (IC95% 0,07–0,54; IC99% 0,05–0,74) em favor de onasemnogeno abeparvoveque sobre nusinersena, indicando superioridade estatística³⁰. Em contrapartida, a comparação entre risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque apresentou HR de 0,94 (IC95% 0,03–4,06)³¹.

6.2.2. Função motora

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

Nos pacientes brasileiros avaliados por Alves et al. (2024)²⁹, dentre aqueles que receberam onasemnogeno abeparvoveque (e nusinersena previamente), 100% alcançaram CHOP INTEND ≥ 40 pontos (intervalo de 48-64 pontos), 60% sentaram-se sem suporte e 40% caminharam com apoio. No grupo que recebeu apenas nusinersena, a pontuação no CHOP INTEND variou entre 6 - 53 pontos, 20% sentaram-se sem apoio, enquanto 60% não atingiram nenhum marco motor²⁹.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

No EC STR1VE US, 95% dos pacientes alcançaram escore ≥ 40 pontos na escala CHOP INTEND, enquanto 73% atingiram esse escore no STR1VE EU, que foi conduzido em crianças com doença mais avançada em relação ao STR1VE US. Na coorte comparadora, essa marca foi atingida por 4% dos indivíduos^{17,18}. No SPR1NT com duas cópias de *SMN2*, 100% dos pacientes atingiram CHOP-INTEND > 40 , *versus* 0 na coorte de história natural comparadora aos 18 meses de idade ($p<0,0001$)¹⁹. Na comparação indireta do risdiplam versus onasemnogeno abeparvoveque, foi obtido uma razão de chances (OR) de 2,3 (IC95% 0,233–54,091) para CHOP INTEND ≥ 40 pontos³¹.

Com relação à aquisição de marcos motores, o estudo STR1VE US demonstrou que 59% dos pacientes atingiram o marco de sentar-se sem apoio por mais de 30 segundos, e que 5% ficaram de pé ou caminharam sem apoio, aos 18 meses de idade. No STR1VE EU, o marco de sentar-se sem apoio por mais de 10 segundos foi alcançado por 44% dos

pacientes, e 3% ficaram em pé ou caminharam sem apoio aos 18 meses de idade. Na coorte de história natural comparadora, nenhum paciente alcançou esses marcos motores^{17,18}.

No estudo SPR1NT que avaliou pacientes pré-sintomáticos com duas cópias de *SMN2*, os marcos motores de sentar-se sem apoio por ≥ 30 segundos, ficar de pé independentemente e caminhar sem apoio foram atingidos por 100%, 79% e 64%, respectivamente, aos 18 meses de idade, enquanto nenhum paciente da coorte de história natural atingiu esses marcos nesse tempo de acompanhamento¹⁹. No grupo com três cópias de *SMN2*, 100% ficaram de pé sem apoio e 93% caminharam independentemente aos 24 meses de idade, contrastando com 24% e 21%, respectivamente, observados na coorte de história natural²⁰.

Comparações indiretas de risdiplam *versus* onasemnogeno abeparvoveque demonstraram um OR de 0,65 (IC95% 0,067–5,375) para o marco de sustento do controle cefálico, OR de 0,75 (IC95% (0,149–5,264) para sentar-se sem apoio ≥ 30 segundos e um OR de 5,2 (IC95% 0,352–1,677.000) para ficar de pé com apoio na comparação entre risdiplam *versus* onasemnogeno abeparvoveque³¹. Na comparação do onasemnogeno abeparvoveque com nusinersena, obteve-se uma razão de risco (RR) de 2,79 (IC95% 1,13–6,89) para o marco motor de sentar-se independentemente e uma RR de 2,08 (IC95% 0,06–76,33) para andar sem apoio aos 24 meses de idade³⁰.

6.2.3. Qualidade de vida

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

6.3 Efeitos indesejáveis dos estudos com grupo comparador

6.3.1. Função respiratória – necessidade de suporte ventilatório

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

O estudo de Alves et al. (2024)²⁹ demonstrou piora dos pacientes durante o seguimento. Pacientes que receberam nusinersena + onasemnogeno abeparvoveque evoluíram de 20% para 100% em ventilação não invasiva (VNI), enquanto no grupo que recebeu apenas nusinersena, um paciente sem suporte ventilatório evoluiu para VNI, e os demais se mantiveram em uso de ventilação mecânica invasiva²⁹.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos estudos STR1VE US e STR1VE EU, 18% e 61%, respectivamente, estavam em suporte ventilatório aos 18 meses de idade, em comparação com 100% da coorte de história natural da doença^{17,18}. Destacamos que o STR1VE EU, ao

contrário do STR1VE US, incluiu crianças em suporte ventilatório não invasivo no *baseline*. Os estudos SPR1NT relataram ausência completa de suporte ao final do seguimento^{19,20}.

6.3.2. Eventos adversos – eventos adversos de interesse especial

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

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

No estudo brasileiro conduzido por Alves et al. (2024), 20% dos pacientes do grupo onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) apresentaram elevação de enzimas hepáticas, enquanto nenhum EA relacionado ao tratamento foi observado no grupo nusinersena²⁹.

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos estudos STR1VE US¹⁷ e STR1VE EU¹⁸, os EAIE foram relatados por 59% e 58% dos pacientes, respectivamente. Hepatotoxicidade, caracterizada principalmente por elevação de aminotransferases, foi um dos eventos mais prevalentes, observada em 32% dos participantes no STR1VE US e em 55% no STR1VE EU^{17,18}. Alterações hematológicas, especialmente trombocitopenia, foram identificadas em 36% e 9,1% dos pacientes, respectivamente, enquanto eventos cardíacos ocorreram em proporções de 18% e 15,1%^{17,18}. Anormalidades neurológicas, como ganglionopatias, foram relatadas apenas no STR1VE US (23%)¹⁷.

Nos estudos SPR1NT com duas e três cópias de *SMN2*, os EAIE mais comuns incluíram, respectivamente, hepatotoxicidade (21% e 27%) e trombocitopenia (21% e 13%). Além disso, anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia dorsal foram identificadas em 21% e 7% dos pacientes, respectivamente, e microangiopatia trombótica foi observada em 14% no grupo com duas cópias do *SMN2*^{19,20}.

6.4 Avaliação da qualidade da evidência dos estudos com grupo comparador

A classificação da qualidade da evidência foi feita por desfecho e por delineamentos agrupados de estudos clínicos, observacionais e comparações indiretas, conforme apresentado no Quadro 8 abaixo. Os quadros completos conforme a metodologia GRADE encontram-se no **Apêndice 1**, Quadro A2.

Quadro 8. Avaliação da qualidade da evidência.

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

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis dos estudos com grupo comparador

Nos pacientes que receberam a terapia gênica a partir de 6 meses até os 24 meses de idade, os dados são limitados e baseados em um único estudo observacional brasileiro com 5 indivíduos que fizeram uso da terapia gênica posteriormente à nusinersena, em comparação à 5 indivíduos que receberam apenas nusinersena. Sobrevida global de 100% foi relatada tanto no grupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque (com nusinersena prévia) quanto naqueles que receberam apenas nusinersena. Todos os pacientes que receberam a terapia gênica atingiram CHOP INTEND ≥ 40 (intervalo de 48-64 pontos), 60% sentaram-se sem suporte e 40% caminharam com apoio. No grupo nusinersena, a pontuação no CHOP INTEND foi inferior (intervalo de 6-53 pontos), 20% sentaram-se sem apoio, e 60% não atingiram nenhum marco motor. Quanto aos eventos adversos, 20% dos indivíduos no grupo onasemnogeno abeparvoveque apresentaram elevação de enzimas hepáticas, sem relatos de eventos adversos relacionados ao tratamento no grupo nusinersena. O impacto sobre a função respiratória foi negativo em ambos os grupos. Pacientes em uso de terapia gênica evoluíram de 20% em VNI no *baseline* para 100% ao final do seguimento, enquanto no grupo nusinersena um paciente

sem suporte ventilatório no *baseline* evoluiu para VNI, e os demais se mantiveram em uso de ventilação mecânica invasiva²⁹.

Na faixa etária de 0-6 meses, a terapia gênica mostrou impacto na sobrevida global (95%–97% aos 18 meses) e na sobrevida livre de eventos (91%–100% aos 14 meses), com resultados estatisticamente superiores à história natural (26%) e, em comparações indiretas, ao nusinersena (HR 0,19; IC95% 0,07–0,54)^{17–20,30}. Em termos de função motora, grande parte dos pacientes superou o escore de 40 pontos na escala CHOP INTEND (95% no STR1VE US; 100% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), enquanto no máximo 4% atingiram esse escore na coorte de história natural da doença^{17,19}. O alcance de marcos motores aos 18 meses de idade, dentre eles sentar-se sem apoio (alcançado por 44% no STR1VE EU até 100% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), ficar de pé sem suporte (3% no STR1VE EU até 79% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*) e andar sem apoio (3% no STR1VE EU até 64% no SPR1NT com duas cópias de *SMN2*), contrastam com os pacientes da história natural da doença, em que tais marcos não foram atingidos por nenhum paciente nesse tempo de acompanhamento^{17–19}. Entre os pacientes com três cópias de *SMN2* do estudo SPR1NT, 100% ficaram de pé sem apoio e 93% caminharam independentemente aos 24 meses de idade, contrastando com 24% e 21%, respectivamente, observados na coorte de história natural²⁰. Comparações indiretas apontam superioridade sobre nusinersena para o desfecho de sentar-se sem apoio (RR 2,79; IC95% 1,13–6,89)³⁰. Apesar dos benefícios, hepatotoxicidade foi descrita em 21% a 55% dos pacientes em uso de terapia gênica, trombocitopenia em 9% a 36% e eventos cardíacos de 15% a 18%^{17–20}. Além disso, alterações neurológicas, como ganglionopatias, ocorreram em até 23%^{17,19,20}. A necessidade de suporte ventilatório aos 18 meses de idade se mostrou inferior nos pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque (0% nos estudos SPR1NT, 18% no STR1VE US e 61% no STR1VE EU) em relação à observada na coorte de história natural da doença (100%)^{17–20}. Ressaltamos que esses estudos foram avaliados anteriormente pela Conitec por ocasião da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para crianças com AME tipo I até seis meses de idade.

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

6.6 Estudos incluídos sem grupo comparador

Além dos sete estudos descritos anteriormente, a busca na literatura recuperou outros 22 estudos que abordam o uso de onasemnogeno abeparvoveque na população de interesse, porém sem grupo comparador. Esses estudos

agregam informações relevantes, principalmente relacionadas a indivíduos que receberam a terapia gênica entre 6 e 24 meses de idade. Trata-se de três revisões sistemáticas com metanálise (RS-MA), dois estudos *post-hoc*, um estudo de seguimento de EC e 16 estudos observacionais, sendo um brasileiro. Destes, 19 estudos representam novas evidências em relação ao relatório anterior, e são eles: Ali, 2024; AlNaimi, 2024; Barrois, 2024; Desguerre, 2024; Fernandes, 2024; Goedeker, 2024; Gowda, 2024; Lavie, 2024; Matesanz, 2021; McGrattan, 2023; Mendonça, 2024; Pascual-Morena, 2023; Servais, 2024; Shell, 2023; Stettner, 2023; Tokatly Latzer, 2023; Waldrop, 2024; WeiB, 2024; Yang, 2023.

A seguir, apresentamos resumidamente esses estudos, conforme a faixa etária de administração do onasemnogeno abeparvoveque. No Quadro A4, no **Apêndice 4**, estão descritas as principais características desses estudos. Os resultados detalhados e o risco de viés são apresentados nos **Apêndices 5 e 6**, respectivamente.

- Entre 6 meses e 24 meses de idade

Mendonça et al. (2024)³² realizou um estudo retrospectivo multicêntrico conduzido em cinco centros no Brasil. Foram incluídos 41 pacientes, dos quais 33 tiveram seus dados extraídos para o presente relatório, pois contemplam os requisitos da PICO. Esses participantes apresentavam média de idade de 16,5 meses no momento da terapia gênica. A maioria (91%) havia recebido tratamento prévio com nusinersena, e 27% continuaram o uso após administração de onasemnogeno abeparvoveque³².

O estudo de Matesanz et al. (2021)³³, por sua vez, foi conduzido em um único centro nos EUA, avaliou sete pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades que variaram de 7,5 a 19,2 meses. Cinco dos sete pacientes (71%) já haviam recebido tratamento prévio com nusinersena³³.

- Até os seis meses de idade

As RS-MA de proporção trazem dados agregados dos estudos START (coorte com dose terapêutica), START LTFU, STR1VE US e STR1VE EU¹⁴; START (coorte com dose terapêutica), STR1VE US, STR1VE EU e SPR1NT com 2 cópias de *SMN2*³⁴ e START, STR1VE US, STR1VE EU³⁵. Os estudos *post hoc* avaliaram os componentes de deglutição e nutrição oral nos EC START, STR1VE US e STR1VE EU³⁶ e nas coortes com duas e três cópias de *SMN2* do estudo SPR1NT³⁷. O estudo de seguimento START LTFU acompanhou, por um tempo médio de até 6,2 anos, pacientes que receberam a dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque no EC START³⁸.

- Entre 0-24 meses de idade (com possibilidade de estratificação por faixa etária)

Alguns estudos observacionais avaliaram pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades diversas, mas que permitiram avaliação dos desfechos em subgrupos distintos: até seis meses de idade, e entre seis e 24 meses de idade.

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

O estudo de Desguerre et al. (2024)³⁹ foi um estudo prospectivo multicêntrico realizado na França, com o objetivo de avaliar onasemnogeno abeparvoveque como primeira e única linha de tratamento. Foram incluídos 29 pacientes, sem suporte ventilatório ou nutricional invasivo prévio, que receberam terapia gênica a uma média de idade de 7,5 meses (2,1 a 12,5 meses), e que foram acompanhadas por no mínimo 12 meses³⁹.

O estudo de Goedeker et al. (2024)⁴⁰ foi um estudo multicêntrico, retrospectivo, realizado nos Estados Unidos e na Austrália. Foram incluídos 66 pacientes no estudo, dos quais 15 tiveram os dados extraídos para o presente relatório por estarem de acordo com a PICO de interesse. A maioria (80%) recebeu onasemnogeno abeparvoveque como tratamento inicial, enquanto 20% iniciaram com nusinersena. A administração da terapia gênica se deu em idades que variaram de 10 dias a sete meses⁴⁰.

O estudo de Gowda et al. (2024)⁴¹ foi um estudo observacional multicêntrico, realizado no Reino Unido, que avaliou a terapia com onasemnogeno abeparvoveque em 99 pacientes, dos quais 78 possuíam idade inferior a dois anos no momento da infusão da terapia gênica, e tiveram os dados extraídos para o presente relatório. O estudo relata uso prévio de nusinersena e risdiplam, mas não deixa claro quantos estão no subgrupo com idade ≤ 2 anos⁴¹.

O estudo conduzido por Tokatly Latzer et al. (2023)⁴² foi um estudo observacional prospectivo multicêntrico realizado em Israel. Participaram do estudo 25 indivíduos, sendo 24 deles com duas ou três cópias de *SMN2*, e tiveram os dados extraídos para o relatório. As crianças receberam onasemnogeno abeparvoveque entre 0,3 e 24 meses de idade, com 33,3% em uso prévio de nusinersena e 4,2% de risdiplam, acompanhados por até 24 meses⁴².

Waldrop et al. (2020)⁴³ conduziu um estudo retrospectivo multicêntrico em Ohio, Estados Unidos. Foram incluídos 21 pacientes, dos quais 19 tiveram os dados extraídos por contemplarem os critérios da PICO. Os pacientes receberam onasemnogeno abeparvoveque entre 1 e 23 meses de idade, dos quais 53% haviam recebido nusinersena previamente⁴³. Já o estudo de Waldrop et al. (2024)⁴⁴ foi um estudo retrospectivo multicêntrico também conduzido em Ohio, de acompanhamento da coorte do estudo de 2020 e inclusão de novos participantes. Um total de 44 indivíduos tiveram os dados extraídos por contemplarem os critérios da PICO, sendo 22,7% com uso prévio de nusinersena e 4,5% de risdiplam. O tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se deu entre 7 e 729 dias de idade⁴⁴.

Já o estudo conduzido por WeiB et al. (2024) apresenta dados estratificados de indivíduos entre 0-6 semanas, 6 semanas-8 meses, 8-24 meses de idade no momento da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Trata-se de um estudo observacional de base populacional em bancos de dados de 29 centros na região da Alemanha, Áustria e Suíça. Foram incluídos indivíduos com duas ou três cópias de *SMN2*, sintomáticos ou pré-sintomáticos, de todas as idades, que receberam apenas a terapia gênica ou fizeram tratamento prévio com nusinersena e/ou risdiplam²². Para o presente relatório, apresentamos as análises realizadas na população de interesse da PICO.

- Entre 0-24 meses de idade (sem estratificação por faixa etária)

Nos demais estudos observacionais, não foi possível avaliar os desfechos conforme subgrupo de idade de administração da terapia gênica. O estudo de Servais et al. (2024)⁴⁵ consistiu em um estudo observacional prospectivo, multicêntrico e multinacional, desenvolvido no âmbito do registro RESTORE, que avaliou pacientes dos Estados Unidos, Japão e alguns países da Europa e Ásia. Foram incluídos 70 pacientes, com média de idade na infusão de onasemnogeno abeparvoveque de 10,7 meses⁴⁵.

O estudo conduzido por Ali et al. (2021)⁴⁶ consistiu em uma série de casos retrospectiva, realizada em um único centro no Catar, com nove pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque em idades que variaram de 4 meses a 1 ano e 11 meses. Desses, 78% fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica⁴⁶. Ainda no Catar, AlNaimi et al. (2023)⁴⁷ realizaram um estudo retrospectivo, de revisão de prontuários, que envolveu 11 crianças sintomáticas e que receberam onasemnogeno abeparvoveque antes dos dois anos de idade, entre quatro e 23 meses de idade. Nove crianças (82%) fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica, recebendo uma mediana de cinco doses⁴⁷.

O estudo conduzido por Barrois et al. (2024)⁴⁸ foi um estudo prospectivo, realizado em único centro em Paris, com crianças tratadas exclusivamente com onasemnogeno abeparvoveque como monoterapia. Foram incluídos 15 pacientes com idade mediana de 8,6 meses no início, acompanhados por 24 meses⁴⁸.

O estudo de Lavie et al. (2024)⁴⁹ foi um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico realizado em Israel. Foram incluídos 25 pacientes sintomáticos, tratados com administração de onasemnogeno abeparvoveque entre 0,36 e 23 meses de idade (mediana de 6,1 meses), e acompanhados por um ano em média. Dos participantes, 64% eram *naive* para tratamentos prévios, enquanto os demais haviam recebido nusinersena (32%) ou risdiplam (4%) antes da terapia gênica⁴⁹.

O estudo de Stettner et al. (2023)⁵⁰ foi um estudo prospectivo observacional tipo série de casos, conduzido em múltiplos centros na Suíça. Participaram nove indivíduos, dos quais 22% receberam nusinersena previamente. A idade no momento do tratamento variou entre 19 e 527 dias, e os pacientes foram acompanhados por uma média de 383 dias⁵⁰.

6.6.1 Efeitos desejáveis e indesejáveis

A seguir, apresentamos os resultados de eficácia, efetividade e segurança desses estudos, organizados de acordo com a faixa etária em que os indivíduos receberam a terapia gênica, com destaque aos achados referentes às crianças que iniciaram o tratamento após os 6 meses de idade.

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

No contexto brasileiro, foi observada uma sobrevida global de 96,9% em coorte na qual a maioria havia recebido nusinersena antes da administração da terapia gênica³². Estudo conduzido na França, por sua vez, encontrou uma sobrevida global de 94,7% entre pacientes sintomáticos e sem tratamento prévio com outras terapias modificadoras da doença³⁹.

Aquisição do marco motor de sustento cefálico foi alcançado por 12% dos indivíduos, sentar-se sem apoio \geq 10 segundos por 42%, e a marcha com apoio por apenas 3% no contexto brasileiro³². Nos estudos observacionais internacionais, sustento cefálico foi observado em 77% a 100% dos indivíduos^{39,42}. Sentar-se sem apoio \geq 10 segundos foi alcançado por 87,5%¹¹, enquanto sentar-se sem apoio por \geq 30 segundos foi observado em 92% dos pacientes em 24 meses³⁹. Andar com e sem apoio foi alcançado por 44% e 37%, respectivamente, sendo todos usuários prévios de nusinersena, e alguns continuaram seu uso após a terapia gênica¹¹.

Estudo observacional brasileiro destacou redução da necessidade de suporte ventilatório (de 87,8% para 36,4%) após seis meses de uso da terapia gênica³². Nos estudos internacionais, observou-se aumento do uso de VNI, com 5,5% no *baseline* versus 22% e 17% após 12 e 24 meses, respectivamente³⁹, e de 15% no *baseline* para 46% ao final do acompanhamento⁴². Waldrop et al. (2020)⁴³ documentaram estabilidade no uso de VNI (58% no *baseline* e no final do acompanhamento), e Waldrop et al. (2024)⁴⁴ observaram redução no uso de VNI, de 50% para 25%, porém com 12% em ventilação mecânica permanente (traqueostomia) ao final do estudo.

Estudo brasileiro descreveu um caso de microangiopatia trombótica (3%), manifestada clinicamente por trombocitopenia grave, anemia hemolítica e disfunção renal³². Estudo conduzido por Matesanz et al. (2021) nos EUA observou trombocitopenia em 100% dos indivíduos; elevação de gama glutamil transferase (GGT) em 86% e de troponina I em 28,6%, além de elevação em AST e ALT (em 57% e 43%, respectivamente) uma semana após a administração da terapia gênica, com elevação subsequente de AST e/ou ALT em 86% dos pacientes no período de três a 12 semanas³³.

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

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

superiores no subgrupo entre 0-6 semanas. Para os subgrupos de 6 semanas-8 meses e de 8-24 meses, observou-se similaridade entre os escores obtidos ao longo do tempo²².

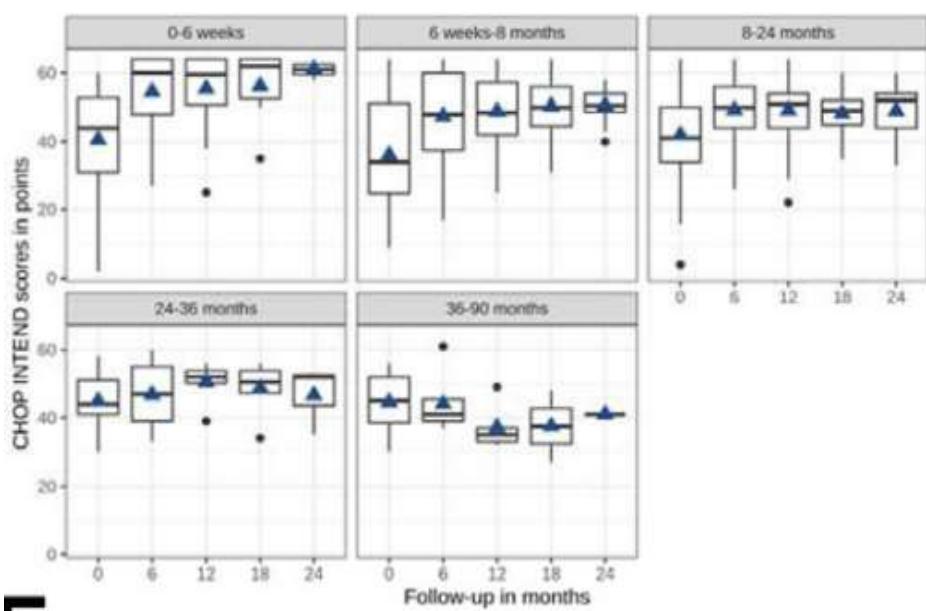


Figura 1. Pontuações na escala CHOP INTEND conforme faixa etária na infusão de onasemnogeno abeparvoveque, ao longo do tempo de seguimento (em meses).

Fonte: WeiB et al., 2024²².

Aquisição dos marcos motores de senta-se, ficar de pé e caminhar independentemente são mostrados na Figura 2, comparativamente entre as faixas etárias de administração da terapia gênica, conforme idade do paciente no seguimento (em meses). Em geral, a probabilidade de aquisição do marco motor de sentar-se independente foi semelhante entre aqueles que receberam a terapia gênica de 0-6 semanas e de 8-24 meses, com a diferença de que o primeiro subgrupo atingiu esse marco mais precocemente. Observou-se semelhança entre os subgrupos de 6 semanas – 8 meses e de 8-24 meses quanto à possibilidade de aquisição do marco motor de ficar de pé sem apoio, ainda que o primeiro subgrupo tenha atingido esse marco mais precocemente. Para o marco motor de caminhar independentemente, o subgrupo de 8-24 meses apresentou uma probabilidade inferior aos subgrupos com idades menores na aplicação da terapia gênica. O subgrupo entre 0-6 semanas alcançou uma probabilidade superior aos demais subgrupos para ficar de pé e caminhar sem apoio, dentro de esperado para o desenvolvimento normal conforme a OMS²².

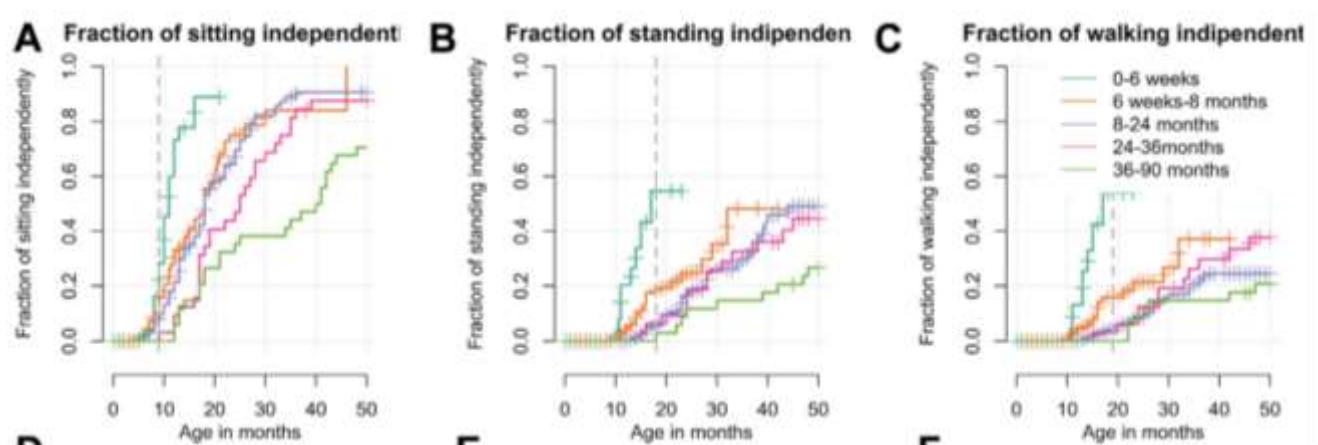


Figura 2. Probabilidade de atingir os marcos motores de sentar-se (A), ficar em pé (B) e caminhar (C) independentemente, após terapia gênica, nas faixas etárias ≤6 semanas (turquesa), 6 semanas a 8 meses (laranja), 8 a 24 meses (roxo), 24 a 36 meses (rosa) e 36 a 90 meses (verde). As linhas verticais representam observações censuradas quando o marco não foi atingido na última consulta registrada. As linhas tracejadas verticais marcam o 99º percentil para o desenvolvimento normal, de acordo com o Estudo de Referência Multicêntrico de Crescimento da Organização Mundial da Saúde⁵¹.

Fonte: WeiB et al., 2024²².

Quanto aos eventos adversos, observou-se aumento do risco de hepatopatia com a idade em relação a todos os outros eventos adversos não hepáticos. A frequência de eventos adversos hepáticos foi superior em crianças com mais de 8 meses, apesar da frequência de eventos adversos não hepáticos permanecer estável em todas as faixas etárias, conforme ilustrado na Figura 3²².

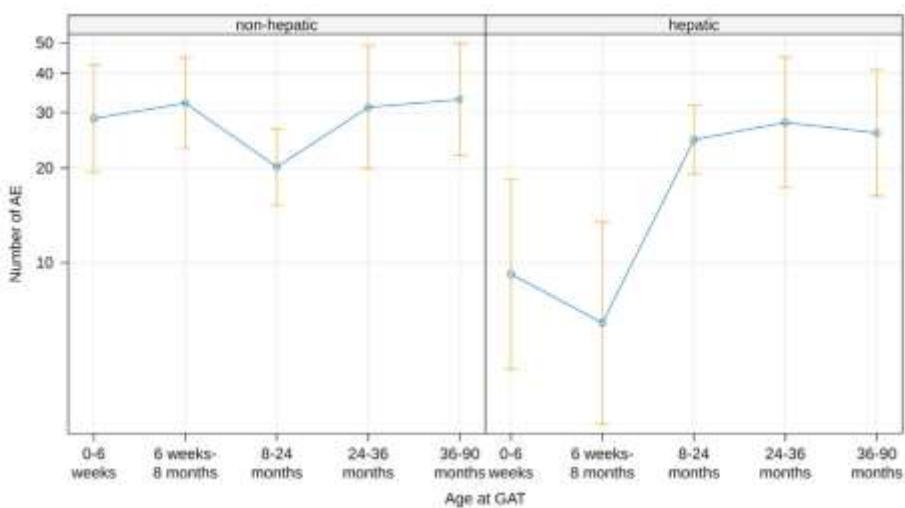


Figura 3. Número de eventos adversos hepáticos e não-hepáticos conforme faixa etária de tratamento com onasemnogeno abeparvoveque.

Fonte: WeiB et al., 2024²².

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

Essa população foi avaliada no estudo de WeiB et al. (2024)²², e alcançou um escore médio na escala CHOP INTEND de 50,6 (intervalo 40-58) aos 24 meses de acompanhamento. A Figura 1 mostra a pontuação obtida conforme a faixa etária de administração da terapia gênica, em diferentes tempos de seguimento. Aquisição dos marcos motores de sentar-se, ficar de pé e caminhar independentemente são mostrados na Figura 2, em comparação à outras faixas etárias. Observou-se ocorrência significativamente inferior de eventos adversos hepáticos nas crianças com idade inferior a 8 meses de idade em relação a idades mais avançadas. Já os demais eventos adversos ocorreram de maneira independente da idade, conforme Figura 3²².

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

No seguimento de cinco anos do EC START observou-se sobrevida global e sobrevida livre de eventos de 100%³⁸. Uma metanálise incluindo os estudos START, STR1VE US e STR1VE EU estimou uma taxa combinada de 97,56% (IC95% 92,55–99,86; $I^2 = 0\%$; $n = 67$) para sobrevida global, e de 96,5% (IC95% 90,76–99,54; $I^2 = 32\%$; $n = 66$) para sobrevida livre de eventos, com 12 meses de seguimento¹⁴.

Pacientes tratados até a sexta semana de vida apresentaram escore médio na escala CHOP INTEND igual a 61,0 (intervalo de 58-64) no tempo de 24 meses após o uso da terapia gênica²². A Figura 1 mostra os escores obtidos e a Figura 2 mostra as probabilidades de aquisição dos marcos motores conforme a faixa etária de administração da terapia gênica²². Metanálises demonstraram que 87% dos pacientes atingiram acima de 40 pontos na escala CHOP INTEND, e em estudo observacional essa pontuação foi obtida por 82% dos pacientes^{14,34,35,42}. Quanto à aquisição de marcos motores, 20% dos pacientes conseguiram ficar de pé com apoio até cinco anos após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque no estudo START LTFU. Trata-se de pacientes que não receberam tratamento adicional com nusinersena após a terapia gênica³⁸. As metanálises demonstraram que cerca de 85% dos pacientes adquiriram controle cefálico e 60% conseguiram se sentar sem apoio ≥ 30 segundos. Por outro lado, marcos mais avançados, como caminhar sem apoio, foram alcançados por apenas 20% dos indivíduos³⁴. Nos estudos observacionais, entre 91% e 100% dos indivíduos atingiram controle cefálico^{39, 42}. Sentar-se sem apoio ≥ 30 segundos foi observado em 80% dos pacientes em 24 meses³⁹. Andar com e sem apoio foi alcançado, respectivamente, por 40% e 20% dos indivíduos, os quais fizeram uso prévio de nusinersena¹¹.

Nenhum paciente necessitou de suporte ventilatório ao final do seguimento no START LTFU³⁸. Proporção global de 96% de pacientes que não necessitaram de ventilação permanente foi estimada em metanálise de EC por Pascual-Morena et al. (2023)³⁴. Alguns estudos observacionais relataram aumento do uso de VNI, de 0% no baseline para 22% e 20% após 12 e 24 meses, respectivamente,³⁹ e de 27% para 45% ao final do acompanhamento⁴². Waldrop et al. (2020)⁴³ documentaram estabilidade no uso de VNI (29% no *baseline* e no final do acompanhamento), enquanto Waldrop et al. (2024)⁴⁴ observaram redução no uso de VNI (de 4% para 0%), porém com 7% em ventilação mecânica permanente (tracheostomia) ao final do estudo.

Eventos adversos de interesse especial não foram relatados no estudo START LTFU³⁸. Em contraste, análises combinadas, como as de Yang et al. (2023)³⁵ e Pascual-Morena et al. (2023)³⁴, apontaram uma taxa de até 28,5% para elevação de aminotransferases, de 5% para trombocitopenia e de 4% para anormalidades na coagulação.

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

A sobrevida global foi de 100% em indivíduos sintomáticos, tanto em grupos que receberam exclusivamente onasemnogeno abeparvoveque quanto naqueles em que houve uso prévio de nusinersena^{47,50}. Sobrevida global de 92% ao final de um ano de acompanhamento foi observada por Lavie et al. (2024)⁴⁹ em indivíduos que receberam nusinersena ou risdiplam previamente à terapia gênica. Quanto à sobrevida livre de eventos, 100% alcançaram esse desfecho no estudo observacional conduzido por Stettner et al. (2023)⁵⁰, incluindo aqueles previamente tratados com nusinersena. Marco motor de sustento cefálico foi observado em 83% dos indivíduos⁵⁰, e de sentar-se sem apoio por \geq 30 segundos em 87% dos pacientes⁴⁸.

Quanto à função respiratória, AlNaimi et al. (2023)⁴⁷ observaram 36,4% de pacientes em VNI e 9,1% em ventilação invasiva (traqueostomia) no início do estudo, sendo que os pacientes em VNI deixaram de usá-la após uso da terapia gênica. D'Silva et al. (2022)¹¹ mostraram estabilidade, com leve redução de pacientes em VNI (de 33% para 28,6%), sendo a maioria já dependente desde o *baseline*. No entanto, piora do quadro foi observada, com aumento no uso de VNI ao longo do tempo de 24% para 43% e de 18,8% para 43% no subgrupo que fez uso exclusivo de onasemnogeno abeparvoveque⁴⁹. Stettner et al. (2023)⁵⁰ observaram que nenhum paciente estava em ventilação no início, mas 11,1% necessitaram de VNI ao longo do seguimento.

Os estudos de Ali et al. (2021)⁴⁶, D'Silva et al. (2022)¹¹, e Stettner et al. (2023)⁵⁰ reforçaram os achados de hepatotoxicidade (elevações de AST, ALT e GGT), elevações de troponina I e alterações hematológicas, incluindo trombocitopenia, com taxas variando entre 28,6% e 100%, dependendo do marcador analisado e do tempo pós-administração. D'Silva et al. (2022)¹¹ observaram ainda microangiopatia trombótica em 2 pacientes (9,5%), ambos tratados com nusinersena previamente à terapia gênica. Waldrop et al. (2020; 2024)^{43,44} também documentaram elevações significativas de transaminases e contagens reduzidas de plaquetas. Desguerre et al. (2024)³⁹ relataram elevação universal de AST, ALT e troponina I, além de microangiopatia trombótica em 3,4% dos pacientes, com dois óbitos, sendo um por microangiopatia trombótica e outro por insuficiência respiratória grave. Tokatly Latzer et al. (2023)⁴² corroboraram esses achados, com elevação de enzimas hepáticas em até 50% dos casos e de troponina I em 91,6%, além de trombocitopenia em 37,5%. Por fim, Servais et al. (2024)⁴⁵ documentaram hepatotoxicidade em 42,9%, trombocitopenia em 25,7%, eventos cardíacos em 20% e microangiopatia trombótica em 1,4% dos participantes.

6.6.2 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

O balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis desses estudos sem grupo comparador apontam que o subgrupo que recebeu a terapia gênica dos 6 aos 24 meses de idade apresentou sobrevida global superior a 95%^{32,39}, alcance dos marcos motores de sustento cefálico (até 100%), sentar-se sem apoio (até 92%) e marcha sem apoio (até 37%)^{11,39,42}. Naqueles tratados entre 8 e 24 meses, o perfil de aquisição de marcos motores é comparável aos pacientes com idades inferiores na administração da terapia gênica, embora com menor precocidade e menor chance de marcha independente²². A necessidade de ventilação não invasiva (VNI) oscilou entre estabilidade, redução ou aumento, conforme o estudo^{32,39,42,43,44}. Eventos adversos foram mais frequentes, com destaque para casos de microangiopatia trombótica, trombocitopenia, elevação de troponina I e de transaminases hepáticas^{32,33}. Observou-se aumento na frequência de eventos adversos hepáticos no subgrupo de 8-24 meses em relação aos que receberam a medicação em idades inferiores²². Essas evidências sem grupo comparador contribuem com maior número de achados para o subgrupo de 6-24 meses, na qual um único estudo com grupo comparador foi incluído. No entanto, esses resultados apresentam incertezas relevantes derivadas do desenho de estudo, da heterogeneidade dos participantes e do uso concomitante de outras terapias modificadoras da doença.

Nas crianças tratadas até os 6 meses, os dados indicam sobrevida global e livre de eventos superior a 96% em 12 meses de seguimento¹⁴, com ganho motor expressivo: até 100% atingiram controle cefálico^{39,42}, 80% sentaram-se sem apoio³⁹, e 20% alcançaram marcha independente¹¹. O risco de suporte ventilatório foi heterogêneo entre os estudos^{38,34,39,42,43,44}. Análises combinadas apontam eventos adversos como elevação de transaminases, trombocitopenia e distúrbios de coagulação^{34,35}. Esses resultados corroboram os achados dos estudos com grupo comparador quanto à sobrevida e ocorrência de eventos adversos, porém indicam uma menor probabilidade de aquisição de marcos motores e maior necessidade de suporte ventilatório.

6.7 Informações adicionais

Importante destacar que a síntese de evidências apresentada no presente relatório foi conduzida para subsidiar a tomada de decisão quanto à ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para toda a população aprovada pela Anvisa, e não apenas para os pacientes com AME tipo II. Por esse motivo, toda a busca, triagem e seleção das evidências empregadas no presente relatório se deu a partir de critérios de elegibilidade baseados no número de cópias de *SMN2* (até 3 cópias) e na idade dos pacientes na administração da tecnologia (até dois anos), independentemente do tipo de AME.

Nesse contexto, duas evidências elencadas no documento do STF que originou a demanda atual não foram incluídas no presente relatório. A revisão narrativa de Blair et al. (2022)²¹ apresenta dados de eficácia e segurança dos ensaios clínicos e estudos observacionais já contemplados no presente relatório, além de informações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, dosagem e administração do onasemnogeno abeparvoveque, e não foi incluída por não atender ao tipo de estudo definido nos critérios de elegibilidade. Já o estudo de McMillan et al. (2025)²³ é um ensaio

clínico aberto, multicêntrico, de fase 3b, em participantes sintomáticos com AME de qualquer tipo e com qualquer número de cópias de *SMN2*, com peso entre 8,5 kg e 21 kg, com média de idade de 4,7 anos na administração da terapia gênica (DP 1,82; intervalo 1,5–9,1 anos). O estudo não apresenta, de maneira isolada, os resultados dos pacientes com idade inferior a dois anos, e não traz os dados individuais dos participantes, de tal forma a permitir que fizéssemos a extração dos dados da população com a idade de interesse no presente relatório. Quanto ao perfil de segurança, todos os participantes apresentaram pelo menos um evento adverso relacionado ao tratamento, os mais frequentes foram vômito (63%), febre (33%), náusea (33%), hipertransaminasemia (29%) e redução da contagem de plaquetas (25%). Eventos adversos graves relacionados ao tratamento foram observados em 29% dos participantes, sendo os mais frequentes trombocitopenia (13%) e vômitos (8%). Ao todo, 96% dos participantes apresentaram ao menos um evento adverso de interesse especial: 83% apresentaram hepatotoxicidade, principalmente relacionada à elevação das transaminases; 71% relataram trombocitopenia assintomática, com resolução espontânea e sem eventos hemorrágicos; 13% com eventos adversos cardíacos, todos não relacionados ao tratamento. Não foram relatados eventos adversos relacionados à microangiopatia trombótica ou ganglionopatia da raiz dorsal.

Além disso, destacamos que foi conduzida uma ampla busca por estudos brasileiros, a fim de avaliar o desempenho da terapia gênica no contexto da população brasileira. Os estudos observacionais de Alves et al. (2024)²⁹ e Mendonça et al. (2024)³² atendem aos critérios estabelecidos e compõem a síntese de evidências do presente relatório. O estudo de Albuquerque et al. (2025)¹⁰, por sua vez, encontrado em busca manual, não foi inserido no relatório, uma vez que não contemplou os critérios de elegibilidade definidos. Trata-se de uma coorte histórica que incluiu todos os pacientes diagnosticados com AME em um serviço de referência para doenças raras no estado do Rio Grande do Sul. Um total de 74 pacientes foram acompanhados, dos quais 31 receberam tratamento farmacológico para AME, sendo 7 com terapia gênica. Os resultados são apresentados conforme tipo de AME (pré-sintomático, tipos I, II, III e IV) e não fazem distinção do medicamento utilizado pelo paciente. Assim, não é possível extrair dados apenas dos pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque, antes dos dois anos de idade, e com até três cópias de *SMN2*.

7 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

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

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

Os principais aspectos da avaliação realizada se encontram sumarizados no Quadro 9, a seguir.

Quadro 9. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

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

Fonte: elaboração própria.

7.1 Métodos

População de estudo

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

Perspectiva

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

Comparadores

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

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

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

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

Desfechos em saúde

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

Mensuração e valoração de custos

Os custos dos medicamentos nusinersena e risdiplam em análise foram extraídos do Banco de Preços em Saúde (BPS), já o custo do Onasemnogeno abeparvoveque veio da proposta de preço enviada pelo fabricante ao Ministério da Saúde, em julho/2025, que corresponde ao PMVG 0% com desconto adicional de 5,26%. Além dos custos associados aos medicamentos em si, foram ser computados os exames recomendados pelo 'PCDT de AME 5q tipos I e II'⁶, a serem feitos na pré e pós infusão da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque e ainda, um código específico para a aplicação em ambiente hospitalar das tecnologias modificadoras do curso da doença nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque (respectivamente por via intratecal e intravenosa)— todos estes foram extraídos do SIGTAP.

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

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

Custos- Componentes	Valor (R\$)	Fonte
Onasemnogeno abeparvoveque (Frascos contendo 5,5 mL)	R\$ 6.203.205,89	Proposta de preço do fabricante ao MS, em julho/2025
Nusinersena (Solução Injetável 12 mg de nusinersena/5 mL. 2,4 mg/mL)	R\$ 160.000,00	BPS ⁵⁵
Nusinersena custo médio 1º ano	R\$ 961.858,38	cálculo próprio
Nusinersena custo médio após primeiro ano	R\$ 480.929,19	cálculo próprio
Aplicação de medicamento (03.03.04.020-3 - Tratamento de doenças neuro-degenerativas)*	R\$ 309,73	SIGTAP ⁵⁶

Risdiplam (Pó para solução oral 0,75 mg/mL x 80 mL), total 60mg (reconstituído mantém-se estável por 64 dias)	R\$ 36.155,01	BPS ⁵⁵
Risdiplam 0-6 meses	R\$ 144.620,04	cálculo próprio
Risdiplam 6-12m meses	R\$ 180.775,05	cálculo próprio
Risdiplam 12- 18 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 18- 24 meses	R\$ 216.930,06	cálculo próprio
Risdiplam 24- 30 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 30- 36 meses	R\$ 289.240,08	cálculo próprio
Risdiplam 3- 4 anos	R\$ 650.790,18 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam 4-5 anos	R\$ 686.945,19 (anual)	cálculo próprio
Risdiplam ≥ 2 anos, com ≥20kg	R\$ 1.084.650,30 (anual)	cálculo próprio
Exames para aplicação de Onasemnogeno abeparvoveque**	R\$163,07	PCDT AME ⁶ ,SIGTAP ⁵⁶
Cuidados ventilação	R\$ 49.213,93	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -não se senta	R\$ 10.570,00	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -senta-se	R\$ 6.092,00	Etges et al 2021 ⁵⁴
Cuidados manutenção -caminha	R\$ 1.486,00	Etges et al 2021 ⁵⁴

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

Fonte: elaboração própria

Moeda, data de preços e conversões

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

Racional e descrição do modelo

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

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

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

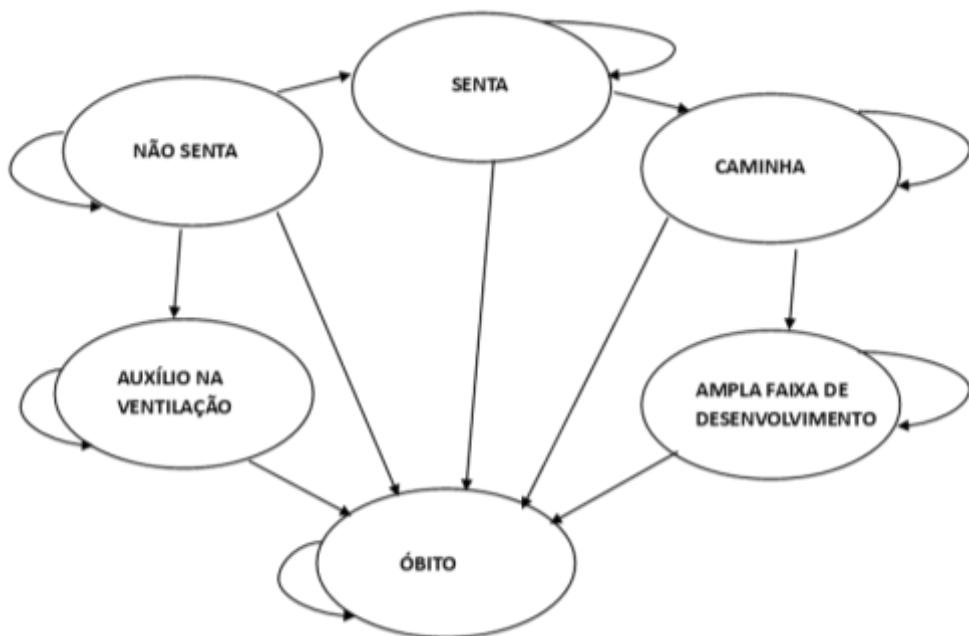


Figura 4. Modelo de Markov da avaliação econômica considerando estados de saúde, para aqueles com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) e até 2 cópias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

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

Parâmetros e utilidade

As probabilidades para cada estado, assim como as utilidades empregadas na avaliação se encontram nos Quadros 10 e 11 a seguir.

Quadro 10. Probabilidades de transição utilizadas no modelo.

Parâmetro	Valor	Referência
Início do tratamento: 0-6 meses		
Caminhar sem apoio onasemnogeno abeparvoveque	0,71*	Strauss et al., 2020 ²⁰
Caminhar sem apoio nusinersena	0**	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Caminhar sem apoio risdiplam	0**	Masson et al., 2020 ⁵⁸

Sentar-se sem apoio por ao menos 10 seg com onasemnogeno abeparvoveque	0,771*(0,061*)	Strauss et al., 2020 ^{19,20}
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com nusinersena	0,149	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com risdiplam	0,316	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Ventilação com onasemnogeno abeparvoveque	0**	Strauss et al., 2020 ¹⁹
Ventilação com nusinersena	0,316	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Ventilação com risdiplam	0,115	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Óbito com onasemnogeno abeparvoveque	0,0244	Strauss et al., 2020 ¹⁹
Óbito com nusinersena	0,15	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Óbito com risdiplam	0,07	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Início tratamento: >6 meses e ≤2 anos		
Caminhar sem apoio onasemnogeno abeparvoveque	0,077	Tokatly Latzer et al., 2023 ⁴²
Caminhar sem apoio nusinersena	0	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Caminhar sem apoio risdiplam	0	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Sentar-se sem apoio por ao menos 10 seg com onasemnogeno abeparvoveque	0,666	Estimado com base em Desguerre et al., 2025 ³⁹
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com nusinersena	0,246	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Sentar-se sem apoio por até 10 seg com risdiplam	0,44	Masson et al., 2020 ⁵⁸
Ventilação com onasemnogeno abeparvoveque	0,167	Desguerre et al., 2025 ³⁹
Ventilação com nusinersena	0,2760	Estimado
Ventilação com risdiplam	0,2760	Estimado
Óbito com onasemnogeno abeparvoveque	0,0530	Desguerre et al., 2025 ³⁹
Óbito com nusinersena	0,25	Finkel et al., 2017 ⁵⁷
Óbito com risdiplam	0,026	Masson et al., 2020 ⁵⁸

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

Quadro 11. Valores de utilidade empregados.

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

Fonte: elaboração própria.

Análises de sensibilidade

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

Pressupostos do modelo

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

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

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

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

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

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

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

As probabilidades dos estados transicionais para os medicamentos onasemnogeno abeparvoveque, nusinersena e risdeplam foram baseadas respectivamente em Strauss et al. (2022)^{19,20}, Finkel et al. (2017)⁵⁷ e Masson et al. (2022)⁵⁸;

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

Como já mencionado, dentre os estados considerados no modelo ('morte', 'auxílio na ventilação', 'não-senta', 'senta', 'caminha' e 'ampla faixa de desenvolvimento'), considerou-se que o único estado que permitiria transição para todos os demais (indicando melhora ou piora) seria o "não-senta", para todos os demais estados foram avaliados com possibilidades de transição unidirecionais (apenas para melhora ou apenas para piora; podendo todos os estados progredir ao óbito). Essa opção se deu por falta de dados na literatura para as demais transições.

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

7.2 Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

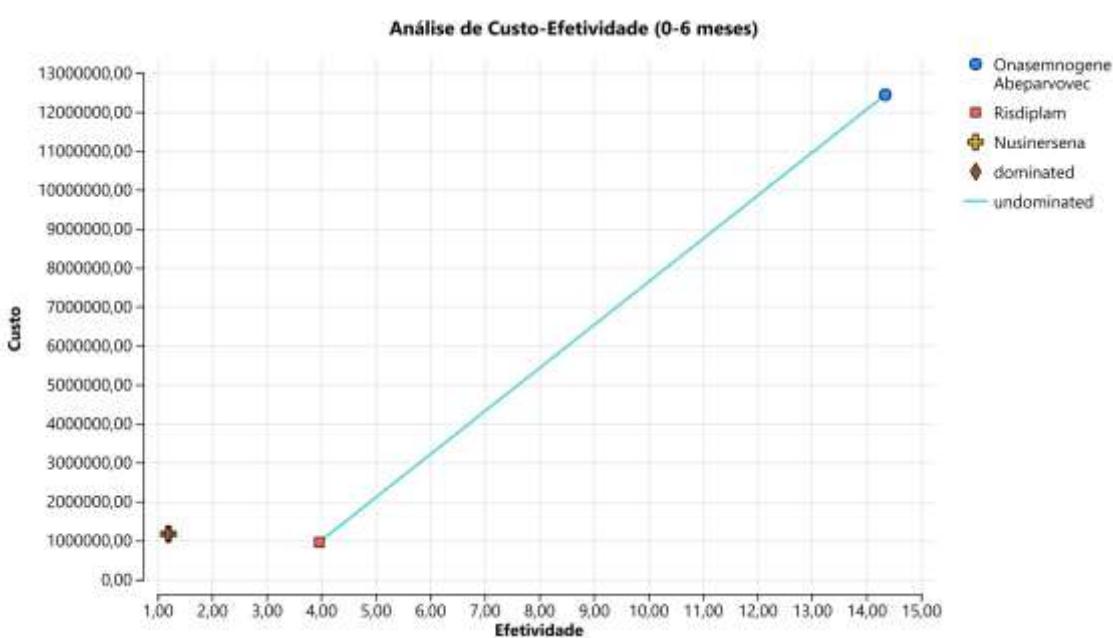


Figura 5. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre 0 a 6 meses de vida.

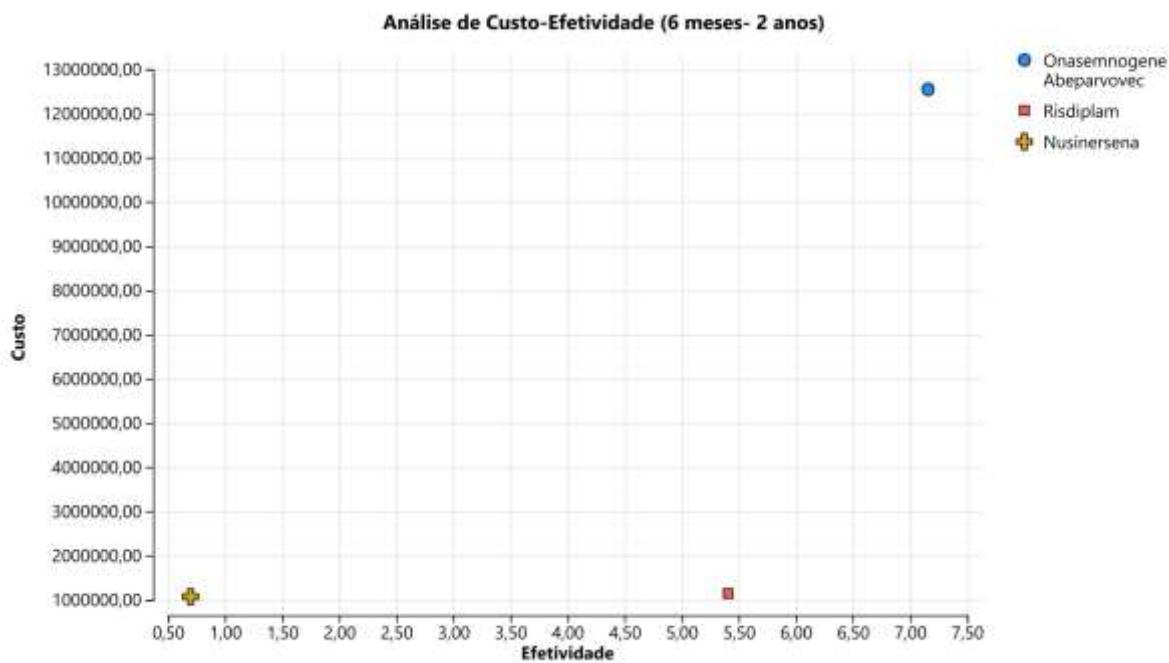


Figura 6. Análise de custo efetividade (utilidade) realizada, para o grupo de pacientes que receberam o tratamento entre os 6 meses e 2 anos de vida.

8 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

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

Para tanto foi utilizado o software Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). As principais características da análise de impacto orçamentário (AIO) construída se encontram resumidas no Quadro 12, a seguir.

Quadro 12. Características da AIO construída.

Parâmetro	Especificação
População-alvo	Pacientes menores de 2 anos de idade com AME com: mutações bialélicas no gene <i>SMN1</i> e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em <i>SMN1</i> e até 3 cópias do gene <i>SMN2</i>
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Onasemnogeno abeparvoveque

Opções de tratamento	Nusinersena ou Risdiplam (tratamento ativo existente no SUS)
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não se aplica
Estimativa de custos	Custos diretos de aquisição e aplicação dos medicamentos e monitoramento laboratorial associado ao uso das tecnologias
Moeda	Real (R\$)
Tipo de modelo	Estático (O modelo não prevê mobilidade entre os tratamentos exceto no caso de pacientes que já faziam uso de nusinersena ou risdiplam no momento da introdução da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque com < 2 anos- considerados os casos prevalentes no momento da introdução da tecnologia)
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise determinística

8.1 Métodos

População

A população considerada para a AIO envolveu casos novos de AME e casos já em uso de tratamentos outros primários para AME, com idade inferior a 2 anos. Para estimar os casos novos (casos incidentes) utilizaram-se dados do estudo de Verhaart et al., 2017², assumindo-se uma incidência de AME de 10:100.000 nascidos vivos. Para definir o número de casos em uso das demais tecnologias primárias (considerados aqui como os casos prevalentes) e a faixa etária destes foram utilizadas as estimativas vindas da SABEIS (**Apêndice 9**) sobre os pacientes classificados como AME do tipo I e do tipo II em uso dos medicamentos nusinersena e risdiplam, apresentados na Tabela 3 abaixo, e dão uma ideia da demanda aferida de casos prevalentes, incluindo as faixas etárias atendidas.

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

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

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

É relevante ressaltar que na aprovação anterior de 2022 o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se deu para pacientes pediátricos com até 6 meses de idade com AME tipo I que estivessem fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia. Os critérios de uso avaliados aqui neste relatório são presença de: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*.

Ainda que aqueles com formas de AME que não são do tipo I não costumem apresentar sintomas antes dos 6 meses, existe uma possibilidade, ainda que baixa, da sintomatologia surgir antes em raros casos que não sejam do tipo I, e de casos assintomáticos diagnosticados por triagem neonatal ou testagem devido à existência de caso familiar prévio. Porém como se espera que este número seja pequeno, não se considerou para cálculo desta AIO ninguém com AME na faixa de 0 a 6 meses de idade.

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

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

Dados	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Nascidos Vivos	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	2.248.982	IBGE ⁶³
Nascimentos com AME	238	235	232	228	225	Verhaart et al., 2017 ²
Nascimentos com AME com anticorpos para o vetor*	12	12	12	11	11	Strauss et al, 2022 ²⁰
Nascidos com AME passíveis de receber a Terapia gênica	226	223	220	217	214	-----

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

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

Dados		2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Atual							
Casos projetados em uso de outra tecnologia mas na faixa etária para receber TG entre >6m e 2anos (conforme SABEIS)	Nusinersena*	43	43	43	43	43	Dados da SABEIS (Apêndice 9)
	Risdiplam*	47	47	47	47	47	
Casos novos (advindos dos nascidos no ano anterior, não contemplados com TG)	Nusinersena**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ²
	Risdiplam**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	
Alternativo 1 - Conservador							
Market Share da terapia gênica [#]	10%	20%	30%	40%	50%	-----	
Onasemnogeno abeparvoveque (número de casos advindos dos que usavam no ano anterior nusinersena ou risdiplam)	9	0	0	0	0	-----	
Número de casos advindos dos nascidos no ano anterior e não receberam TG entre 0-6meses	Onasemnogeno abeparvoveque	-	27	40	52	64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ² ; Dados da SABEIS (Apêndice 9)
	Nusinersena	39	39+55	39+55+46	39+55+46+39	39+55+46+39+32	
	Risdiplam	42	42+54	42+54+46	42+54+46+39	42+54+46+39+32	

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

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

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

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

Market share

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

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

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

*Pressuposto adotado

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

Horizonte temporal

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

Custos

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

Pressupostos utilizados no modelo

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

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

O modelo não prevê mobilidade entre os tratamentos, exceto no caso de pacientes que já faziam uso de nusinersena ou risdiplam no momento da introdução da tecnologia onasemnogeno abeparvoveque, e que têm < 2 anos (casos prevalentes) no momento da introdução da tecnologia. No caso destes pacientes, considerou-se, enquanto estes estivessem na faixa etária de interesse, que seria possível a migração para a terapia com onasemnogeno abeparvoveque (mas apenas esta migração, e na janela etária mencionada, foi aceita para fins da AIO).



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

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

8.2 Resultados

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

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

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

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

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

Não é possível saber ao certo o número de indivíduos que estariam na faixa de 0 a 6 meses e aqueles entre >6 meses a 2 anos de idade; porém, os casos incidentes, ou ‘novos’, poderiam ser considerados, numa aproximação como aqueles na faixa de 0 a 6 meses (ao menos em sua maioria), enquanto os casos prevalentes seriam aqueles entre 6 meses

e 2 anos de idade. Nos cenários projetados pela AIO realizada, considerou-se que a população elegível entre 0 e 6 meses no 1º ano da introdução da tecnologia estaria entre 9 e 18 crianças.

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

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

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

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

9

ACEITABILIDADE

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

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

10

IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Onasemnogeno abeparvoveque apresenta registro válido na Anvisa até agosto de 2025. O medicamento já está disponível no SUS para o tratamento de pacientes pediátricos de até 6 meses de idade com AME tipo I que estejam fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia, mediante ACR vinculado ao desempenho da terapia no paciente, a ser monitorado por uma equipe especializada. Atualmente o SUS conta com 28 serviços de referência para a realização da terapia gênica, localizados em 18 estados: Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Mato Grosso, Pará, Paraíba, Pernambuco, Piauí, Paraná, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte, Rio Grande do Sul, Santa Catarina e São Paulo. O tratamento consiste em uma dose única, administrada por infusão intravenosa lenta, durante 60 minutos²⁸. Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a ampliação de uso do onasemnogeno abeparvoveque no SUS.

11

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar vacinas potenciais para pacientes menores de 2 anos de idade com AME 5q que apresentem: mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. A busca foi realizada em junho de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 G12, fases de estudo 2,3,4⁶⁵
- (2) ClinicalTrials: *Spinal Muscular Atrophy* | *Phase: 2, 3, 4* | *Interventional studies* | *Study completion on or after 01/01/2020*⁶⁶
- (3) Cortellis: *Current Development Status* (*Indication (Spinal muscular atrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status*)⁶⁷

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

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

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

12 ANÁLISE CRÍTICA DA PROPOSTA DE ACORDO DE COMPARTILHAMENTO DE RISCO

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

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

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

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

<ul style="list-style-type: none"> Mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; Mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) 				
TEMPO DE INFUSÃO	DESFECHOS DO ACORDO ATUAL (0 - 6 MESES)	DESFECHOS PROPOSTOS (7-24 MESES)	PARCELA DE PAGAMENTO	
0 MESES	Infusão	Infusão	40%	
12 MESES	Morte ou ventilação permanente	Morte ou ventilação permanente	0%	
24 MESES	Obtenção de controle cervical (4 pontos na questão 15 da CHOP-INTEND, ou marco "eleva a cabeça" da Caderneta da Criança)		20%	
36 MESES	Obtenção da capacidade de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos	Manutenção do melhor marco motor alcançado	20%	
48 MESES	Obtenção ou manutenção da capacidade de sentar-se sem apoio por pelo menos 10 segundos		20%	Haverá cancelamento das parcelas se houver óbito ou progressão da doença para ventilação mecânica permanente.

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

Fonte: Proposta enviada pela Novartis Biociências S.A

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

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

Essas considerações foram apresentadas e discutidas durante a 12ª reunião da Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado (SubAG), realizada em 30 de julho de 2025. Na ocasião, ressaltou-se que os desfechos clínicos propostos na ampliação do ACR são inadequados para avaliar a evolução da AME nos tipos II e III, que serão os principais pacientes beneficiados nessa faixa etária de 7 a 24 meses. No horizonte temporal proposto (acompanhamento até 48 meses após a infusão) existe pouca incerteza sobre a manutenção dos marcos motores, tendo em vista a história natural da doença: no tipo II, a perda de habilidades motoras como sentar-se ocorre, em média, entre 6 e 12 anos de idade; no tipo III, a

perda de marcos como a capacidade de deambular geralmente inicia entre 10 e 12 anos. Dessa forma, a proposta de avaliar exclusivamente a manutenção do melhor marco motor alcançado até 48 meses após a infusão não é suficiente para responder as incertezas previamente identificadas. Ademais, não há clareza quanto a definição objetiva dos marcos motores a serem avaliados pelo ACR.

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

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

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

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

13 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

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

Autorité de Santé (França). Além disso, pesquisou-se também no ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) (EUA). Os resultados encontrados são apresentados a seguir (Quadro 13).

Quadro 13. Recomendações das agências de ATS e do instituto ICER.

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

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

14 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque até os dois anos de idade, com AME 5q, com mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*, foram avaliados e os resultados categorizados em dois subgrupos conforme idade no momento do tratamento: entre 6 e 24 meses, e até 6 meses de idade. O Quadro 14 apresenta um compilado dos principais resultados obtidos, de acordo com essas faixas etárias.

Quadro 14. Compilado dos principais achados conforme idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque.

	Idade na administração de onasemnogeno abeparvoveque	
	>6 meses a 24 meses	0 a ≤6 meses
Pacientes que receberam terapia gênica (n)	175	204
Pré-sintomático na aplicação da terapia gênica (n)	1	65
Sintomático na aplicação da terapia gênica (n)	119	124
Sintomatologia desconhecida na aplicação da terapia gênica (n)	55	15
Alcance do marco motor “sustento cefálico” ^a	Entre 12% e 100%	Entre 78% e 100%

Alcance do marco motor “sentar sem apoio” ^a	Entre 42% e 92%	Entre 33% e 100%
Alcance do marco motor “caminhar sem apoio” ^a	Entre 8% e 37%	Entre 3% e 93%
Sobrevida global (%)	Entre 94,7% (em até 24 meses de seguimento) e 100% (em 16-29 meses de seguimento)	Entre 90% (em até 24 meses de seguimento) e 100% (em 5 anos de seguimento)
Microangiopatia trombótica (%)	Em até 3% dos indivíduos	Em até 14% dos indivíduos
Elevação de aminotransferases (%)	Em até 86% dos indivíduos. A frequência de eventos adversos hepáticos aumentou em crianças com idade entre 8-24 meses, em relação aos pacientes mais jovens	Em até 55% dos indivíduos
Utilização de outras terapias modificadoras da doença após terapia gênica (%)	27,3% em uso de nusinersena	Entre 14,3% e 40% em uso de nusinersena; 7,1% em uso de risdiplam

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

No subgrupo com idade mais avançada na administração da terapia gênica (>6 a 24 meses), o único estudo com grupo comparador mostrou sobrevida de 100% em ambos os grupos, alcance de marcos motores em maior proporção em comparação à nusinersena, com piora respiratória em ambos os grupos e perfil de segurança mais favorável para o grupo nusinersena. Esses achados são provenientes de estudo observacional, com número reduzido de participantes, em que todos fizeram uso prévio de nusinersena, e que foi avaliado com certeza da evidência muito baixa para todos os desfechos. Os estudos observacionais sem grupo comparador, que compõem o maior conjunto de evidências nessa população, também demonstraram sobrevida global elevada nessa faixa etária. Os marcos motores de sustento cefálico e sentar-se sem apoio foram alcançados por até 92% dos indivíduos, e andar sem apoio por 37%. A função respiratória apresentou evoluções desfavoráveis, favoráveis e estabilização em relação ao *baseline*. A frequência de eventos adversos hepáticos foi elevada, e aumentou significativamente em crianças com mais de 8 meses de idade em relação às mais jovens. Trombocitopenia ocorreu em até 100% dos pacientes, e elevação de troponina em cerca de 29% dos casos. No entanto, esses resultados apresentam incertezas relevantes, pois derivam de estudos observacionais que incluem pacientes heterogêneos, tanto em relação às características genéticas (como o número de cópias do gene *SMN2*), quanto ao perfil fenotípico e ao uso concomitante de outras terapias modificadoras da doença.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

16 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO INICIAL

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

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

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

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

18 CONSULTA PÚBLICA

18.1 Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 80/2025, 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®.

18.2 Análise

A Consulta Pública nº 80/2025 esteve aberta entre os dias 2/10/2025 e 21/10/2025 e recebeu 510 contribuições, das quais 509 foram consideradas válidas por tratarem do tema em avaliação. O segmento de familiar, amigo ou cuidador de paciente (41,2%; n = 210) representou a maioria das contribuições, mas também participaram substancialmente os interessados no tema (34,5%; n = 175) e os profissionais de saúde (17,5%; n = 89). De forma expressiva, os participantes se identificaram como mulher cisgênero (74,9%; n = 381) e brancos (69,4%; n = 353). As principais faixas etárias dos respondentes foram de 25 a 39 anos (52%; n = 265) e de 40 a 59 anos (31%; n = 157). Com relação à distribuição geográfica, a maioria das contribuições são oriundas das regiões Sudeste (59%; n = 300), Nordeste (19%; n = 96) e Sul (14%; n = 71) (Tabela 8).

Tabela 8. Caracterização dos participantes da Consulta Pública nº 80/2025.

Características	n (509)	%
Contribuição por segmento		
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	210	41,2
Interessados no tema	175	34,5
Profissional de saúde	89	17,5
Paciente	13	2,5
Organização da Sociedade Civil	21	4,1
Empresa fabricante da tecnologia	1	0,2
Gênero		
Mulher cisgênero	381	74,9
Homem cisgênero	120	23,5
Outros	6	1,2
Homem transgênero	1	0,2
Não informado	1	0,2
Faixa etária		
Menor de 18 anos	3	0,6
18 a 24 anos	29	5,7
25 a 39 anos	265	52
40 a 59 anos	157	31
60 anos ou mais	16	3,1
Não informado	39	7,6

Características	n (509)	%
Cor ou etnia		
Branco	353	69,4
Pardo	130	25,5
Preto	17	3,3
Amarelo	9	1,8
Regiões brasileiras		
Sudeste	300	59
Nordeste	96	19
Sul	71	14
Centro-Oeste	36	7
Norte	6	1

Fonte: Consulta Pública nº 80/2025, Conitec.

Em geral, os participantes da CP nº 80/2025 foram favoráveis à ampliação de uso da tecnologia (98,8%; n = 503). Em contraposição, duas contribuições (0,4%) foram desfavoráveis. Destas, apenas uma emitiu comentários ao ressaltar a importância da devida regulamentação das tecnologias antes da incorporação. Quatro participantes (0,8%) afirmaram não ter opinião formada a respeito do tema.

Como argumentos em defesa da incorporação (Quadro 15), as contribuições destacaram a necessidade de ampliação do acesso ao medicamento devido ao custo elevado para a aquisição e à indicação de uso em bula aprovada pela Anvisa, que abrange pacientes pediátricos abaixo de dois anos de idade com AME. Além disso, mencionaram a efetividade do onasemnogeno abeparvoveque no que diz respeito aos ganhos motores, ao controle da doença, à melhora da função respiratória e à redução de internações. Para os participantes, essa tecnologia aumenta a qualidade de vida, tanto dos pacientes, ao gerar mais autonomia e diminuir a necessidade de tratamentos a longo prazo, quanto dos familiares e cuidadores, ao reduzir os gastos financeiros com terapias e a carga de cuidado.

As contribuições ressaltaram a importância de estender o acesso ao medicamento para a população de até os dois anos de idade. Na experiência dos participantes, dificuldades de acesso aos testes e aos especialistas necessários são constantes, de modo que o diagnóstico costuma ocorrer de forma tardia, em média após os 18 meses de idade, excluindo essa população da faixa etária atualmente incorporada ao SUS (seis meses). Além disso, destacaram a importância do tratamento em tempo oportuno por conta da gravidade da doença, cujo perfil degenerativo gera perdas motoras progressivas aos pacientes, a necessidade de assegurar o direito à vida desta população, a comodidade posológica que o regime de dosagem única proporciona e a importância da ampliação do rol de alternativas terapêuticas. Com relação à viabilidade econômica, os participantes apontaram a otimização de recursos que a incorporação traria ao SUS, com a redução da demanda por outras terapias medicamentosas e tratamentos.

Quadro 15. Opiniões favoráveis e desfavoráveis à incorporação da tecnologia avaliada na CP 80/2025.

Opiniões favoráveis à incorporação da tecnologia		
Códigos		Trechos ilustrativos
Ampliação do acesso	Custo elevado	“O valor do medicamento é extremamente alto , e ele se faz de alta importância para a qualidade de vida dos pacientes com AME.” (Profissional de saúde)
	Indicação de faixa etária em bula	“ Se a bula do remédio estende o tratamento para crianças menores de dois anos, por que não incorporar ao SUS? Atenderia mais crianças uma vez que dá mais tempo para o diagnóstico, levando em conta que poucos estados têm AME no teste do pezinho.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Diagnóstico tardio	“Inicialmente é importante levar em conta que não temos diagnóstico genético no SUS! A lei de ampliação da triagem neonatal, único exame disponível no SUS capaz de detectar a AME precocemente, embora tenha sido aprovada em 2020, ainda não foi efetivada. Assim, na maioria do país não há a possibilidade de realizar diagnóstico genético pelo SUS. Para além disso a dificuldade de encaminhamento a especialistas é absurdamente enorme, causando esperas longas e diagnósticos tardios , além de sofrimento e abandono aos pacientes e famílias.” (Organização da Sociedade Civil)
Efetividade	Ganhos motores	“Minhas filhas são gêmeas naturais de Goiânia, que foram diagnosticadas com AME tipo 2 com 1 ano e 2 meses . [...] Aos 7 meses de vida iniciaram as perdas motoras como deixar de sentar sem apoio, rolar, posição de prona, não evoluiu para o engatinhar e não alcançou a posição de pé. Após inúmeras consultas, avaliações e exames, com especialistas, com 1 ano e 2 meses chegou o diagnóstico de AME tipo 2, em seguida internação em UTI devido grave comprometido respiratório. Para triagem, foi testado a irmã gemelar, e infelizmente também diagnosticada com AME tipo 2, que alcançou o andar com apoio, porém com inúmeras quedas. Com 1 ano e 8 meses, as duas foram submetidas ao tratamento genético , medicação onasemnogeno abeparvoveque. Com 2 meses após infusão, iniciaram os avanços com ganhos motores como se sentar sem apoio, posição de prona com controle cervical, posição de pé com talas extensoras ou órteses rígidas e agora prestes a completar 1 ano após infusão (25/10) evolução no treino de marcha com apoio de andadores. [Uma delas] aprendeu a correr e está quase evoluindo o saltar. Então em 1 ano, foram inúmeros ganhos motores, para além de nenhuma internação hospitalar, não uso mais de ventilação com redução brusca dos adoecimentos por comprometimento respiratório, melhora na evacuação e deglutição (sem espessante para ingesta hídrica) e com redução significante dos episódios de engasgo. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Controle da doença	“Resultados após uso mostram eficácia com melhora clínica e retardar progressão da doença e por ser medicamento de alto custo acredito ser importante ser acessível a todos com esse quadro.” (Profissional de saúde)
	Melhora da função respiratória	“O uso do medicamento em questão melhora muito a qualidade de vida dessas crianças, observa-se não só a evolução motora como também respiratória com menos internações devido a quadros agudos. ” (Interessado no tema)
	Redução de internações	“Esse medicamento é essencial para vida dessas crianças pode mudar a vida delas, evita percas e internações e traz muitos benefícios para vida delas.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Melhora da qualidade de vida	Pessoas com a condição de saúde	“Melhora a qualidade de vida das crianças e permitem que elas tenham uma vida muito mais funcional. Dependendo de menos medicamentos e menos terapias ao longo da vida. ” (Profissional de saúde)
	Autonomia dos cuidadores	“Impactam diretamente a vida dos pequenos e dos pais, principalmente as mães, que precisam abandonar o trabalho e se veem em pouco tempo em vulnerabilidade econômica , porque além de tudo, existem diversos gastos invisíveis decorrentes da doença.” (Profissional de saúde)
Intervenção em momento oportuno		“ Tratar a AME nos anos iniciais de vida é primordial para que estes pacientes apresentam grandes chances de locomoção, qualidade de vida e independência. Se eu tivesse utilizado a medicação há 32 anos atrás (caso ela existisse) sem dúvidas minha vida seria completamente diferente hoje.” (Interessado no tema)
		“ A AME é uma condição grave e progressiva, e o tratamento precoce é fundamental para preservar funções motoras, reduzir complicações e permitir mais independência e dignidade aos pacientes.” (Interessado no tema)
Direito à vida		“ O direito à vida previsto na constituição já indica claramente que se existe medicamento que protege o bem-estar e a vida ele precisa estar disponível.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Comodidade posológica		“ O regime de dose única resolve o problema da adesão a longo prazo e reduz a carga de procedimentos invasivos e hospitalizações recorrentes, melhorando a qualidade de vida do paciente e da família.” (Profissional de saúde)
Segurança do tratamento		“ O perfil de segurança para essa população de até 2 anos, com indicação em bula, permanece consistente com os estudos de desenvolvimento clínico , com relato de eventos adversos já conhecidos e manejáveis dentro de um plano adequado de monitoramento.” (Profissional de saúde)
Gravidade da doença		“Como o próprio site explica é uma doença rara, degenerativa, passada de pais para filhos e que interfere na capacidade do corpo de produzir uma proteína essencial para a sobrevivência dos neurônios motores , responsáveis pelos gestos voluntários vitais simples do corpo, como respirar, engolir e se mover.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Diversificação terapêutica		“Acredito que seja importante que todas as terapias disponíveis para o tratamento da doença estejam disponíveis pois: 1) esse seria um mecanismo de cobertura da heterogeneidade da doença (com todos os tratamentos disponíveis, os profissionais poderiam escolher o melhor perfil de paciente para cada terapia); 2) atender uma necessidade não atendida , por mais que dois tratamentos eficazes e seguros estejam disponíveis, infelizmente, não são todos os pacientes que respondem as duas terapias já incorporadas [...].” (Profissional de saúde)
Otimização do uso de recursos		“Além disso, o tratamento gera impacto econômico positivo: ao prevenir complicações graves como escoliose, insuficiência respiratória e dependência total de cuidados, evita custos anuais elevados que, somados ao longo da vida, superam o investimento inicial. Assim, o uso precoce é não apenas clinicamente eficaz, mas também racional do ponto de vista de gestão pública. ” (Profissional de saúde)

Fonte: Consulta Pública nº 80/2025, Conitec.

Entre os participantes, 33% (n = 169) indicaram possuir experiência com o onasemnogeno abeparvoveque. Essas contribuições reafirmaram a sua efetividade na promoção de ganhos motores, na melhora na função respiratória, no controle e estabilização da doença, bem como na melhora na qualidade de vida (Quadro 16). Além disso, deram destaque à comodidade posológica do medicamento em comparação com as alternativas terapêuticas atualmente disponíveis.

Como dificuldades, foi mencionada a questão do acesso pelo SUS, pela via privada devido ao custo elevado, pela demora no fornecimento e pela necessidade de recorrer a processos judiciais para acessá-lo. As dificuldades de acesso a

especialistas e à testagem genética foram apresentadas como fatores que contribuem para um diagnóstico tardio, impactando, inclusive, no acesso ao medicamento na faixa etária atualmente incorporada pelo SUS.

Entre os efeitos negativos, foram apontados os eventos adversos e a necessidade de manejo com corticoides, também abordaram o desconhecimento clínico acerca de potenciais riscos que esse medicamento pode ter sobre os pacientes a longo prazo. Enfim, os participantes ressaltaram a necessidade de acompanhamento especializado após e para realizar a aplicação do medicamento.

Quadro 16. Trechos ilustrativos sobre a experiência dos participantes acerca dos efeitos positivos/ facilidades e efeitos negativos/dificuldades da tecnologia avaliada na CP 80/2025.

Efeitos positivos e facilidades com a tecnologia		
Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Efetividade	Ganhos motores	“Meu filho tomou onasemnogeno abeparvoveque com 1 ano e 5 meses e após a infusão ele mudou completamente, só pontos positivos. Está cada dia mais vivo e forte. Possui mais movimentos motores e com as sessões de fisioterapia tem tido um ganho muscular. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Melhora da função respiratória	“A outra criança é mais nova e antes só respirava por aparelhos, hoje respira sem ajuda de aparelhos e consegue mexer meus braços e pernas, e começou a falar.” (Profissional de saúde)
	Controle da doença	“ Estabilização da doença, ganho de força muscular, equilíbrio, coordenação motora , mudanças transposturais e transferências, ganho e melhora da marcha, ganho e/ou melhora na independência nas atividades de vida diária , melhora do padrão respiratório. Redução no número de internações e no tempo de internação.” (Profissional de saúde)
	Melhora da qualidade de vida	“Além disso, o fato de ser uma terapia de dose única traz uma importante facilidade para os pacientes , comparando-se com alternativas que exigam uso diário de medicação ou infusões intratecais recorrentes.” (Profissional de saúde)
Efeitos negativos e dificuldades com a tecnologia		
Códigos temáticos		Trechos ilustrativos
Dificuldades de acesso	Acesso pelo SUS	“ Valor do medicamento e burocracia para aquisição via SUS.” (Profissional de saúde)
	Custo elevado	“A maior dificuldade é o acesso. O onasemnogeno abeparvoveque é um dos medicamentos mais caros do mundo, e nem todos conseguem ter essa oportunidade . Além disso, o SUS ainda não oferece o tratamento para quem já passou dos seis meses de idade.” (Interessado no tema)
	Demora no fornecimento	“No nosso caso, o Gabriel recebeu o onasemnogeno abeparvoveque pelo convênio, pois o tempo de espera pelo SUS não foi suficiente. O processo público é extremamente burocrático e lento, o que dificulta o acesso dentro da faixa etária indicada. Por isso, é fundamental que o medicamento esteja disponível pelo SUS até os 2 anos de idade.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Necessidade de judicialização	“ Necessidade de judicialização para conseguir o medicamento devido a diagnóstico após os 6 meses.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente) “Minha sobrinha deveria tomar a medicação logo que foi diagnosticada, mas em razão do preço, não foi possível e tivemos que recorrer à justiça . E ainda assim, mesmo com liminar obtida em segunda instância, pois em primeira foi negada, o Estado brasileiro demorou cumprir a ordem. Uma vergonha. Se tivesse tomado mais precocemente, ela talvez não apresentaria sequelas da doença. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Eventos adversos	Trombocitopenia		“O risco de eventos adversos (EA), como a hepatotoxicidade e a trombocitopenia , é previsível e gerenciável, devendo ser balanceado pela eliminação do ônus de tratamentos intratecais repetidos (como no caso da nusinersena).” (Profissional de saúde)
Eventos adversos	Hepatotoxicidade	Ocorrência	“O risco de eventos adversos (EA), como a hepatotoxicidade e a trombocitopenia , é previsível e gerenciável, devendo ser balanceado pela eliminação do ônus de tratamentos intratecais repetidos (como no caso da nusinersena).” (Profissional de saúde)
		Manejo com corticoide	“Necessidade de uso de corticoterapia no período de infusão e pós-infusão .” (Profissional de saúde)
	Reações agudas ao tratamento		“Pelo que relataram os cuidadores e familiares, depois de tomar o medicamento, apareceram alguns efeitos colaterais: náuseas, vômitos, febre, desidratação . Por causa disso, o paciente precisou ficar internado por um curto período.” (Interessado no tema)
	Riscos potenciais desconhecidos		“Os efeitos adversos que podem ocorrer a longo prazo ainda não são totalmente conhecidos .” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Dificuldades de administração	Hipotensão		“Leve queda na pressão arterial sazonalmente .” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	Necessidade de acompanhamento clínico após a aplicação		“Nenhum resultado negativo. Porém, demanda acompanhamento clínico-laboratorial frequente após a aplicação , para monitorização, demandando acompanhamento especializado em centro de referência.” (Profissional de saúde)
Necessidade de capacitação profissional		“Necessidade de infusão em ambiente certificado .” (Profissional de saúde)	
Logística para o manejo e armazenamento		“A logística de envio e preparação do medicamento que exige centros especializados e altamente capacitados.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
Diagnóstico tardio		“Outra dificuldade encontrada não diz respeito à medicação em si, mas ao atraso diagnóstico enfrentado no Brasil. Os melhores desfechos ocorrem em pacientes tratados precocemente, de forma que é fundamental que haja triagem neonatal sistematizada em todos os estados federativos, com processamento rápido do teste, busca ativa efetiva e acesso célere a equipe especializada para avaliação e confirmação diagnóstica .” (Profissional de saúde)	

Fonte: Consulta Pública nº 80/2025, Conitec.

Além da experiência com o onasemnogeno abeparvoveque, os respondentes indicaram ter experiência com outras duas tecnologias, os medicamentos ridiplasm e nusinersena (Quadro 17). Entre os efeitos positivos e facilidades experienciados, foram citados a efetividade de ambos em promover ganhos motores, o controle na doença, o ganho de força e a melhora na função respiratória.

Em geral, os participantes destacaram dificuldades de administração por conta da indicação de uso prolongado dos medicamentos. Com relação ao nusinersena, apontaram desconfortos na aplicação intratecal, especialmente em pacientes com escoliose ou fusão vertebral. No caso da administração do ridiplasm, o uso diário e a necessidade de armazenamento refrigerado também foram colocados como dificuldades. As contribuições mencionaram também o custo elevado das tecnologias como uma barreira de acesso e, principalmente no caso do ridiplasm, a possibilidade de

descontinuidade no fornecimento como uma constante preocupação. Sobre efeitos negativos, foram apontadas a ocorrência de eventos adversos, como dor na aplicação e fadiga, e a resposta terapêutica temporária ou demorada.

Quadro 17. Trechos ilustrativos sobre a experiência acerca dos efeitos positivos/facilidades e efeitos negativos/dificuldades de outras tecnologias mencionadas pelos respondentes na CP 80/2025.

Efeitos positivos e facilidades de outras tecnologias			
Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos	
Ganhos motores	nusinersena	“Assim que foi aplicado a primeira dose do fármaco [nusinersena] foi possível notar diferenças no caminhar, uma facilidade de movimento, mais resistência e menos cansaço, notei também diferenças nas juntas, pois antes tinha uma sensação de corpo duro e travado e com o fármaco eu me senti mais leve (como se meu corpo tivesse com óleo) com as demais aplicações foi possível notar melhorias no corpo, agilidade, ganho de resistência, outras melhorias foram relacionadas a esperança de vida. UMA QUALIDADE DE VIDA. ” (Paciente)	
	ridisplam	“O uso do risdiplam desde o nascimento trouxe resultados muito positivos para o Gabriel. Observamos boa evolução motora, manutenção da força muscular e estabilidade clínica, sem regressões significativas. O medicamento contribuiu para um desenvolvimento mais próximo do esperado, prevenindo complicações respiratórias e hospitalizações. Além disso, por ser de uso oral, facilitou o tratamento em casa, garantindo adesão diária e melhor qualidade de vida para o bebê e para toda a família.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
Efetividade	Ganho de força	nusinersena	“Quando iniciei o uso do nusinersena, minha realidade começou a mudar. A partir de então, conseguimos deixar de lado, ao menos em parte, o foco exclusivo na contenção da perda funcional e passamos a trabalhar com perspectiva de ganho. Isso foi inédito para mim. Com o tratamento, ganhei mais força, mais autonomia e, principalmente, mais esperança. ” (Paciente)
		ridisplam	“Já o risdiplam, além de não deixar a doença evoluir, percebe-se um aumento de força e melhora da parte oral , também é muito mais fácil de administrar, já que é via oral.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Controle da doença	nusinersena	“Meu filho nasceu com AME I, e desde o início do seu tratamento com nusinersena, sua estabilidade clínica é surpreendente. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
		“Ajuda a manter os bons resultados pós onasemnogeno abeparvoveque.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
	ridisplam	“Eles não foram capazes de mudar o destino do meu filho em relação ao onasemnogeno abeparvoveque. Meu filho mexia apenas os olhos, com o risdiplam e nusinersena ele deixou de perder mais rápido os neurônios motores, mas, mesmo assim, ainda tinha perdas. ” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
Melhora da função respiratória	nusinersena	“O paciente teve melhora nos parâmetros ventilatórios já depois da segunda dose.” (Profissional de saúde)	
	ridisplam	“O paciente com ridisplam evoluiu para traqueostomia.” (Profissional de saúde)	

Efeitos negativos e dificuldades de outras tecnologias

Códigos temáticos	Tecnologias	Trechos ilustrativos
Dificuldades de administração	Uso prolongado	nusinersena
		ridisplam
	Aplicação intratecal	nusinersena

			custo do procedimento. Em alguns casos, a complexidade anatômica inviabiliza a continuidade do tratamento. " (Profissional de saúde)	
	Uso diário	ridisplam	"Com o ridisplam, embora a via oral facilite o uso, observa-se em algumas famílias dificuldade de adesão a longo prazo , especialmente em contextos socioeconômicos mais vulneráveis, nos quais a administração diária e o controle rigoroso de horários podem comprometer a regularidade terapêutica." (Profissional de saúde)	
	Logística para o armazenamento	ridisplam	" O controle da temperatura (por se tratar de uma medicação que deve ser refrigerada)." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
Dificuldades de acesso	Custo elevado	nusinersena	" Alto custo , uso periódico, necessidade de centro cirúrgico ou equipamento da refrigeração." (Interessado no tema)	
		ridisplam	"O alto custo do medicamento torna inviável a aquisição particular, o que gera grande dependência do fornecimento público. Há insegurança quanto à continuidade da entrega, com medo de atrasos ou interrupções . Além disso, a necessidade de buscar a medicação mensalmente no centro de distribuição, muitas vezes distante, representa uma dificuldade logística e emocional para as famílias, que já enfrentam uma rotina de cuidados intensos." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
Eventos adversos		nusinersena	"Queixas de dor e cefaleia com infusão intratecal, havia também relato de perda de força e fadiga pelos pacientes com aumento do período entre as doses. Alguns pacientes desenvolveram medo (pânico)." (Profissional de saúde)	
		ridisplam	"As famílias relataram vômitos, mal-estar, dores de cabeça e uma sobrecarga no fígado por um tempo ." (Organização da Sociedade Civil)	
Baixa efetividade	Efetividade temporária	nusinersena	"Essa medicação dava uma leve melhora, mas com o passar do tempo ele não dá resultado significado, mas ajudou até a aplicação do onasemnogênio abeparvoveque ." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)	
		ridisplam	"Pacientes apresentam perda motora e respiratória ao longo da utilização ." (Interessado no tema)	
	Lentidão da efetividade	nusinersena	"Observei que os dois tratamentos apresentam resposta positiva, porém efeitos mais lentos, principalmente em pacientes mais graves ." (Profissional de saúde)	

Fonte: Consulta Pública nº 80/2025, Conitec.

Assim, na opinião dos participantes da Consulta Pública nº 80/2025, a ampliação de uso do onasemnogênio abeparvoveque é necessária para garantir o acesso ao tratamento em tempo oportuno, especialmente considerando as dificuldades e a demora em acessar o diagnóstico genético e os especialistas necessários. Entre os efeitos positivos, as contribuições indicaram ganhos motores como se sentar sem apoio, controle cefálico e deambulação. Além disso, observaram melhora da função respiratória, dos parâmetros ventilatórios e da deglutição. Em comparação aos medicamentos ridisplam e nusinersena, o onasemnogênio abeparvoveque foi considerado mais efetivo no controle da doença e mais cômodo.

Em sua recomendação inicial, o Comitê de Medicamentos da Conitec considerou a heterogeneidade dos estudos, o alto custo-efetividade e o impacto orçamentário da ampliação de uso da tecnologia, também ressaltou que a população já possui terapias disponíveis para tratamento no SUS.

18.3 Contribuições acerca das evidências clínicas e estudos econômicos

Sobre as contribuições da consulta pública acerca das evidências clínicas e estudos econômicos, os principais pontos abordados foram os seguintes:

- Manutenção de coerência com a decisão de incorporação do onasemnogeno abeparvoveque pela Conitec em 2022 e com práticas internacionais de ATS, que aceitam evidências de qualidade moderada em doenças raras. Agências de ATS relevantes não impuseram restrições como as do Brasil para o uso da terapia gênica.
- Apresentação de evidências clínicas e de mundo real para demonstrar eficácia, com melhora na função motora, sobrevida e função respiratória. Eventos adversos mais comuns (hepatotoxicidade e trombocitopenia) são previsíveis, manejáveis e não alteram o perfil benefício-risco. Microangiopatia trombótica e alterações cardíacas/neurológicas são raras e autolimitadas.
- Críticas às análises econômicas e de impacto orçamentário: uso de premissas inadequadas e desconsideração de modelos de parcelamento e horizonte temporal ampliado.
- Proposta de ACR com pagamento escalonado e monitoramento clínico para mitigar incertezas econômicas.
- Necessidade não atendida em pacientes diagnosticados tarde devido à ausência de triagem neonatal universal. Restrição etária atual penaliza pacientes com diagnóstico tardio e acentua desigualdades no acesso. Triagem neonatal ampliada permitirá diagnóstico precoce e melhora dos desfechos clínicos.

Foram anexados 40 arquivos à consulta pública. Destes, três são referentes à manifestação do fabricante do medicamento, 15 são publicações científicas, e 14 são contribuições de: Academia Brasileira de Neurologia, Casa Hunter, Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (INAME), Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM), Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNI), Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Associação de Doenças Neuromusculares de Pernambuco (DONEM), médica neurologista infantil atuante no Hospital Infantil Albert Sabin, médico geneticista, além de três profissionais de saúde que não se identificaram. Todas essas contribuições são descritas e discutidas a seguir.

Foram submetidos ainda oito documentos que não apresentam evidências, e, portanto, não serão discutidos pelo NATS. Compreendem relatos de experiência de uma médica neuropediatra, dois profissionais da saúde não identificados e da família de um paciente; contribuição da Sindusfarma; e relatórios de avaliação fisioterapêutica. Tais relatos foram considerados na Análise de Dados Qualitativos.

18.4 Contribuição do fabricante

A empresa Novartis Biociências S.A, detentora do registro do medicamento onasemnogeno abeparvoveque no Brasil, enviou documento no qual manifesta discordância da decisão inicial da Conitec. Considerando que o medicamento já está incorporado para pacientes com AME tipo I até 6 meses de idade, a contribuição foi direcionada para o perfil de pacientes entre 7 e 24 meses de idade que apresentem mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*. As contribuições serão detalhadas a seguir, conforme os tópicos elencados no documento encaminhado.

1. Comparação entre o relatório final de Recomendação Positiva da Conitec em 2022 e o relatório preliminar em 2025

A Novartis discorre sobre a avaliação conduzida pela Conitec em 2022, que resultou na incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para crianças com AME tipo I, com até seis meses de idade e sem ventilação invasiva permanente: “À época, reconheceu-se que a análise de custo-efetividade apresentada foi adequada e apontou que, sob certas condições, a terapia gênica com Zolgensma® resulta em custo por QALY incremental menor do que seus comparadores (terapia de suporte, nusinersena, risdiplam) ao longo do tempo. A decisão de incorporação foi sustentada pelos critérios de gravidade da condição, relevância clínica do benefício e ausência de alternativas terapêuticas modificadoras da doença”.

Argumenta que, desde então, novas evidências ampliaram o corpo de evidência utilizado pela Conitec em 2022, demonstrando benefício clínico consistente e perfil de segurança previsível e manejável na população-alvo da ampliação, e cita os estudos de Gowda et al. (2023)⁴¹, Pane et al. (2023)⁷⁶, Mendonça et al. (2024)³², Weiβ et al. (2024)²², Alves et al. (2024)²⁹, Servais et al. (2024)⁴⁵, McMillan et al. (2025)²³, Saute et al. (2025)⁷⁷, Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸ e o relatório de monitoramento da Anvisa⁷⁹. Destaca ainda que “Do ponto de vista operacional, o SUS já dispõe da infraestrutura necessária para a infusão e o acompanhamento de pacientes tratados com Zolgensma®, em centros habilitados que atualmente realizam o tratamento em crianças com até seis meses. A ampliação da faixa etária para até 24 meses, portanto, não demanda alterações estruturais significativas”.

Ressalta que “A decisão preliminar de ampliação da população elegível para o uso do Zolgensma® diverge substancialmente do entendimento técnico-científico adotado pela própria CONITEC no Relatório de Recomendação nº 793/2022,⁴ que incorporou o Zolgensma® ao SUS com base em evidências de eficácia e segurança de qualidade moderada, reconhecendo as limitações inerentes a doenças raras, e optando por um modelo de incorporação condicional por meio de Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR).” E, dessa forma, recomenda que a decisão de 2025 se alinhe ao precedente técnico e metodológico de 2022, garantindo coerência, equidade e continuidade no acesso terapêutico.

Comentário do NATS

A recomendação final da Conitec em 2022 de incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para crianças com até 6 meses de idade com AME tipo I fora de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas, se deu a partir do entendimento dos membros do comitê de que a evidência clínica disponível à época sobre eficácia e segurança sugere sucesso do tratamento apenas para essa população específica. Essas evidências eram compostas, majoritariamente, por ensaios clínicos não randomizados e sem grupo controle, cujas limitações repercutiram em risco de viés grave e certeza da evidência baixa.

O relatório atual amplia o conjunto das evidências analisadas, incorporando novos estudos publicados desde então. De modo geral, correspondem a estudos observacionais que agregam informações sobre o público com idade entre 7-24 meses na administração da terapia gênica. Contudo, apesar de apresentarem novas evidências, esses estudos introduzem incertezas, uma vez que se baseiam em estudos observacionais sem grupo comparador, conduzidos em populações heterogêneas quanto às características genéticas, ao perfil fenotípico e ao uso concomitante de outras terapias modificadoras da doença.

Dentre as referências citadas pela Novartis, os estudos de Pane et al. (2023)⁷⁶; McMillan et al. (2025)²³, Saute et al. (2025)⁷⁷, Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸ e o relatório de monitoramento da Anvisa⁷⁹ não foram incluídos na seção de evidências clínicas pelos motivos abaixo:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório. Trata-se de um estudo observacional que acompanhou 67 pacientes com AME tipo I ou pré-sintomáticos, com até 3 cópias de *SMN2*, que receberam a terapia gênica com idade entre 22 dias e 72 meses, sendo a maioria previamente tratados com nusinersena. Um total de 42 pacientes receberam a terapia gênica antes dos 2 anos de idade, sendo 23 tratados previamente com outras terapias modificadoras da doença. Desses, a maioria conseguiu sentar-se (n=28/42), sendo que 4 já haviam atingido esse marco antes de receber o medicamento; dois ficaram de pé e dois conseguiram andar. Pacientes tratados entre 7 e 24 meses apresentaram diferença média de pontuação na escala CHOP-INTEND igual a 9,75 na comparação entre o *baseline* e 12 meses de acompanhamento, e valores máximos de aproximadamente 12 x LSN para AST e 13 x LSN para ALT.

- Saute et al. (2025)⁷⁷: estudo publicado em setembro/2025, posteriormente à elaboração do relatório. Trata-se do estudo OFELIA, um ensaio clínico de fase 4, aberto e multicêntrico, realizado no Brasil e Argentina, que incluiu 16 pacientes com AME, sintomáticos, até três cópias de *SMN2*, idade <24 meses e peso < 17 kg. Desses, 3 já haviam recebido tratamento com nusinersena antes do onasemnogeno. O desfecho primário foi a segurança. Todos os pacientes relataram eventos adversos (EAs), com 69% apresentando EAs graves. 75% dos pacientes relataram EAs de interesse especial, sendo os mais comuns: hepatotoxicidade (92%), trombocitopenia (42%) e microangiopatia trombótica (17%). Na análise por faixa etária de administração da terapia gênica, dentre os pacientes com EA de interesse especial, 100% e 25% apresentaram hepatotoxicidade e microangiopatia trombótica, respectivamente, no subgrupo >12-24 meses; no subgrupo até 12 meses, essas taxas foram de 75% e 0%, respectivamente. Dois óbitos ocorreram, um possivelmente relacionado ao tratamento.

Trata-se de um paciente com 18 meses de idade na administração do medicamento, que apresentou AST >20 × LSN, sepse, falência múltipla de órgãos, microangiopatia trombótica. O desfecho secundário foi o alcance de marcos motores aos 6, 12 e 18 meses pós-infusão da terapia gênica. A maioria dos pacientes manteve ou melhorou os marcos motores até 18 meses após o tratamento. Todos os pacientes de 0 a 12 meses conseguiram sentar-se sem apoio na semana 26, e 67% conseguiram ficar em pé com assistência na semana 78. No grupo de 12 a 24 meses, 80% alcançaram a capacidade de sentar-se sem apoio na semana 26, 33% conseguiram engatinhar e ficar em pé com assistência na semana 78, um paciente conseguiu andar com assistência, ficar em pé sozinho e andar sozinho na semana 78 (11% para todas as três categorias). Quanto à função bulbar, 82% dos pacientes não apresentaram eventos de penetração ou aspiração, e 55% eram capazes de comer todos os tipos de alimentos até a semana 78.

- McMillan et al. (2025)²³: estudo recuperado na busca, mas excluído na etapa de triagem do texto completo, por não atender aos critérios da PICO quanto à idade dos pacientes. Conforme descrito no relatório, não apresenta, de maneira isolada, os resultados dos pacientes com idade inferior a dois anos.

- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório. Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise que incluiu estudos com pacientes tratados com terapias modificadoras da doença em diferentes faixas etárias, inclusive acima de 2 anos de idade. O estudo indica que o onasemnogene abeparvoveque apresentou melhores resultados em termos de sobrevida (metanálise de proporção) e necessidade de suporte ventilatório (metanálise de Razão de Risco) em pacientes com AME tipos I e II, entre as terapias modificadoras da doença. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, uma vez que as metanálises não comparam diretamente as terapias entre si, apenas sintetiza o desempenho de cada intervenção conforme os estudos disponíveis, que utilizaram diferentes comparadores e delineamentos. As comparações entre terapias derivadas da metanálise devem ser interpretadas com cautela, devido às diferenças metodológicas e clínicas entre os estudos, que impedem conclusões definitivas.

- Anvisa, 2024⁷⁹: não foi recuperado na busca conduzida por não haver publicação nas bases científicas consultadas. Trata-se do Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas, elaborado a partir dos dados apresentados pela empresa Novartis, provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo e estudos observacionais pós-registro. Concluiu-se que o perfil benefício-risco do onasemnogeno abeparvoveque permanece favorável e inalterado, no entanto, reforça a necessidade de monitoramento rigoroso pós-comercialização, com atenção especial aos EAs graves, destacando hepatotoxicidade, trombocitopenia transitória e microangiopatia trombótica.

2. Sobre a doença e a necessidade não atendida

É apresentada a classificação tradicional da AME em tipos clínicos (I a IV) baseada na idade de início dos sintomas e nas habilidades motoras máximas adquiridas. De acordo com a Novartis, o relatório atual aborda que a faixa etária analisada pode incluir pacientes com AME tipo II e III, e, por meio de dados de estudos brasileiros, infere que a maior

parcela de pacientes beneficiados serão com AME tipo I, seguidos de pacientes com AME tipo II. Alega que, conforme dados recentes do registro do INAME, não há pacientes com AME tipo III diagnosticados antes dos 2 anos de idade no Brasil, de forma que a representatividade dessa subpopulação para essa recomendação pode ser considerada insignificante⁹.

Aborda que há uma necessidade não atendida na população diagnosticada entre 7 e 24 meses de idade, atualmente nusinersena e risdiplam são as opções terapêuticas de uso contínuo disponíveis no SUS para essa população, e que *“O uso prolongado dessas terapias impõe desafios significativos. Além da possibilidade de falha ou intolerância, a eficácia a longo prazo depende da adesão contínua, a qual pode ser comprometida pela logística exigida (administração, armazenamento e agendamento de administração). Adicionalmente, o tratamento com nusinersena pode ser inviabilizado em condições específicas, mas progressivas da doença. ... Nestas situações, os pacientes ficam sem qualquer alternativa terapêutica no sistema público, caso já tenham sido tratados também com risdiplam. A situação contrária também é verdadeira nos casos dos pacientes em uso de risdiplam que apresentam ocorrência de eventos adversos que demandem a suspensão do tratamento, inefetividade do tratamento ou não adesão em função da via de administração oral e que já tenham sido tratados com nusinersena previamente.”* Destaca ainda que há uma necessidade não atendida em relação à sobrevida, e apresenta dados do estudo de Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸.

Comentário do NATS

Discordamos da afirmação da Novartis de que não há pacientes com AME tipo III diagnosticados antes dos 2 anos de idade no Brasil. Dados populacionais obtidos pelo INAME e publicados por Mendonça et al., (2024)³² demonstram que, de fato, a população alvo da ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque é majoritariamente de pacientes com AME tipo I, seguidos de pacientes com AME tipo II. O estudo não apresenta o número de indivíduos com AME tipo III na faixa etária entre 7-24 meses⁹. Já a contribuição enviada pelo INAME em resposta à essa consulta pública apresenta dados numéricos que corroboram a maior prevalência de pacientes com AME tipo I. O benefício em sobrevida atribuído ao onasemnogene abeparvoveque, conforme apresentado pela fabricante, baseou-se no estudo de Chongmelaxme et al. (2025), que incluiu sete estudos avaliando a sobrevida ou a sobrevida livre de eventos em pacientes com AME tipos I e II tratados com terapias modificadoras da doença. Na metanálise de proporções, a taxa combinada de sobrevida foi de 84% (IC95%: 70–95; $p = 0,00$; $I^2 = 82,77\%$), sendo o onasemnogene abeparvoveque o tratamento com maior taxa de sobrevida (95%, IC95%: 88–100; $p = 0,44$), seguido por risdiplam (86%, IC95%: 76–94; $p = 0,99$) e nusinersena (60%, IC95%: 50–70; $p = 0,99$). Os autores também apresentaram comparações entre as terapias, que indicaram diferença estatisticamente significativa entre onasemnogene abeparvoveque e nusinersena ($p = 0,00$), mas não entre onasemnogene abeparvoveque e risdiplam ($p = 0,10$), nem entre risdiplam e nusinersena ($p = 0,61$). No entanto, as limitações metodológicas desta análise, apontadas anteriormente, impedem conclusões robustas sobre esses achados⁷⁸.

3. Evidências disponíveis

A Novartis argumenta que a efetividade e segurança de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes < 2 anos com diagnóstico confirmado de AME 5q e presença de até 3 cópias de *SMN2* é exaustivamente comprovada na literatura, e que o relatório de acompanhamento da Anvisa demonstra um impacto significativo na aquisição de marcos motores e na sobrevida dos pacientes, concluindo que o perfil benefício-risco permanece favorável e inalterado para a indicação aprovada em bula⁷⁹. Menciona ainda o Consenso da Academia Brasileira de Neurologia para diagnóstico, aconselhamento genético e uso de terapias modificadoras na atrofia muscular espinhal 5q, que recomenda o uso da terapia gênica como opção de tratamento para pacientes com AME tipos I e II até os 24 meses de idade²⁹.

Com o objetivo de contribuir com as evidências apresentadas no relatório técnico preliminar da Conitec, a Novartis destaca alguns pontos, que serão apresentados e discutidos a seguir:

3.1 Alegações sobre falta de evidências na população de 7 a 24 meses, com até três cópias de *SMN2*

“Embora os ensaios clínicos randomizados sejam menos numerosos em faixas etárias intermediárias (7 a 24 meses) devido às restrições éticas, logísticas e à gravidade da AME, os resultados obtidos em estudos de mundo real e em coortes multicêntricas reforçam os benefícios clínicos, o perfil de segurança favorável e a aplicabilidade do Zolgensma® nessa faixa etária.”

São apresentados os resultados dos estudos de seguimento de longo prazo internacionais publicados por WeiB et al. (2024)²² e Pane et al. (2023)⁷⁶, além dos estudos de mundo real conduzidos no Brasil e na América Latina por Mendonça et al. (2024)³², Alves et al. (2024)²⁹ e Saute et al. (2025)⁷⁷.

Comentário do NATS

Os estudos de mundo real e coortes multicêntricas citados pela Novartis estão contemplados no relatório, com exceção do estudos de Pane et al. (2023)⁷⁶, McMillan et al. (2025)²³, Saute et al. (2025)⁷⁷ e o relatório de monitoramento da Anvisa⁷⁹, devidamente justificados anteriormente.

Quanto à alegação de que a incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos etários no estudo de WeiB et al. (2024)²², o NATS identificou nesse estudo uma frequência de eventos adversos hepáticos superior em crianças com mais de 8 meses em comparação a idades inferiores, conforme Figura 3 do relatório.

A contribuição alega, ainda, que estudos de seguimento de longo prazo indicam efetividade e segurança do onasemnogeno abeparvoveque por até 10 anos. No entanto, o estudo citado (referência 38), não foi localizado na lista de referências para conferência.

3.2 Heterogeneidade populacional

A Novartis salienta que a avaliação crítica dos estudos observacionais, realizada com a ferramenta do *Joanna Briggs Institute* (JBI), caracterizou a heterogeneidade das populações como uma limitação metodológica e que reduz a comparabilidade direta entre os grupos. Nesse sentido, argumenta que:

(1) a heterogeneidade é inerente ao contexto clínico-diagnóstico da AME, especialmente em países sem triagem neonatal universal e acesso restrito a testes genéticos, com variações amplas em idade de início dos sintomas, tempo para confirmação genética, número de cópias do gene *SMN2*, subtipo clínico e exposição prévia a terapias nas coortes analisadas.

(2) De acordo com os critérios JBI, apesar da variabilidade amostral introduzir risco de confusão, os estudos mantêm adequação interna ao reportar claramente suas populações, critérios de elegibilidade e análises ajustadas por idade e subtipo, atendendo aos requisitos de validade interna e transparência.

(3) A heterogeneidade observada deve ser interpretada como característica inerente à evidência de mundo real sobre AME, e não como viés que invalide os resultados de eficácia e segurança da terapia gênica.

Comentário do NATS

A avaliação dos estudos observacionais sobre a efetividade e segurança do onasemnogeno abeparvoveque foi conduzida com base na ferramenta do JBI para séries de casos, instrumento indicado para pesquisas sem grupo comparador, nas quais todos os participantes recebem a mesma intervenção. Esse *checklist* examina dez domínios metodológicos, entre eles a inclusão consecutiva dos participantes e a completude da série, que buscam assegurar a representatividade da amostra e minimizar perdas seletivas.

Dos 16 estudos avaliados, 12 apresentaram baixo risco de viés, enquanto quatro foram classificados como moderado ou alto risco, em razão de falhas nesses dois domínios críticos mencionados anteriormente. Nos casos de Barrois et al. (2024)⁴⁸ e Waldrop et al. (2024)⁴⁴, houve perdas de seguimento e exclusões condicionadas ao tempo mínimo de acompanhamento, o que comprometeu a completude da série e pode ter introduzido viés de seleção. Já os estudos de Mendonça et al. (2024)³² e Desguerre et al. (2024)³⁹ apresentaram inconsistências na inclusão consecutiva e perdas de casos graves, o que reduz a confiabilidade das estimativas de segurança e eficácia. Assim, a classificação de risco de viés moderado ou alto decorreu de limitações estruturais no processo de inclusão e acompanhamento dos pacientes, e não de características inerentes à população estudada.

O demandante questiona os julgamentos de viés, argumentando que a heterogeneidade populacional explicaria as diferenças observadas entre os estudos e que, portanto, as limitações não configurariam risco metodológico relevante. Contudo, a heterogeneidade discutida não constitui critério de julgamento do risco de viés dentro de cada estudo individual, conforme o escopo do *checklist* do JBI. A ferramenta não avalia a representatividade ou diversidade das populações (heterogeneidade externa), mas sim a consistência e completude da coleta e análise dos dados (validade interna). Assim, a alegação de heterogeneidade populacional feita pelo demandante não invalida nem corrige as limitações observadas de inclusão não consecutiva e perdas de seguimento.

Portanto, os julgamentos de risco de viés moderado e alto atribuídos aos estudos basearam-se em critérios objetivos e documentados da ferramenta JBI, relacionados à integridade amostral e à adequação do processo de inclusão, e não à heterogeneidade clínica ou demográfica da AME. Embora a variabilidade populacional seja reconhecida como característica inerente aos estudos de mundo real sobre AME, ela não elimina as fragilidades metodológicas observadas.

3.3 Esclarecimentos sobre a menção de “maior incidência de eventos adversos graves”

A Novartis afirma que a generalização contida no relatório sobre “maior risco de eventos graves” é tecnicamente infundada. Para tal, cita o Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas de Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)⁷⁹, elaborado a partir dos dados provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo, estudos observacionais pós-registro, e relatos pós-comercialização, no qual se concluiu que o perfil de benefício-risco do onasemnogeno abeparvoveque permanece favorável e inalterado para toda a indicação aprovada na bula da terapia.

Comentário do NATS

O relatório apresenta, por faixa etária de interesse, a frequência de ocorrência de EA graves, EA graves relacionados ao tratamento, e EA de interesse especial, que contemplam hepatotoxicidade, eventos hematológicos (trombocitopenia), cardíacos e neurológicos (anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia) (Quadro A.13). Os dados demonstram que os EA decorrentes do uso da terapia gênica podem ocorrer em todas as idades e em parcela significativa dos pacientes.

3.4 Esclarecimentos sobre “pior resposta terapêutica na melhoria da função respiratória no subgrupo de pacientes pediátricos de 7 a 24 meses”.

A Novartis argumenta que evidências sobre onasemnogeno abeparvoveque demonstram redução substancial na necessidade de ventilação permanente, estabilização e melhora da função bulbar/respiratória, e menor incidência de suporte ventilatório crônico. Para tal, cita os estudos de WeiB et al. (2024)²², Saute et al. (2024)⁷⁷, Pane et al. (2023)⁷⁶ e

Mendonça et al. (2024)³² para confirmar essa tendência. Aborda que “*a metanálise de Chongmelaxme et al. (2024) relata redução significativa do risco de ventilação (RR = 0,10; IC95% 0,02–0,53) e elevada sobrevida com Zolgensma® em relação a outras terapias modificadoras da doença.*” Ressalta ainda que “*A heterogeneidade das populações estudadas é característica de estudos sobre doenças raras e pode influenciar a magnitude de efeitos em subanálises, mas não invalida a conclusão geral de benefício clínico respiratório demonstrado por metanálises e coortes multicêntricas.*”

Comentário do NATS

O relatório apresenta, por faixa etária de interesse, a frequência absoluta e relativa de indivíduos em suporte ventilatório no *baseline* e no tempo final de seguimento dos estudos. Os dados não indicam com unanimidade uma direção de efeito, com estudos apontando piora respiratória importante. Dentre os estudos detalhados pela Novartis, destacamos que:

- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: a meta-análise citada avaliou apenas os estudos START e SRIVE-EU, e demonstrou redução do número de pacientes que necessitam de suporte ventilatório de qualquer tipo. Embora os autores tenham apresentado comparações entre as três terapias com base nas proporções agrupadas, não se trata de uma metanálise de comparações indiretas.
- Pane et al. (2023)⁷⁶: além dos dados relatados pela Novartis de que dentre os pacientes em uso de ventilação não invasiva no *baseline* um paciente reduziu tempo de ventilação e outro alcançou independência completa de suporte respiratório, o estudo apontou que dentre 10 pacientes em respiração espontânea no início, um evoluiu para ventilação não invasiva por < 10 horas/dia.
- Saute et al. (2025)⁷⁷: o estudo não apresenta dados relativos à função respiratória. Quanto à função bulbar, 82% dos pacientes não apresentaram eventos de penetração ou aspiração, e 55% eram capazes de comer todos os tipos de alimentos até a semana 78.
- WeiB et al. (2024)²²: a Novartis apresentou dados de pacientes que alcançaram independência completa do suporte ventilatório (14/64), contudo, não foram mencionados os pacientes que desenvolveram a necessidade de suporte ventilatório após a administração de onasemnogeno abeparvoveque (11/279). O NATS não incluiu esses últimos dados no relatório, pois eles abrangem a coorte completa de pacientes, que inclui indivíduos com até 90 meses de idade no momento da terapia gênica, e não se restringem apenas à faixa etária de interesse para o relatório.
- Alves et al. (2024)²⁹: a Novartis replicou o dado descrito no estudo, de que 90% dos pacientes não apresentaram declínio da função ventilatória e que nenhum necessitou de ventilação mecânica invasiva. Contudo, dados detalhados dos grupos controle e intervenção, presentes no relatório, mostram que os pacientes em terapia gênica evoluíram de 20% para 100% em ventilação não invasiva do início ao final do acompanhamento.

- Mendonça et al. (2024)³²: dados já descritos no relatório apontam redução da necessidade de suporte ventilatório (de 87,8% para 36,4%) após seis meses de uso da terapia gênica, na população de interesse

3.5 Esclarecimento sobre “trombocitopenia ocorreu em até 100% dos pacientes, e elevação de troponina em cerca de 29% dos casos”.

A Novartis contesta a conclusão do relatório de que há uma *“maior incidência de eventos adversos graves”* na faixa etária avaliada, alegando que tal afirmação é generalizada e carece de suporte nos dados apresentados. A empresa apresenta os seguintes resultados, para fundamentar sua argumentação e evidenciar um perfil de segurança positivo e consistente nos pacientes, independentemente de terem recebido o medicamento antes ou após os seis meses de idade:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: 76% dos pacientes tiveram EAs leves ou moderados, sendo a elevação transitória de transaminases a mais comum. Trombocitopenia ocorreu em 52% dos pacientes, mas sem sangramentos ou necessidade de transfusão. Não foi observada microangiopatia trombótica.
- Alves et al. (2024)²⁹: sem EAs graves ou óbito. Apenas um caso de elevação tardia de transaminases, que foi facilmente resolvido.
- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: eventos de trombocitopenia na faixa etária ≤24 meses foram transitórios e autolimitados, manejados com corticosteróides.
- Mendonça et al. (2024)³²: elevação de transaminases hepáticas (70,7%) e trombocitopenia (31,7%) foram os eventos mais comuns, resolvidos com ajustes na dose de corticoides. Um caso de microangiopatia trombótica, sem desfecho fatal, e um óbito foram reportados, este último não relacionado ao tratamento.
- McMillan et al. (2024)²³: vômitos (63%), febre (33%), náuseas (33%), hipertransaminasemia (29%) e diminuição da contagem de plaquetas (25%) foram os eventos adversos relacionados ao tratamento mais frequentes. Trombocitopenia transitória assintomática ocorreu em 71% dos pacientes, com 13% considerados graves, mas resolvidos espontaneamente.
- WeiB et al. (2024)²²: 35,9% dos pacientes relataram eventos adversos, incluindo elevação de transaminases hepáticas (27,1%) e trombocitopenia (3,8%), esta última considerada leve a moderada e sem desfecho clínico relevante.

Comentário do NATS

O título do tópico aborda a frequência de trombocitopenia e de troponina, porém os apontamentos dizem respeito à ocorrência de outros EAs. Por esse motivo, apresentamos nosso posicionamento a respeito das evidências divergentes ou não citadas no relatório:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: elevação de 2 vezes em AST e de ALT foi observada em 39% e 30%, respectivamente, de todos os pacientes, independente da faixa etária. Uma análise de regressão binomial negativa, ajustada pelos dias de acompanhamento, mostrou que o risco de ter resultados anormais de AST em pacientes com idade de tratamento entre 7 e 24 meses foi 7,52 vezes maior em comparação aos pacientes com menos de 6 meses. O risco de ter resultados anormais de ALT na mesma faixa etária foi 9,07 vezes maior em comparação aos pacientes < 6 meses. O estudo não traz a frequência de ocorrência de trombocitopenia de acordo com a faixa etária, mas relata que foi mais frequente em pacientes mais velhos, com maior peso, e previamente tratados, porém sem significância estatística. A taxa de 52% diz respeito a todos os pacientes do estudo, incluindo pacientes tratados após os 2 anos de idade. Elevação temporária de troponina foi observada em 4,5% de todos os pacientes. Ocorreram dois óbitos, um por causa não relacionada à terapia, e outro por encefalite aguda 13 meses após o tratamento.

- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: além da trombocitopenia transitória citada pela Novartis, que se deu em até 33% dos pacientes, observou-se elevação das aminotransferases (ALT e AST) de 18% a 27% para sintomas leves e de até 5% para sintomas graves em estudos com pacientes < 6 meses, e de até 57% em estudo com pacientes até dois anos de idade na administração da terapia gênica.

- Mendonça et al. (2024)³²: os dados descritos pela Novartis se referem a toda a coorte de pacientes do estudo, que incluiu pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque após os dois anos de idade, e por esse motivo não foram descritos no relatório. Apenas o evento relacionado à microangiopatia trombótica foi apresentado no relatório, pois ocorreu em uma paciente tratada aos 15 meses de idade.

- WeiB et al. (2024)²²: os dados relatados pela Novartis não foram inseridos no relatório, pois derivam de análise da coorte completa de pacientes, que inclui indivíduos com até 90 meses de idade no momento da terapia gênica, e não se restringem à faixa etária de interesse para o relatório. No entanto, o estudo demonstra diferenças quanto à frequência de eventos adversos hepáticos conforme faixa etária, que foi superior em crianças com mais de 8 meses, em comparação a idades inferiores.

De modo geral, os estudos apresentados pela Novartis reforçam o que está descrito no relatório, e o estudo de Pane et al. (2023)⁷⁶ corrobora o achado de WeiB et al. (2024)²², de que pacientes que receberam a terapia gênica mais velhos (7 a 24 meses) apresentam maior incidência de EA de natureza hepática em comparação aos mais jovem (<6 meses).

3.6 Esclarecimentos sobre microangiopatia trombótica (MAT) e lesão renal aguda.

“Não houve relatos de MAT nos estudos do programa de desenvolvimento clínico da terapia e esse quadro não foi investigado, por protocolo, como evento adverso de interesse especial. Casos de MAT foram identificados somente no cenário pós-comercialização de Zolgensma® e adicionados na bula do medicamento após aprovação regulatória.” A contribuição destaca ainda dados do estudo brasileiro de Camelo et al. (2025)⁸⁰ sobre a frequência de microangiopatia

trombótica nos pacientes tratados localmente, e aponta críticas quanto à caracterização dos achados relativos a microangiopatia trombótica como "elevados" no relatório, sem discutir frequência, gravidade e manejo clínico.

Comentário do NATS

A microangiopatia trombótica, embora rara, é um EA grave. Foi observada em 14% dos pacientes tratados pré-sintomaticamente (estudo SPRINT com duas cópias do *SMN2*)¹⁹. Em pacientes tratados entre 7 e 24 meses, a incidência foi de até 3%, e em estudos que avaliaram o conjunto de pacientes < 2 anos, a taxa foi de até 9,5%^{11,32}. A publicação de Camelo et al. (2025)⁸⁰ citada pela Novartis aponta uma frequência de microangiopatia trombótica de 2,4% em pacientes brasileiros com idade média de 20,4 meses na administração da terapia gênica, com ocorrência de um caso fatal por complicações da microangiopatia trombótica. O estudo de Saute et al. (2025)⁷⁷, apresentado como nova evidência pela Novartis, demonstrou que 17% dos pacientes desenvolveram microangiopatia trombótica, com um caso fatal por complicações relacionadas à elevação de AST e microangiopatia trombótica. Dentre aqueles com EA de interesse especial, na análise por subgrupo de faixa etária na administração da terapia gênica, 25% dos pacientes no subgrupo >12-24 meses apresentaram microangiopatia trombótica, enquanto nenhum paciente até 12 meses apresentou esse EA. Destacamos ainda que foi apontado no relatório preliminar a ocorrência de um óbito por microangiopatia trombótica no estudo conduzido por Desguerre et al. (2024) com pacientes franceses com idade < 2 anos na administração do medicamento, reforçando a gravidade desse EA³⁹.

3.7 Esclarecimentos sobre os achados relacionados às “alterações cardíacas e neurológicas”.

“Nos principais ensaios e coortes avaliados no relatório preliminar da CONITEC, os eventos cardíacos e neurológicos ocorreram em menos de 5% dos pacientes e, na maioria das vezes, sem relação causal com o tratamento.” São descritos dados de estudos para demonstrar que a frequência de alterações observadas é reduzida, de natureza transitória e leve:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: 3% tiveram elevação leve e transitória de troponina, sem alterações clínicas ou achados no eletrocardiograma (ECG) e ecocardiograma, ambos em pacientes >24 meses. Não houve casos de miocardite, arritmia ou insuficiência cardíaca. Nenhum evento neurológico adverso, ganglionopatia dorsal ou neuropatia periférica sintomática foram reportados.
- Mendonça et al. (2024)³²: 7,3% apresentaram elevação leve de troponina I, sem alteração de ECG ou função ventricular. Todos os eventos foram assintomáticos, autolimitados e sem associação com idade ou gravidade clínica. Não houve nenhum caso de toxicidade neuronal, neuropatia periférica, sinais clínicos neurológicos adversos ou eventos compatíveis com encefalopatia, em uma população majoritariamente >6 meses.

- McMillan et al. (2024)²³: 13% apresentaram eventos leves como bradicardia transitória, inversão da onda T e dispneia noturna. Todos foram assintomáticos, não relacionados ao tratamento e sem alteração de troponina ou função cardíaca, e nenhum evento grave ou persistente. Nenhum relato sugestivo de ganglionopatia dorsal, sintomas neurológicos, encefalopatia, convulsões ou neuropatia periférica. População de 24 crianças, todas >6 meses.
- WeiB et al. (2024)²²: 5% apresentaram elevação transitória de troponina ou alterações leves em ECG. Não houve casos de miocardite, arritmia grave ou disfunção sistólica, e todos se resolveram espontaneamente. Nenhum evento neurológico reportado, e um caso (n = 1/343) de microangiopatia trombótica, sem desfecho fatal, manejado com ajuste da dose de corticoide, com população ≥8 meses.
- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: aumento de troponina, hipertensão leve e elevações transitórias de enzimas cardíacas, em frequência inferior a 5%, sem diferença significativa entre subgrupos de idade. Nenhum estudo incluído relatou aumento estatisticamente significativo de eventos cardíacos graves, apenas alterações laboratoriais discretas, sem implicações clínicas persistentes. Não houve aumento da incidência de eventos neurológicos atribuíveis ao onasemnogeno abeparvoveque, mesmo em crianças tratadas entre 7 e 24 meses. A maioria dos eventos descritos (irritabilidade, sonolência, hipotonia transitória ou vômitos) foi geralmente associada à própria doença ou ao uso de corticosteroides. Como a grande maioria dos estudos analisados tratava crianças até 2 anos de idade, os resultados são representativos desse grupo, ainda que sem estratificação etária formal.

Comentário do NATS

Apresentamos nosso posicionamento a respeito das evidências divergentes ou não citadas no relatório:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: o estudo aponta que 3/67 (4,5%) de todos os pacientes, incluindo aqueles com idade > 24 meses, apresentaram um aumento transitório e leve de troponina, com exame clínico, ECG e ecocardiograma normais, e nenhum demonstrou sinais evidentes de disfunção dos gânglios da raiz sensorial durante um exame neurológico padrão.
- Mendonça et al. (2024)³² e WeiB et al. (2024)²²: os dados descritos pela Novartis se referem a toda a coorte de pacientes do estudo, que incluiu pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque após os dois anos de idade, e por esse motivo não foram descritos no relatório.
- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: os dados citados não foram encontrados no estudo para conferência.

3.8 Melhora motora estatisticamente significativa

A Novartis afirma que estudos observacionais e de mundo real indicam que o onasemnogeno abeparvoveque pode melhorar a função motora mesmo em pacientes com mais de seis meses de idade, e apresenta os seguintes dados:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: observou-se aumento significativo nas pontuações da escala CHOP-INTEND em todas as faixas etárias, incluindo um aumento médio de 9,75 pontos em crianças tratadas entre 7 e 24 meses, além de maior chance de sentar-se independentemente.
- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: meta-análise associou o onasemnogeno abeparvoveque a maior incremento nas escalas motoras CHOP-INTEND e HINE-2 em pacientes com AME tipo I, comparado a nusinersena e risdiplam.
- WeiB et al. (2024)²²: evidenciou melhora significativa na função motora em pacientes tratados até 24 meses, com um aumento médio de 8,9 pontos na CHOP-INTEND para aqueles entre 8 e 24 meses, e aquisição de marcos como sentar (63,3%) e ficar em pé sem apoio (23,9%), embora a resposta motora seja inversamente proporcional à idade no momento da terapia gênica.
- Mendonça et al. (2024)³²: reportaram melhora significativa da função motora, com aumento médio de 13 pontos na CHOP-INTEND em 6 meses e 22 pontos em 12 meses em pacientes com média de 18 meses na infusão, sendo que 83,7% adquiriram um novo marco motor e 46,6% sentaram sem apoio.
- Alves et al. (2024)²⁹: observaram ganho médio de 33 pontos na CHOP-INTEND e aquisição de novos marcos (sentar-se e andar com apoio) em todas as crianças que receberam onasemnogeno abeparvoveque após os seis meses, mesmo com tratamento prévio com nusinersena.

Comentário do NATS

Apresentamos nosso posicionamento a respeito das evidências divergentes ou não citadas no relatório:

- Pane et al. (2023)⁷⁶: observou-se aumento significativo nas pontuações da escala CHOP-INTEND em todas as faixas etárias, incluindo um aumento médio de 9,75 pontos em crianças tratadas entre 7 e 24 meses, além de maior chance de sentar-se independentemente.
- Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸: apesar de onasemnogeno abeparvoveque apresentar uma proporção maior de incremento na escala HINE-2 e CHOP-INTEND, a meta-análise em questão não permite comparação entre as tecnologias, uma vez que não foram empregados métodos estatísticos apropriados.
- WeiB et al. (2024)²²: julgamos importante apresentar os resultados observados na população 8-24 meses, comparativamente à das outras faixas etárias de interesse. O escore na escala CHOP-INTEND apresentou incremento ao longo do tempo de seguimento em relação ao *baseline* para todas as faixas etárias entre 0-24 meses, atingindo valores superiores no subgrupo entre 0-6 semanas. Para os subgrupos de 6 semanas - 8 meses e de 8-24 meses, observou-se similaridade entre os escores obtidos ao longo do tempo. Quanto aos marcos motores, a probabilidade de sentar-se independente foi semelhante entre aqueles que receberam a terapia gênica de 0-6 semanas e de 8-24 meses, com a diferença de que o primeiro subgrupo atingiu esse marco mais precocemente. Observou-se semelhança entre os subgrupos de 6 semanas - 8 meses e de 8-24 meses quanto à possibilidade de aquisição do marco motor de ficar de pé

sem apoio, ainda que o primeiro subgrupo tenha atingido esse marco mais precocemente. Para o marco motor de caminhar independentemente, o subgrupo de 8-24 meses apresentou uma probabilidade inferior aos subgrupos com idades menores na aplicação da terapia gênica. O subgrupo entre 0-6 semanas alcançou uma probabilidade superior aos demais subgrupos para ficar de pé e caminhar sem apoio.

- Mendonça et al. (2024)³²: os dados de aumento médio na pontuação da escala CHOP-INTEND descritos pela Novartis se referem a toda a coorte de pacientes do estudo, que incluiu pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque após os dois anos de idade, e por esse motivo não foram descritos no relatório.

4. Modelos econômicos atualizados

Além disso, a Novartis contesta a avaliação econômica e de impacto orçamentário da Conitec, apontando inconsistências metodológicas e premissas que, segundo a empresa, distorcem os resultados. A Novartis propõe um modelo de avaliação econômica alternativo, que demonstra que o onasemnogeno abeparvoveque pode ser uma alternativa custo-efetiva em comparação com outras terapias já incorporadas ao SUS, especialmente ao considerar um horizonte temporal mais longo. A empresa reitera seu compromisso em desenvolver ou ampliar modelos de acesso inovadores em parceria com o Ministério da Saúde.

Sobre a Avaliação Econômica o demandante teceu várias considerações:

A) Em relação às probabilidades de óbito utilizadas pelo NATS: “*A publicação de Desguerre et al., 2024 não traz, entre seus desfechos, a avaliação da sobrevida dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque ou o número de mortes observadas ao longo do estudo. Assim, não foi possível identificar a probabilidade de morte (5,3%) utilizada na análise elaborada pela CONITEC. O mesmo pode-se dizer das probabilidades utilizadas para nusinersena e risdiplam (25% e 2,6%, respectivamente)”; e, “(...causa estranheza entre as probabilidades de morte utilizadas no modelo, a mortalidade aumentada de Zolgensma® em relação ao risdiplam (Zolgensma® apresentou probabilidade de morte duas vezes maior do que aquela utilizada para risdiplam). Uma revisão sistemática com meta-análise, que incluiu pacientes com AME 5q Tipo 1 e 2 publicada por Chongmelaxme et al., 2024, classificou Zolgensma® como o tratamento mais eficaz quanto a sobrevida livre de eventos (morte ou auxílio ventilatório), com a maior taxa de sobrevida, seguida por risdiplam e nusinersena (95%, 86% e 60%, respectivamente). Desta forma, considera-se que as probabilidades de morte utilizadas no modelo apresentado pela CONITEC não estão de acordo com a realidade dos tratamentos atualmente disponíveis para AME 5q”.*

B) Sobre os valores de utilidade empregados: “*Os valores de utilidade empregados no modelo econômico seguiram uma metodologia clara para sua definição, utilizando referências que puderam ser facilmente rastreadas. Cabe apenas mencionar que o valor de perda de utilidade para o estado de saúde “Senta” possui o valor de -0,04, enquanto o valor apresentado na Figura 3 é de -0,4, o que tornaria a utilidade para este estado de saúde inferior ao estado de saúde “Auxílio ventilatório” (...) é necessário se avaliar se o modelo apresentado pela CONITEC utilizou, de fato, o valor apresentado na*

Figura 3, o que pode impactar de forma significativa os resultados apresentados ou tratou-se apenas de mero erro de digitação”.

C) Observação sobre o custo da terapia gênica avaliada: “*O principal ponto de incerteza quanto aos resultados apresentados pela CONITEC refere-se ao custo de tratamento com Zolgensma®, que resultou em custo total de aproximadamente R\$ 12 milhões em um horizonte temporal de 20 anos. É importante ressaltar que o custo de tratamento com Zolgensma® tem valor fixo de R\$ 6.203.205,89*”

D) Comentário sobre o custo do risdiplam: “*Outro ponto de estranheza observado, é o baixo custo total de risdiplam quando comparado ao resultado de efetividade observado para o medicamento. Supondo que os pacientes permaneceram em tratamento por pelo menos cinco anos de maneira contínua (considerando os resultados de efetividade), o valor esperado para o custo total com risdiplam deveria ser significativamente superior ao apresentado. Supõe-se, assim, que o custo total com risdiplam foi subestimado na análise*”.

E) Comentário sobre a efetividade de nusinersena: “*a efetividade de nusinersena foi considerado demasiadamente baixo (sic) frente aos demais comparadores. Apesar de tratar-se de uma estratégia que apresenta resultados de sobrevida comprovadamente inferiores, o resultado de efetividade inferior a um ano de vida ajustado por qualidade (AVAQ) é contraditório com avaliações prévias do medicamento para a mesma indicação já aprovados pela CONITEC, o que levanta dúvidas sobre o modelo econômico apresentado nesta avaliação econômica*”.

Sobre a Análise de Impacto Orçamentário (AIO) o fabricante da tecnologia comentou os seguintes aspectos:

A) Sobre a população, o demandante afirma que a abordagem “*proposta pela CONITEC não considerou corretamente casos novos de AME. A Novartis considera que a melhor fonte a ser utilizada para essa estimativa é o DATASUS (...), cabe ressaltar que a estimativa epidemiológica realizada para definir o número de casos novos pode superestimar o número de pacientes incidentes ano a ano, o que é comum quando se usa o método epidemiológico para definir a população elegível, já que fatores como o acesso ao diagnóstico e tratamento não são incluídos neste tipo de estimativa. Dada a disponibilidade da base do DATASUS para o aferimento do número de novos pacientes iniciando o tratamento com nusinersena ou risdiplam, ano a ano, considera-se que, esta, seria uma referência mais realista para este fim*”.

B) Em relação aos custos utilizados na AIO mencionam que os custos utilizados: “*considerou apenas os custos de aquisição, administração de medicamentos (para nusinersena e Zolgensma®) e exames pré-infusionais de Zolgensma®. Apesar de tratar-se de uma abordagem normalmente utilizada em análises de impacto orçamentário, a utilização apenas dos custos relacionados ao tratamento, considera exclusivamente o desembolso realizado pelo pagador para oferecer as terapias específicas, sem considerar os benefícios de seu uso ao longo do tempo (pacientes que alcançam marcos motores mais altos tendem a trazer menos despesa ao sistema). Sendo assim, a análise realizada não infere o real impacto ao orçamento*”.

C) Sobre a AIO realizada: “(...) a análise conduzida não considerou a existência do acordo de compartilhamento de risco firmado entre a Novartis Biociência S.A. e o Ministério da Saúde, como proposto, que prevê o parcelamento do tratamento com Zolgensma® ao longo de um período de 5 anos (40% no ato da infusão, 20% após 24 meses, 20% após 36 meses e 20% após 48 meses) e a análise da tabela 2, na página 49 do relatório preliminar de recomendação utilizou-se um preço muito maior (R\$ 12.438.713,42) que o ofertado na proposta. A Novartis reafirma a oferta enviada para a CONITEC, considerando um desconto adicional de 5,26% em relação ao PMVG 0% vigente no momento da aquisição do produto, resultando atualmente, um valor unitário de R\$ 6.203.205,89 e mantendo-se o mesmo racional de aquisição aplicado no contrato de Acordo de Compartilhamento de Risco firmado entre este Ministério da Saúde e a fabricante”.

“(...)considerando fortemente o impacto da não inclusão do acordo de compartilhamento de risco na análise de impacto orçamentário, pode se afirmar que a análise proposta não reflete o impacto real da incorporação de Zolgensma® ao SUS”.

Comentário do NATS

Sobre a Avaliação Econômica

A) Em relação ao mencionado, a revisão citada não foi incluída nas evidências do relatório preliminar publicado para Consulta Pública. Portanto dados advindos da mesma não tinham como estar incluídos na AVE. O Apêndice 11 traz detalhes do desenho do modelo de Markov construído pelo NATS.

B) A parte econômica do relatório não tem figura 3, as figuras desta seção se iniciam na de número 4. O quadro 11 traz os valores de utilidade e, confirmou-se que houve um erro de digitação não detectado na revisão. O NATS ressalta porém, que utilizou nos cálculos o valor correto de -0,04, conforme Lloyd et al (2019)⁶⁰.

C) O custo do tratamento da terapia gênica utilizado para todas as análises foi o preço proposto que está explicitado nos cálculos presentes no corpo do relatório e nos apêndices pertinentes. Um valor de R\$ 6.203.205,89 (sem incluir o custo dos exames pré-infusionais e de acompanhamento inicial e sem o valor da aplicação do tratamento).

D) Em relação aos custos do risdiplam, o comentário não está correto, conforme os dados apresentados no apêndice 7 o custo do referido medicamento no 1º ano é de R\$ 325.395,09, no 2º ano R\$ 433.860,12. Ocorre que, dos 0 aos 36 meses, o NATS optou por fazer o cálculo a cada 6 meses, devido à grande variação de peso observada nas crianças nestas faixas etárias. Para os primeiros 6 meses de vida, o NATS calculou mensalmente os valores e os somou, no caso específico o peso ao nascer adotado para os participantes da coorte foi de 3kg, ao atingir 6 meses o peso adotado foi de 7,5KG. Como especificado no referido apêndice, para cálculo do peso médio para cada período considerado utilizou-se a média do peso esperado para meninos e meninas (valor correspondente ao percentil 50 na ‘Caderneta da Criança’ editada em 2024 pelo MS). Tendo adotado essa metodologia, o que de fato ocorre é que nos 2 primeiros anos de vida os valores anuais utilizados pelo NATS superam aqueles utilizados pela Novartis, algo que se altera a partir do 3º ano de vida. Sendo

os valores nos primeiros cinco anos de tratamento: NATS R\$325.395,09/ R\$433.860,12/ R\$578.480,16/ R\$650.790,18/ R\$686.945,19. Novartis R\$219.942,98/ R\$351.908,76/ R\$604.843,19/ R\$659.828,93/ R\$714.814,68.

E) O cálculo da efetividade do nusinersena se deu com base na literatura descrita ao longo do PTC. Os dados utilizados para alimentar o modelo tiveram como base exclusiva os artigos mencionados ao longo do texto.

Por fim, cabe um comentário sobre a comparabilidade do modelo proposto pela NOVARTIS e aquele do NATS: a comparabilidade fica muito comprometida, pois o modelo proposto pela empresa tem um estado de transição a menos do que aquele feito pelo NATS. A comparação caberia apenas em relação ao modelo apresentado no relatório da tecnologia de 12/2022.

Sobre a Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

A) O NATS comprehende a colocação feita e as bases utilizadas para tal. Porém não concorda com a afirmação de que os casos não foram corretamente considerados. O demandante afirma que o número de casos advindos do DATASUS que iniciam com nusinersena ou risdiplam é a melhor estimativa e adota com base nisso um número anual fixo de 72 indivíduos que perfariam a população de interesse total do 2º ao 5º ano da AIO. Toda e qualquer estimativa empregada trará consigo limitações, porém a abordagem epidemiológica adotada pelo NATS, ainda que possa levar em algum grau de superestimativa da população alvo, é capaz de capturar aspectos da dinâmica populacional, como a redução da natalidade no país. Outro ponto relevante não contemplado na proposta de um número fixo de indivíduos que potencialmente poderiam iniciar a terapia gênica anualmente, é a não contabilização de mudanças nas taxas daqueles que não conseguem o medicamento no período de 0-6 meses, algo que a abordagem utilizada pelo NATS captura.

B) A AIO realizada pelo NATS teve como base as diretrizes nacionais vigentes, tendo considerado os custos diretos mais relevantes e cuja confiabilidade na aferição é mais elevada. O NATS comprehende que essa abordagem tem limitações, cabe, porém, mencionar que as incertezas para estes pacientes em relação a aspectos como: mudança nas internações hospitalares ou alteração do nível/forma de cuidados multidisciplinares são ainda significativas. Assim como a existência de uma heterogeneidade em relação às manifestações e momento de surgimento destas em, por exemplo, aqueles com mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias de *SMN2*, que compõem um grupo que engloba diferentes apresentações clínicas de AME.

C) Cabe destacar que os princípios da AIO estabelecem que sua função precípua é estimar os gastos em 5 anos com a utilização da tecnologia para a população de interesse ao longo desse período. A forma como os custos estimados são pagos pelo ente público não entra na consideração da avaliação técnica do NATS. Sendo assim o ACR não é analisado no âmbito do NATS (cabe mencionar que no relatório de avaliação da tecnologia a parte referente à análise do ACR é executada diretamente pelo Ministério da Saúde). Assim, o NATS realiza o cálculo do impacto orçamentário conforme as diretrizes atualmente válidas, sem considerar que eventuais parcelamentos previstos em ACR possam alterar os

desembolsos dos gastos decorrentes estimados. Ressalta-se ainda que não há, no âmbito da CONITEC, orientação diversa da mencionada, para situações que envolvam ACR.

Sobre a comparação das análises de AIO apresentada pela empresa, em relação às feitas pelo NATS, como os números da população de interesse foram muito divergentes entre aquilo proposto pelos dois, isso dificulta a comparabilidade.

5. Proposta para a ampliação do modelo de compartilhamento de risco

A contribuição enviada pela Novartis também incluiu informações complementares sobre a proposta de ampliação do ACR.

Comentário do Ministério da Saúde

As informações encaminhadas se restringiram a justificar os desfechos previamente definidos, sem oferecer esclarecimentos suficientes para dúvidas destacadas pela SubAG na proposta original (Quadro 18). Ademais, não houve apresentação de nova proposta de preço ou de ajustes na estrutura do ACR.

Quadro 18. Justificativas apresentadas pela Novartis durante a consulta pública sobre os desfechos selecionados para compor o ACR.

Justificativas apresentada pela Novartis	Dúvidas remanescentes apesar da justificativa apresentadas pela Novartis
1. Inicialmente, gostaríamos de esclarecer que a proposta apresentada não é definida por fenótipo (tipos) de AME. A proposta de expansão de acesso a Zolgensma® tem como público-alvo pacientes até 2 anos de idade com presença de mutações bialélicas do gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, conforme indicação aprovada pela ANVISA.	Apesar de a proposta não ser definida por fenótipos de AME, a maioria dos pacientes diagnosticados após os seis meses de idade possui AME tipo II ou III.
2. Como já mencionado anteriormente, a Atrofia Muscular Espinhal é uma doença neurodegenerativa e progressiva. A história natural da doença, independente da classificação, prevê morte dos neurônios motores e consecutiva perda de função motora dos pacientes afetados, de forma que o principal objetivo no tratamento, incluindo os pacientes da faixa etária analisada, é impedir a sua progressão e garantir a estabilidade e manutenção da doença.	Apesar de o principal objetivo do tratamento ser impedir a progressão da doença, não há evidências que confirmem a manutenção, ampliação ou perda de ganhos motores e respiratórios ao longo do tempo. Nos estudos disponíveis, não foi realizada estratificação adequada entre os subtipos de AME, especialmente para pacientes com três cópias do gene SMN2, a despeito das diferenças na progressão clínica entre a AME tipos I, II e III. Além disso, o tempo de acompanhamento é curto, não permitindo avaliar a progressão da doença, principalmente para os tipos de evolução mais lenta.
3. Com relação as incertezas sobre o prognóstico de pacientes com AME Tipo III, a chance de inclusão de um paciente Tipo III é muito baixa, próximo a zero: de acordo com o registro do INAME, nenhum paciente com AME Tipo III foi diagnosticado no Brasil antes dos 2 anos de idade.	A chance de inclusão de pacientes com o tipo III da doença no ACR aumentará com incorporação da AME na triagem neonatal (teste do pezinho) do SUS. Essa incorporação está prevista na Lei nº 14.154, de 26 de maio 2021, de aperfeiçoamento do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN). Além disso, alguns estados já possuem a triagem neonatal disponibilizada por iniciativa própria.
4. Pacientes com AME tipo I possuem alta taxa de mortalidade ou necessidade de ventilação permanente, chegando a 50% mesmo em tratamento com terapias modificadoras da doença, destacando uma necessidade não atendida ainda importante nessa população.	A maioria dos pacientes com AME tipo I é diagnosticada antes dos seis meses de idade, faixa etária que já está contemplada no ACR vigente.

<p>5. Mais de 30% dos indivíduos com AME Tipo II e III perdem a capacidade de sentar e andar, respectivamente, por conta da progressão da doença, ilustrando a importância do tratamento na manutenção do estado de saúde atual do paciente, conforme recomendação do consenso brasileiro da Academia Brasileira de Neurologia para manejo da AME 5q.</p>	<p>Considerando a história natural da doença, a perda da capacidade de sentar-se acontece geralmente entre 6 e 12 anos de idade para AME tipo II, e a perda da capacidade de deambular entre 10 e 12 anos de idade para a AME tipo III. Portanto, o horizonte temporal proposto (acompanhamento até 48 meses após a infusão) não é suficiente para avaliar a manutenção dos marcos motores nessa população.</p>
<p>6. Os benefícios esperados do tratamento da AME são altamente dependentes das características basais do paciente antes do tratamento, como idade de início dos sintomas, idade de confirmação diagnóstica, idade de início de tratamento, função motora e marco motor basais, gerando complexidade na construção de desfechos pragmáticos e objetivos envolvendo expectativa de benefícios adicionais.</p>	<p>Considerando que a empresa considera complexa a construção de desfechos pragmáticos e objetivos, a proposta de ampliação do ACR vigente torna-se inviável para o SUS.</p>

As contribuições enviadas durante a consulta pública foram apresentadas à SubAG. Considerando a ausência de modificações relevantes na proposta, os membros deliberaram pela manutenção da sua posição de não recomendar a ampliação do ACR vigente.

6. Comparação entre o relatório final de incorporação de nusinersena e risdiplam para a população do relatório preliminar de onasemnogeno abeparvoveque

A Novartis destaca que a Conitec reconheceu, em seus pareceres sobre a AME, a inviabilidade de estudos controlados tradicionais para doenças raras e graves. Nesses casos, a Conitec aceitou ensaios não randomizados, estudos observacionais, análises integradas ou comparações indiretas, desde que validados criticamente. Aponta que o relatório de 2025 sobre o onasemnogeno abeparvoveque indica benefícios clínicos relevantes e consistentes, principalmente na sobrevida, função motora e autonomia respiratória de crianças de 7 a 24 meses, com um perfil de segurança gerenciável. Esses achados foram obtidos com desenhos de estudo e métodos de análise compatíveis com avaliações anteriores de Nusinersena⁸¹ e Risdiplam⁸², reforçando a consistência metodológica e a comparabilidade das evidências entre as tecnologias.

Alega que “*Embora o nível de certeza varie de baixo a moderado, a CONITEC reconhece que, em doenças raras e fatais, a certeza absoluta da evidência é limitada, mas os efeitos clínicos observados são suficientemente robustos para justificar a incorporação.*”

7. Conclusão

Por fim, a Novartis solicita à Conitec que reconsidera sua recomendação preliminar e apoie a ampliação condicional da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para crianças de 7 a 24 meses com AME 5q. A empresa propõe um ACR com desfechos e modelo de pagamento a serem definidos posteriormente, e conclui que:

“A decisão preliminar de 2025, ao exigir evidência adicional de alto nível para ampliar a faixa etária, contraria o próprio precedente metodológico de 2022 e as boas práticas internacionais de ATS em doenças raras. O relatório de 2025 apontou incertezas na análise econômica e impacto orçamentário elevado. Contudo, conforme já decidido em 2022, o instrumento técnico adequado para tratar incertezas econômicas é o Acordo de Compartilhamento de Risco, e não a negação de acesso aos pacientes. Portanto, os instrumentos que foram eficazes para a construção do ACR em 2022 são plenamente aplicáveis à ampliação proposta.”

“A Novartis entende que diante dos fatos apresentados, não há incertezas clínicas e econômicas e ainda assim, caso esta Comissão entenda o oposto, mantém-se a oferta da ampliação do atual Acordo de compartilhamento de Risco, que traz previsibilidade orçamentária, considerando administração de dose única e redução de custos com judicialização (custos que podem somar 30% a mais do valor do medicamento), e com enorme potencial para beneficiar a população com AME 5q que necessita de opções de tratamento mais eficazes e que proporcionem melhor qualidade de vida aos pacientes.”

18.5 Contribuição da Academia Brasileira de Neurologia - Departamento de Neurologia da Associação Médica Brasileira

O documento aborda que *“Diversos estudos pivotais e de vida real têm mostrado a eficácia e a segurança da terapia para crianças até 2 anos de idade. Em especial, para crianças de 7 a 24 meses há diversos estudos na literatura comprovando a eficácia da terapia, incluindo estudos reportando a experiência brasileira (Mendonça et al., 2024; Saute et al., 2025). Os estudos têm mostrado ganhos significativos na função motora (CHOP-INTEND, HFMSE e RULM), alcance de novos marcos motores não observados na história natural da doença, melhora de parâmetros ventilatórios e de função bulbar (incluindo melhora da deglutição, redução da sialorreia e independência de suporte nutricional). O perfil de segurança do tratamento nesses estudos foi bastante favorável, com eventos adversos previsíveis e manejáveis dentro de um plano adequado de monitoramento do paciente no período pré e pós-infusão. Adicionalmente, estudos de longo prazo com pacientes que receberam tratamento nos estudos pivotais já completaram 10 anos, e apresentam dados de durabilidade do efeito terapêutico pós-infusão: todos os pacientes da coorte com dose terapêutica permaneceram vivos, livres de ventilação permanente e mantiveram ou alcançaram novos marcos motores de desenvolvimento sem apresentar nenhum novo evento de segurança.”*

É citado o Consenso da Academia Brasileira de Neurologia⁸³, que concluiu que *“o tratamento de Terapia Gênica é considerado eficaz e que a relação risco-benefício é favorável para todos os pacientes AME tipo 1 e tipo 2 até 24 meses de idade.”* O documento destaca ainda que o diagnóstico da AME no Brasil geralmente ocorre após os 6 meses, e a ausência de triagem neonatal limita o diagnóstico precoce, fazendo com que muitas crianças percam a “janela” para o tratamento ideal. Diante disso, posiciona-se favoravelmente à incorporação do tratamento para todos os pacientes elegíveis, conforme a bula aprovada pela Anvisa, incluindo aqueles com idade entre 7 e 24 meses.

Comentário do NATS

As referências bibliográficas citadas no texto dizem respeito a estudos inseridos no relatório (WeiB et al. (2024)²²; Servais et al. (2024)⁴⁵; Gowda et al. (2024)⁴¹; Mendonça et al. (2024)³²). Outros estudos não foram incluídos na síntese de evidências do relatório, e são apresentados a seguir:

- McMillan et al. (2025)²³: estudo recuperado na busca, mas excluído na etapa de triagem do texto completo, por não atender aos critérios da PICO quanto à idade dos pacientes.
- Zanoteli et al. (2024)⁸³: não atende ao tipo de estudo definido na PICO, e foi excluído na primeira etapa de triagem. Trata-se de um consenso da Academia Brasileira de Neurologia, elaborado por especialistas brasileiros, que analisaram criticamente os resultados dos estudos clínicos das terapias disponíveis para AME. É recomendado o uso de onasemnogeno abeparvoveque para pacientes em estágio pré-sintomático e com AME tipo I, até 6 meses de idade, e para pacientes com AME tipos I e II, com até 24 meses de idade, com peso corporal de até 13,5 kg.
- Saute et al. (2025)⁷⁷: estudo publicado em setembro/2025, posteriormente à elaboração do relatório, e já foi apresentado previamente.
- Pane et al. (2023)⁷⁶: não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório. Os dados do estudo já foram apresentados previamente.
- Waldrop et al. (2025)⁸⁴ e Darras et al. (2024)⁸⁵: estudos não foram recuperados na busca, e não atendem aos critérios de elegibilidade definidos, tratam-se de publicações do tipo resumo de congresso.
- Mendonça et al. (2024)⁹: estudo que descreve características demográficas, clínicas e genéticas dos pacientes com AME 5q no Brasil, bem como dados de história natural da doença, e que foi citado na introdução do relatório.

18.6 Contribuição da Casa Hunter – Associação Brasileira dos Portadores da Doença de Hunter e Outras Doenças Raras

A Casa Hunter se manifesta a favor da ampliação do uso da terapia gênica no SUS para crianças menores de 2 anos com AME 5q (mutações bialélicas em *SMN1*), incluindo AME tipo I e crianças com até 3 cópias de *SMN2* (pré-sintomáticas ou muito precoces). Justifica seu posicionamento com base no maior benefício clínico observado quando a intervenção se dá de forma pré-sintomática ou muito precoce, e que idades mais avançadas apresentam maior heterogeneidade e incerteza, mas não ausência de benefício, especialmente em desfechos respiratórios e redução de internações. Destaca que evidências observacionais, típicas do campo das doenças raras, devem ser ponderadas, não descartadas, e que a experiência brasileira e a literatura reforçam a robustez cumulativa de dados de mundo real e

consensos clínicos nacionais favoráveis ao uso até 2 anos. No entanto, não são citadas referências para os dados apresentados.

Apresenta críticas objetivas ao relatório preliminar, com propostas de solução:

1. Críticas a AE e AIO

A contribuição feita aos tópicos acima elencados, menciona as seguintes críticas e propostas de solução:

“•Horizonte temporal do modelo: 20 anos para doença neuromuscular progressiva subestima benefícios.

Proposta: refazer análises com horizonte \geq 80 anos (ou \geq 40–60 anos) e cenários de sensibilidade estruturados.

•Preço e formato de pagamento: custo por paciente inconsistente e sem considerar parcelamento plurianual ofertado (p.ex., 5 anos).

Proposta: modelar pagamento parcelado e valor econômico correto; incluir cenário AGD com teto/volume e rebates.

•Impacto orçamentário (AIO): concentração total no ano 1 superestima gasto.

Proposta: recalcular AIO com parcelamento real, teto/volume, rebates progressivos e curva de difusão conservadora”.

2. Aborda a heterogeneidade de subgrupos, com mistura de AME I, II e III, \leq 2 anos, \leq 3 cópias de SMN2.

Propõe a realização de subanálises estratificadas (tipo, idade/tempo de doença, ventilação) e priorização de pré-sintomáticos \leq 6 meses, sem excluir demais faixas previstas na bula.

3. Recomenda que a incorporação ocorra com Acesso Gerenciado por Desfecho (AGD), Plano de Gestão de Risco (PGR) nacional e reavaliação em 36 meses.

Apresenta uma proposta de AGD, com pagamento escalonado (40%/20%/20%/20% em 0/24/36/48 meses) baseado em desfechos binários auditáveis (sobrevida livre de ventilação invasiva permanente aos 12 meses e manutenção em 24/36/48 meses). Sugere um PGR nacional, com elementos de análise no *baseline*, profilaxia e conduta, calendário de monitorização e farmacovigilância ativa.

4. Outras propostas

- Critérios de elegibilidade conforme indicação em bula (< 2 anos, SMN1 bialélico e (i) AME tipo I ou (ii) \leq 3 cópias de SMN2) com priorização para (1) pré-sintomáticos e menores de 6 meses; (2) pacientes com 7–12 meses (CHOP-INTEND basal, sem ventilação invasiva permanente); (3) 13–24 meses em circunstâncias excepcionais com critérios estritos no PCDT.

- Fluxos rápidos de confirmação diagnóstica e início terapêutico, além de ajustes no PCDT, com adoção de indicadores trimestrais e reavaliação programada em 36 meses.

- Comentários do NATS

Em relação aos comentários feitos, reforça-se o já mencionado: o uso na análise econômica de horizontes temporais ao se avaliar terapias inovadoras descritas como possivelmente ‘curativas’ é um ponto que vem sendo extensivamente discutido pelos especialistas da área de ATS. Existem grupos que defendem o uso de horizontes temporais mais conservadores (mais curtos, considerando por exemplo o tempo existente de seguimento da TA e aspectos da sobrevida média daqueles com a doença tratada) e há outro grupo que indica uma preferência pelo uso do ‘*life-time*’ da população em geral, tendo como base o pressuposto de que existe a possibilidade de ‘cura da doença de base’, uma abordagem não conservadora. As duas abordagens tem prós e contras, ambas são aceitas, não há uma correta e uma incorreta⁸⁶⁻⁸⁸. O NATS optou por uma abordagem conservadora, com base nos dados existentes até este momento na literatura encontrada (descrita nas seções específicas sobre evidências). Optou-se pela abordagem conservadora tendo em vista a grande incerteza ainda existente a médio e longo prazos, em relação aos “benefícios líquidos” do tratamento em anos vindouros mais distantes.

Em relação ao uso do parcelamento proposto no acordo no momento da estimativa da AIO, como também já antes se esclareceu, o ACR proposto pelo(s) detentor(es) da patente é discutido em outras instâncias, sendo esta a razão do NATS realizar o cálculo do impacto orçamentário conforme as diretrizes atualmente válidas, sem considerar que eventuais parcelamentos previstos em ACR possam alterar os desembolsos para pagamento dos custos previstos.

Quanto à proposta de subanálises para mitigar as críticas à heterogeneidade, esclarecemos que as análises das evidências foram estratificadas de forma a se conhecer os desfechos de eficácia e segurança do uso da terapia gênica na faixa etária objeto da solicitação de ampliação (7-24 meses), comparativamente a faixa etária já incorporada (até 6 meses). Outras estratificações resultariam em redução do tamanho amostral e da validade externa dos achados.

18.7 Contribuição do Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (INAME)

O INAME discorda da recomendação da Conitec, alegando que as conclusões foram equivocadas devido a:

- Avaliação clínica insuficiente do benefício coletivo.
- Interpretação incorreta/limitada da heterogeneidade dos estudos.
- Falhas metodológicas e de dados na Análise de Impacto Orçamentário (AIO), especialmente o uso inconsistente de preços e a assunção implícita de pagamento à vista, ignorando o pagamento parcelado com critérios de desempenho proposto pelo ACR.

Diante das justificativas apresentadas pela Conitec na sua recomendação preliminar, o INAME reconhece a relevância das análises econômicas, mas enfatiza que decisões de tecnologia em saúde para doenças raras devem equilibrar: evidência clínica (benefício em vidas e marcos motores), equidade de acesso (realidade de diagnóstico tardio no Brasil que penaliza e impede o acesso da maioria dos pacientes), possibilidades de mitigação do impacto orçamentário (negociação comercial, modelo de pagamento, ACR), e necessidades de longo prazo dos pacientes.

Os tópicos da contribuição são detalhados a seguir.

1. Informações sobre a População com AME no Brasil

Aborda o trabalho do INAME de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME no Brasil, cuja fase 1 resultou na publicação do estudo “Um cadastro brasileiro autorrelatado de atrofia muscular espinhal 5q: dados de história natural, características genéticas e cuidados multidisciplinares”⁹. São apresentados dados desse levantamento, que tem uma população mapeada de 1.989 pacientes, sendo menos de 1% (n=6) com <7 meses de idade, e 4% (n=72) entre 7-24 meses de idade, independente do tipo de AME. Dentre os pacientes com AME tipo I, cita que atualmente menos de 1% (n=5) se enquadram no critério de elegibilidade de idade do PCDT para uso de onasemnogeno abeparvoveque (<7 meses). Considerando AME do tipo I, II e III, o levantamento aponta um total de 5 pacientes com idade <7 meses e 68 pacientes entre 7-24 meses de idade. No conjunto dos pacientes com 0-24 meses, a maioria tem AME tipo I e está na faixa etária de 7-24 meses.

2. Evidências clínicas: por que ampliar o acesso

O INAME destaca a ampla abordagem metodológica dos estudos analisados no relatório preliminar da Conitec, e os benefícios clínicos demonstrados nas faixas etárias de 0-6 meses e de 6-24 meses. Quanto à heterogeneidade dos estudos discutida na Conitec, o INAME argumenta que essa heterogeneidade reflete a vida real dos pacientes com AME, e não deve resultar em exclusão dos estudos ou desconsideração dos achados, e sim em análise por subgrupos e outras ações de vigilância pós-incorporação (monitoramento e coleta de dados no SUS).

3. Equidade: diagnóstico tardio e penalização do paciente

O INAME aponta que a realidade brasileira é de atraso no diagnóstico da AME, e que a restrição vigente de uso do onasemnogeno abeparvoveque (até 6 meses) penaliza os pacientes que não têm acesso ao diagnóstico em tempo oportuno, o que promove injustiça e ausência de equidade no acesso ao tratamento. Caso seja mantida a restrição atual, afirma que uma grande parcela de crianças com AME tipo I continuarão sem acesso à terapia gênica por terem sido diagnosticadas tarde. Além disso, alerta que as demandas judiciais continuarão a existir para esta população não

atendida, o que não é positivo para nenhuma das partes. O INAME pede inclusão explícita de critério que reconheça o atraso no diagnóstico e priorize equidade no acesso na versão final do relatório.

4. Impacto orçamentário: crítica metodológica

O INAME aponta falhas metodológicas na Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do relatório preliminar:

- *“o relatório apresenta (Quadro 5) o preço proposto pelo fabricante ao Ministério da Saúde de R\$ 6.203.205,89 (PMVG 0% menos desconto de 5,26%) como referência para a análise. Entretanto, a AIO (Análise de Impacto Orçamentário) e as tabelas consolidadas (Tabela 2, pgs. 49/50) consideraram o custo de Zolgensma com valor de R\$ 12.438.713,42 e resultaram em valores de impacto AGREGADOS que, segundo nossa leitura, foram tratados (na prática) como se o pagamento por paciente fosse integral de uma só vez — produzindo totais irreais e desproporcionalmente muito elevados. O ACR existente em vigor e o parcelamento com critérios de desempenho não foram integralmente refletidos na forma financeira usada para apresentar o impacto.”*

- *“Inconsistência de preços nas tabelas: além disso, a tabela de custos por paciente (Tabela 2, p.49) e valores da AIO mostram parâmetros que, lidos isoladamente, sugerem discordância entre o preço explicitado no Quadro 5 (p.24) e os custos unitários efetivamente aplicados nas simulações. Em outras palavras: o relatório apresenta o preço correto no Quadro 5, mas a AIO parece ter operacionalizado o cálculo sem considerar corretamente o preço líquido correto e o cronograma de pagamento do ACR.”*

Por fim, o INAME solicita que a Conitec esclareça publicamente o valor unitário e a forma de pagamento assumidos no modelo da AIO.

5. A coexistência de opções terapêuticas não deve justificar a restrição de acesso a tecnologias mais inovadoras

O INAME refuta a justificativa da Conitec de não recomendar ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque devido à existência de terapias já incorporadas ao SUS para essa população. Argumenta que a presença de outras terapias não invalida a necessidade de acesso a uma tecnologia inovadora que, além de mecanismo de ação distinto, apresenta vantagens como posologia de dose única, potencial de resultados clínicos superiores e benefícios sustentados a longo prazo. Aborda ainda que esse argumento viola os princípios de integralidade e equidade do SUS, e que penaliza aqueles que não foram diagnosticados nos primeiros meses de vida, sem que isso represente uma economia real ao sistema de saúde, considerando o custo cumulativo das terapias já disponíveis. O melhor tratamento possível deve ser garantido, baseado em evidências, custo-efetividade e benefícios clínicos.

6. Comparação internacional e alinhamento com boas práticas de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O documento destaca que "...nenhuma agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) relevante no mundo estabeleceu restrições de uso tão severas quanto as atualmente vigentes no Brasil. Em países como Reino Unido, França, Canadá, Austrália e Japão, o Zolgensma foi aprovado e incorporado para uso em crianças com AME tipo I e também para pacientes pré-sintomáticos ou com até três cópias do gene SMN2, frequentemente sem limite etário rígido ou com critérios clínicos mais amplos do que os adotados pela Conitec." Argumenta que esse desalinhamento da Conitec com o consenso internacional levanta um ponto crítico de coerência metodológica, e questiona se a análise da Conitec não foi afetada por premissas incorretas ou parâmetros econômicos desatualizados (como os erros identificados na análise de impacto orçamentário).

7. Considerações éticas e sociais: equidade, justiça distributiva e direito à saúde

O INAME defende que a Conitec reconheça a desigualdade de acesso ao diagnóstico precoce no país, adotando critérios clínicos mais inclusivos para a ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque e priorizando mecanismos de negociação e financiamento (como pagamentos escalonados e acordos de risco compartilhado) em vez de restrições de elegibilidade.

8. Conclusão e Recomendação Final do INAME

O INAME entende que a ampliação do acesso ao onasemnogeno abeparvoveque é clinicamente justificável e eticamente imperativa. Trata-se de uma oportunidade concreta de oferecer às crianças com AME uma alternativa terapêutica com potencial de transformação da trajetória da doença. Enfatiza que a farmacêutica detentora da tecnologia deve apresentar ao Ministério da Saúde uma proposta comercial mais agressiva, que contemple redução de preço e mecanismos de parcelamento e pagamento condicionados a resultados clínicos, de modo a viabilizar o acesso mais amplo sem comprometer a sustentabilidade financeira do SUS.

Comentários do NATS

O documento cita apenas uma referência, Mendonça et al. (2024)⁹, cujos dados foram descritos na introdução do relatório ao abordar os aspectos clínicos e epidemiológicos da AME no Brasil.

De fato, há diferenças no mecanismo de ação do onasemnogeno abeparvoveque e das terapias disponíveis no SUS, e estão descritas no relatório. O onasemnogeno abeparvoveque fornece um transgene de cDNA SMN humano funcional por meio de um pseudo-sorotipo de vírus adeno-associado recombinante não replicante, com capacidade de cruzar a barreira hematoencefálica após a administração sistêmica, e aborda a causa genética da AME 5q. Já a nusinersena e o risdiplam alteram o splicing do pré-mRNA SMN2 e aumenta a produção da proteína SMN.

Quanto às agências internacionais, o relatório apresenta a recomendação das agências do Reino Unido, Canadá e França, que de fato são menos restritivas que a do Brasil. A agência australiana recomendou a inclusão do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME em pacientes com menos de 9 meses de idade, com AME tipo I ou pacientes pré-sintomáticos com 1-2 cópias de *SMN2*. No Japão, seu uso foi aprovado em pacientes < 2 anos com AME e mutações bialélicas em *SMN1*, sintomáticos ou pré-sintomáticos, com no máximo 3 cópias de *SMN2*, e negativos para anticorpos anti-AAV9.

Quanto às contribuições sobre a análise econômica, ressaltamos que não houve uso inconsistente de preços, sendo os valores dos medicamentos explicitados, e no caso da terapia gênica sido aquele proposto até o momento da elaboração do relatório original. Em relação ao modelo econômico, foram ainda incluídos os custos dos cuidados por estado, conforme artigo publicado em 2021, que teve como base dados de vida real de pacientes seguidos no estado do RS⁵⁴. Todos os custos utilizados estão descritos de forma transparente no apêndice 7 do relatório.

Em relação ao uso do parcelamento proposto no acordo no momento da estimativa da AIO, como também já antes se esclareceu, o ACR proposto pelo(s) detentor(es) da patente é discutido em outras instâncias, sendo esta a razão do NATS realizar o cálculo do impacto orçamentário conforme as diretrizes atualmente válidas, sem considerar que eventuais parcelamentos previstos em ACR possam alterar os desembolsos para pagamento dos custos previstos.

18.8 Contribuição da Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM)

A SBGM demonstra discordância do nível de certeza da evidência atribuído para os estudos que avaliaram pacientes < 6 meses (baixa e muito baixa). Para tal, justifica que o estudo de extensão de 5 anos do ensaio clínico START demonstra uma drástica alteração da história natural da doença, com tamanho de efeito muito grande, o que permite elevação de até dois níveis na avaliação pela metodologia GRADE.

Adicionalmente, apresenta dados dos estudos de Saute et al. (2025)⁷⁷, Gowda et al. (2024)⁴¹, McMillan et al. (2025)²³ e Camelo et al. (2025)⁸⁰ para demonstrar eficácia e segurança de onasemnogeno abeparvoveque em crianças > 6 meses de idade.

Aborda ainda os desafios operacionais, possibilidade de atrasos na infusão da terapia gênica devido a fatores como vacinação, infecções recentes (virais ou bacterianas) e questões logísticas. A limitação do tratamento para pacientes < 6 meses pode levar a pressão desnecessária e infusões em condições não ideais.

Quanto aos estudos econômicos, frisa que a ampliação para uso em pacientes com até 2 anos de idade não amplia a população elegível para tratamento, mas sim amplia as opções de tratamento para a população entre 6 meses e 2 anos de idade. Essa população já conta com as opções de Nusinersen e Risdiplam, que também têm alto custo, exigem uso contínuo e aumento progressivo de custo conforme o peso corporal, diferentemente da dose única do onasemnogeno

abeparvoveque. Os modelos de análise de custo-efetividade devem levar em conta um horizonte temporal amplo. Além disso, o pagamento escalonado e modelos de ACR podem reduzir o impacto orçamentário imediato.

Comentários do NATS

A crítica apresentada argumenta que a frase “Em crianças com idade inferior a 6 meses, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque se mostrou estatisticamente superior [...] com certeza da evidência baixa e muito baixa” seria inadequada, pois a magnitude do efeito observada no estudo de extensão (START LTFU) permitiria elevar o nível de evidência segundo o GRADE.

Entretanto, o GRADE aplica critérios de avaliação apenas a estudos comparativos, permitindo estimar medidas de efeito e julgar a certeza da evidência. O START LTFU³⁸ não possui grupo comparador, razão pela qual foi incluído como evidência adicional no relatório, e não avaliado pelo GRADE.

Nos estudos comparativos incluídos, a certeza da evidência foi classificada como baixa ou muito baixa devido ao elevado risco de viés, heterogeneidade e imprecisão das estimativas, ainda que os resultados mostrem benefício consistente. Assim, o julgamento de certeza baixa não ignora a magnitude do efeito, mas reflete a confiança limitada nas estimativas quantitativas, conforme os parâmetros do GRADE.

São citados os estudos de Saute et al. (2025)⁷⁷, Gowda et al. (2024)⁴¹ e McMillan et al. (2025)²³ para demonstrar a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque. O estudo de Saute et al. (2025)⁷⁷ foi publicado posteriormente à elaboração do relatório, e de fato demonstra que, em pacientes com < 2 anos de idade na administração da terapia gênica, houve manutenção ou melhora no alcance de marcos motores até 18 meses após o tratamento, com todos os pacientes apresentando EA graves e a maioria relatando EA de interesse especial, principalmente hepatotoxicidade, e um óbito possivelmente relacionado ao tratamento. Os dados de Gowda et al. (2024)⁴¹ foram apresentados e discutidos no relatório. O estudo de McMillan et al. (2025)²³ não foi incluído na síntese de evidências, por não atender aos critérios da PICO quanto à idade dos pacientes, e por não apresentar, de maneira isolada, os resultados dos pacientes com idade inferior a dois anos. O estudo de Camelo et al. (2025)⁸⁰ aponta uma frequência de microangiopatia trombótica de 2,4% em pacientes brasileiros com idade média de 20,4 meses na administração da terapia gênica, com ocorrência de um caso fatal por complicações da microangiopatia trombótica.

Em relação às considerações feitas sobre a avaliação econômica, o NATS reforça que para análise de terapias inovadoras descritas como possivelmente ‘curativas’ vem se discutindo o horizonte temporal ‘ideal’ para fins de análise⁸⁶⁻⁸⁸. Há especialistas em ATS que defendem o uso de horizontes mais conservadores (mais curtos, considerando por exemplo o tempo existente de seguimento da TA e aspectos da sobrevida média daqueles com a doença tratada) e há outros que preferem o uso do ‘*life-time*’ da população em geral, tendo como base o pressuposto de que existe a possibilidade de ‘cura da doença de base’. As duas abordagens têm aspectos positivos e negativos, ressalta-se que não há

uma correta e uma incorreta. O NATS optou por uma abordagem conservadora, com base nos dados existentes até este momento na literatura encontrada (descrita nas seções específicas sobre evidências).

Em relação à população, o que muda é quem receberia a terapia avançada, posto que o relatório avaliou a ampliação da faixa etária passível de alvo da terapia gênica. Para este cálculo populacional utilizou-se dados da SABEIS (que indicaram pacientes em uso dos demais tratamentos previstos, que estariam na faixa etária que seria incluída com a ampliação do uso da terapia gênica). Porém há que se considerar ainda o número de nascidos vivos que porventura não tivessem recebido ainda a TA no período inicialmente previsto entre 0-6 meses, o que foi descrito no corpo do relatório na seção específica da AIO, no qual se mostra ano a ano, o número destes pacientes.

Como também já se esclareceu previamente, o ACR proposto pelo(s) detentor(es) da patente é discutido em outras instâncias do Ministério da Saúde. Assim, o NATS realiza o cálculo do impacto orçamentário conforme as diretrizes atualmente válidas, sem considerar que eventuais parcelamentos previstos em ACR possam alterar os desembolsos dos gastos decorrentes estimados.

18.9 Contribuição da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNI)

A SBNI demonstra preocupação com o limite de idade de até 6 meses para uso da terapia gênica definido no PCDT, e sugere ampliação da faixa etária. Apresenta dados de uma revisão sistemática que demonstra idade média de 2,5 meses para início dos sintomas em pacientes com AME tipo I, e de 6,3 meses para o diagnóstico⁸⁹. No contexto brasileiro, aponta os desafios impostos pelo diagnóstico tardio e falta de triagem neonatal universal. Além disso, destaca os prazos logísticos para a realização de testes anticorpo Anti-AAV9 e para a manufatura da terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque.

Reconhece que a terapia com onasemnogeno abeparvoveque está relacionada a riscos como hepatotoxicidade (mais alta com o aumento da idade, mas com casos raros de insuficiência hepática), plaquetopenia e elevação de troponina. Apresenta dados do estudo de Mendonça et al. (2024)³², no qual a hepatotoxicidade ocorreu em 70,7% (sem casos de insuficiência hepática) e a plaquetopenia em 30% (sem casos de sangramento). Quanto a microangiopatia trombótica, uma complicaçāo grave e potencialmente fatal, afirma que sua ocorrência não está ligada à idade ou peso, mas sim a infecções e vacinações recentes. Por isso, é crucial ajustar o calendário vacinal e aguardar um intervalo de tempo após infecções/vacinas antes da terapia gênica, o que pode ser um fator limitante para o uso em lactentes até 6 meses.

Quanto à eficácia da terapia gênica, destaca que o estudo de WeiB et al. (2024)²² demonstrou melhora da função motora em todas as faixas etárias, com os desfechos motores, respiratórios e nutricionais variando de acordo com a idade e o status clínico no momento da terapia.

Comentário do NATS

Os dados de idade média de início dos sintomas e do diagnóstico citados, apesar de refletirem uma tendência mundial, não foram obtidos a partir de estudos na população brasileira. Quanto aos dados de segurança do estudo de Mendonça et al. (2024)³² descritos, os mesmos se referem a toda a coorte de pacientes do estudo, que incluiu pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque após os dois anos de idade, e por esse motivo não foram analisados no relatório. Os dados do estudo de WeiB et al. (2024)²² relativos à faixa etária de interesse estão apresentados no relatório.

18.10 Contribuição da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Apresenta o parecer da Coordenadora Estadual de Programa Nacional de Triagem Neonatal no Estado de São Paulo, Coordenadora de Implantação da Política Nacional de Assistência Integral à pessoa com Doença Rara no Estado de São Paulo e Coordenadora de Planejamento de Saúde da Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. O documento cita a Lei federal nº 14.154 de 2021 (Lei do Teste do Pezinho ampliado), afirma que até 2026 o "screening" para AME deverá ser realizado universalmente em todos os nascidos vivos no Brasil, permitindo a identificação e confirmação de crianças doentes entre 3 e 4 semanas de vida.

É apresentada a experiência do estado de São Paulo relativa a pesquisa prospectiva no teste do pezinho, que triou 192.000 crianças e confirmou o diagnóstico de AME 5q em 14 indivíduos, todos em fase pré-sintomática e que iniciaram tratamento medicamentoso entre 30-40 dias de vida. Todas essas crianças estão vivas e em acompanhamento nos Centros especializados de referência de AME do estado de São Paulo. É sugerido à coordenação da SAE/DAET/SAES/Doença rara uma análise da viabilidade de utilização da estratégia da AME no teste do pezinho adotada no estado de São Paulo, como ferramenta para obtenção dos melhores desfechos terapêuticos na aplicação dessa terapia genética.

São apontadas questões relacionadas ao registro do onasemnogeno abeparvoveque nos EUA, União Europeia e Japão para crianças de zero a dois anos com AME 5q, e no Brasil para pacientes pediátricos com até 2 anos com mutações bialélicas no gene SMN1 ou até três cópias do gene SMN2.

Quanto à avaliação econômica, a análise comparativa entre o custo de uma monoterapia (como o onasemnogeno abeparvoveque) e o custo vitalício de medicamentos de uso contínuo no SUS, especialmente considerando um horizonte temporal de até 20 anos para a análise econômica, suscitam dúvidas. O documento enfatiza a necessidade de considerar a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores ao se avaliar a disponibilização de medicamentos, mesmo de alto custo, e sugere um "olhar" de investimento em Saúde Pública mais holístico, que inclua a redução de internações e o impacto na vida dos cuidadores. Informa ainda que até o momento, não houve registro de atendimento de demandas administrativas ou judiciais relacionadas a este item pela SES/SP.

Comentário do NATS

Como já anteriormente abordado pelo NATS, em resposta a outros comentários da Consulta Pública, o uso na análise econômica de horizontes temporais ao se avaliar terapias inovadoras descritas como possivelmente ‘curativas’ vem sendo discutido pelos especialistas da área de ATS⁸⁶⁻⁸⁸. Existindo grupos que devem o uso de horizontes mais conservadores (mais curtos, considerando por exemplo o tempo existente de seguimento da TA e aspectos da sobrevida média daqueles com a doença tratada) e há outro grupo que indica uma preferência pelo uso do ‘*life-time*’ da população em geral, tendo como base o pressuposto de que existe a possibilidade de ‘cura da doença de base’, uma abordagem não conservadora. As duas abordagens têm vantagens e limitações, não existe uma opção correta ou incorreta. Diante disso e considerando as incertezas em relação ao curso em médio e longo prazo dos pacientes submetidos à terapia gênica, o NATS optou por uma abordagem conservadora, com base nos dados existentes até este momento na literatura encontrada.

Em relação à inclusão da qualidade de vida dos cuidadores, trata-se certamente de um aspecto de extrema relevância, porém no caso da avaliação econômica sob a perspectiva adotada, que é a do SUS, as diretrizes específicas, que foram as seguidas pelo NATS, indicam a inclusão de custos e consequências diretos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde. Portanto, seguindo estas diretrizes vigentes, a inclusão dos pontos mencionados não está contemplada.

18.11 Contribuição da Associação de Doenças Neuromusculares de Pernambuco (DONEM)

A DONEM submeteu três documentos com contribuições idênticas, cujo conteúdo é discutido a seguir. Ressalta a gravidade da doença e a perda de mais de 65 pacientes infantis, e que no interior do estado o problema é maior devido às barreiras culturais, financeiras, ao subdiagnóstico e atraso no diagnóstico precoce.

A associação argumenta que há evidências robustas internacionais e dados de vida real no Brasil demonstrando benefícios funcionais significativos em pacientes tratados até 2 anos de idade. Destaca que o atraso na incorporação do medicamento leva à perda da janela terapêutica, e que o custo social e econômico da não incorporação supera o investimento necessário. Aponta que, dos 16 pacientes pernambucanos que usaram o medicamento, 14 iniciaram após 6 meses de idade, e que um paciente diagnosticado aos 2 meses aguarda há 3 meses pelo tratamento devido à falta de autorização do Coordenador de Doenças Raras do Ministério da Saúde. Afirma que “*Essa situação demonstra a morosidade no fornecimento do medicamento, inclusive para pacientes contemplados no próprio PCDT. Ressalta-se que o prazo máximo de 6 meses para o início do tratamento é totalmente incompatível com a realidade burocrática brasileira, colocando em risco a efetividade terapêutica e o prognóstico das crianças elegíveis.*”

O documento também apresenta a perspectiva de pacientes e famílias, que enfrentam desafios no diagnóstico precoce, acesso ao tratamento, falta de estrutura de suporte e exaustão. Eles relatam casos reais de crianças tratadas

com este medicamento que alcançaram marcos motores inéditos, como sustentar a cabeça, sentar sem apoio e, até caminhar.

A DONEM discorda da conclusão preliminar da Conitec, afirmando que o risco da não incorporação é maior que o de eventos adversos controláveis, a progressão da AME é rápida e irreversível, há evidência científica suficiente para justificar o uso seguro e eficaz até os 2 anos de idade, e a análise de custo-efetividade deve incluir custos evitados. A associação também menciona que a incorporação não teria impacto financeiro significativo devido ao ACR, diminuiria os custos de judicializações e que o princípio da equidade deve prevalecer, independente da idade até os 2 anos.

Por fim, a DONEM solicita formalmente a realização de uma Audiência Pública na Conitec para que pacientes, familiares, organizações da sociedade civil e especialistas possam apresentar suas vivências, conhecimentos e evidências, buscando uma escuta qualificada e humanizada. A associação também menciona a iniciativa do Supremo Tribunal Federal (STF) em solicitar a incorporação do medicamento, reforçando a urgência da revisão da decisão da Conitec.

Comentário do NATS

Não são citadas as fontes que apoiam as alegações de benefícios funcionais significativos em pacientes tratados até 2 anos de idade, e, portanto, não foi possível fazer uma análise crítica à contribuição. Quanto à realização de Audiência Pública no âmbito da Conitec, ela é prevista no Decreto nº 7.646/2011 e reafirmada em sua atualização pelo Decreto nº 12.716/2025, que regulamentam os mecanismos de participação social no processo de avaliação de tecnologias em saúde. Esses decretos estabelecem que a decisão sobre a convocação de audiência pública é prerrogativa da SECTIS/MS ou do Plenário da Conitec, não cabendo ao NATS avaliar a pertinência ou oportunidade de sua realização. Assim, a menção da associação à possibilidade de audiência pública é compreendida como referência a um instrumento previsto na normativa vigente, mas não constitui elemento passível de análise técnica no escopo deste relatório.

18.12 Contribuição de uma médica neurologista infantil, atuante no Hospital Infantil Albert Sabin

O Hospital Infantil Albert Sabin é um centro de doenças raras e referência em doenças neuromusculares em Fortaleza/CE. A profissional médica se manifesta favoravelmente à incorporação do onasemnogeno abeparvoveque ao SUS para o tratamento da AME 5q em pacientes com até dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1*.

São apresentados os seguintes estudos e os respectivos achados para demonstrar melhorias significativas do uso da terapia gênica na função motora, respiratória, bulbar e aumento da sobrevida livre de eventos clínicos graves.

- Mendonça et al. (2024)³²: Estudo Brasileiro de Mundo Real
- Weiβ et al. (2024)²²: Estudo Internacional D-A-CH

- Servais et al. (2024)⁴⁵: Registro RESTORE

- Pane et al. (2023)⁷⁶: Estudo ITASMA

- McMillan et al. (2024)²³: Estudo Clínico SMART

Além disso, são apresentados dados para demonstrar que o perfil de segurança do onasemnogeno abeparvoveque é consistente e gerenciável, sem, no entanto, referenciar os respectivos estudos.

São apresentadas justificativas para a incorporação, destacando que a AME tipo I é uma doença grave, rapidamente progressiva, e é a principal causa genética de mortalidade infantil. O tratamento precoce é crucial, e a terapia gênica representa uma abordagem inovadora e de administração única, capaz de modificar o curso da doença. Sua incorporação ao SUS para crianças de até 2 anos de idade permitiria equidade de acesso, redução da carga da doença, melhora da qualidade de vida e alinhamento do Brasil às diretrizes internacionais.

Por fim, argumenta que o SUS deve disponibilizar a terapia gênica como opção terapêutica de primeira linha para a população em questão, diante da gravidade e progressão acelerada da AME tipo I, da janela terapêutica restrita e da ampla consistência das evidências clínicas, econômicas e bioéticas disponíveis. Enfatiza que o onasemnogeno abeparvoveque é uma intervenção transformadora que promove ganhos motores duradouros, reduz a dependência ventilatória e melhora substancialmente a sobrevida e a qualidade de vida. Ela argumenta que a incorporação precoce é racional e sustentável economicamente, pois reduz os custos cumulativos associados a internações, suporte ventilatório e terapias contínuas.

Comentário do NATS

Os estudos de Mendonça et al. (2024)³², Weiβ et al. (2024)²² e Servais et al. (2024)⁴⁵ foram incluídos no relatório, porém apenas os dados dos pacientes que atendiam integralmente aos critérios da PICO foram extraídos, diferentemente do que consta na contribuição. O estudo de Pane et al. (2023)⁷⁶ não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório, e seus dados já foram descritos previamente no relatório. Já o estudo de McMillan et al. (2024)²³ foi excluído na etapa de triagem por texto completo, e as devidas justificativas estão descritas no relatório.

18.13 Contribuição de um médico geneticista

O profissional, favorável à incorporação sob análise, apresenta as evidências para demonstrar eficácia da terapia gênica: Saute et al. (2025)⁷⁷, Mendonça et al. (2024)³², Pane et al. (2023)⁷⁶ e Gowda et al. (2023)⁴¹. Define o perfil de segurança como previsível, com elevações transitórias de transaminases e trombocitopenia como EA comuns e manejáveis. Microangiopatia trombótica é rara com recuperação após suporte adequado. Eventos graves são raros e reversíveis. Não são apresentadas referências para esses dados. Relata sua experiência no acompanhamento de uma

paciente com AME tipo I, com evolução clínica notável, mantendo-se sem necessidade de ventilação mecânica ou ventilação não invasiva, com ganho significativo de controle postural e estabilidade de tronco.

Comentário do NATS

Quanto às evidências apresentadas, os estudos de Mendonça et al. (2024)³² e Gowda et al. (2023)⁴¹ foram analisados no relatório. O estudo de Pane et al. (2023)⁷⁶ não foi recuperado na busca conduzida pelos autores, e o estudo de Saute et al. (2025)⁷⁷ foi publicado posteriormente à elaboração do relatório. Ambos trazem dados pertinentes ao relatório, os quais já foram descritos previamente nesta análise.

18.14 Contribuição de profissional da saúde

O documento expressa desacordo com pontos da avaliação do relatório de recomendação preliminar. Aborda a classificação da AME baseada na idade de início dos sintomas e no marco motor máximo alcançado, e aponta que em relação a AME Tipo III, faz-se importante ressaltar que, por conta dos desafios na realidade brasileira, nenhum paciente foi diagnosticado antes dos dois anos de idade, de acordo com recente publicação do registro do INAME, de maneira que essa subpopulação não deve ser considerada na análise desse relatório.

Destaca que o onasemnogeno abeparvoveque é a única alternativa terapêutica aprovada para AME com mecanismo de ação direcionado à causa raiz da doença (mutação bialélica do gene *SMN1*), e que o uso em dose única promove comodidade posológica e redução de custos logísticos, anestesia e internações desnecessárias. Além disso, supre uma necessidade não atendida com nusinersena e risdiplam, cujos dados de longo prazo demonstram uma frequência relevante de óbito ou necessidade de ventilação permanente, que varia de 19 a 50%.

Quanto às evidências científicas, aponta que limitações inerentes aos estudos com doenças raras não devem invalidar as evidências ou o benefício clínico observado. Para onasemnogeno abeparvoveque, destaca que existe uma quantidade exaustiva de literatura científica para a faixa etária 7-24 meses que corrobora com estabilidade ou incremento clínico significativo. Apresenta dados do estudo brasileiro de Mendonça et al. (2024)³² de melhora significativa superior a 20 pontos na escala CHOP-INTEND, com 83,7% dos pacientes alcançando um novo marco motor e 46,6% alcançando a capacidade de sentar de forma independente.

Quanto aos desfechos ventilatórios, destaca incoerência em considerar apenas o estudo de Alves et al. (2024)²⁹ para esse tipo de conclusão, dado seu tamanho amostral reduzido, e que é irracional desconsiderar o benefício respiratório relevante demonstrado por evidências maiores com 343 pacientes, onde 21,9% alcançaram independência ventilatória. Apresenta ainda dados da revisão sistemática de Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸, na qual onasemnogeno abeparvoveque foi superior em desfechos de sobrevivência (95% vs. 86% com risdiplam e 60% com nusinersena), necessidade de suporte ventilatório e proporção de pacientes com incremento na pontuação do CHOP-INTEND.

Quanto ao perfil de segurança, aponta que onasemnogeno abeparvoveque para a faixa etária proposta (7-24 meses) possui benefício-risco favorável, com eventos adversos manejáveis, e que é contraditório apontar riscos de segurança da terapia após mais de 300 pacientes terem sido tratados no Brasil. Quanto à microangiopatia trombótica, afirma que "... é um evento adverso potencialmente fatal porém raro. Os casos de MAT que ocorreram no Brasil já foram publicados ... com frequência reportada de 2,4% (n= 7 casos) de todos os pacientes tratados localmente, sendo que apenas um caso foi reportado com desfecho fatal. Todos os casos aconteceram em pacientes que receberam o tratamento ≥12 meses de idade e a maior parte dos casos foi manejada apenas com ajustes na dose de corticoides. ... Em estudos observacionais, casos reportados de microangiopatia foram raros e infreqüentes." Traz dados do relatório de monitoramento no qual a Anvisa concluiu que o perfil de benefício-risco favorável e inalterado, no entanto, reforça a necessidade de monitoramento rigoroso pós-comercialização, com atenção especial aos eventos adversos graves, destacando hepatotoxicidade, trombocitopenia transitória, microangiopatia trombótica⁷⁹.

- Custo-Efetividade e Impacto Orçamentário

Apresenta críticas às análises do relatório. Houve um equívoco na análise de custo-efetividade, considerando que o horizonte de vida utilizado foi muito superior a 20 anos na avaliação de outras terapias. A falta de eficácia do nusinersen em garantir a sobrevida dos pacientes implica em um menor custo para o sistema de saúde, o que leva a uma interpretação incorreta. Uma terapia de dose única é superior em custo-efetividade em horizonte de tempo maior. O impacto orçamentário deve ser reanalizado considerando o parcelamento do pagamento em um modelo de financiamento baseado em desfechos e parcelas, e não o pagamento em parcela única.

Por fim, declara desacordo com a recomendação preliminar desfavorável da CONITEC, destacando o posicionamento da Academia Brasileira de Neurologia quanto ao uso do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME Tipos I e II até os dois anos de idade⁸³.

Comentário do NATS

Os dados do estudo de Mendonça et al. (2024)³² estão corretos, e complementam os dados já descritos no relatório quanto aos ganhos motores obtidos. Quanto às críticas apontadas com relação aos desfechos ventilatórios, o estudo de Alves et al. (2024)²⁹, apesar do número amostral reduzido e do caráter observacional, é o único estudo de comparação direta entre onasemnogeno abeparvoveque e outra terapia modificadora da doença na faixa etária entre 6-24 meses, e por isso o destaque dado aos resultados desse estudo, que, de fato, demonstram piora respiratória nos pacientes tratados com a terapia gênica. No entanto, esses não são os únicos dados apresentados para esse desfecho, os resultados de todos os estudos incluídos no relatório estão detalhados no Quadro A10, e de modo geral, demonstram que a necessidade de ventilação não invasiva oscilou entre estabilidade, redução ou aumento, conforme o estudo. Quanto ao benefício respiratório relevante demonstrado por evidências maiores com 343 pacientes, onde 21,9% alcançaram

independência ventilatória, esse dado de WeiB et al. (2024) diz respeito a uma coorte de pacientes que receberam a terapia gênica em diversas idades, incluindo > 24 meses, e por esse motivo não pode ser considerado no presente relatório²².

Os dados apresentados do estudo de Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸ complementam o relatório, uma vez que esse estudo não foi recuperado na busca conduzida pelo NATS. O estudo apresenta resultados de meta-análises que demonstram benefício da terapia gênica quanto à sobrevida, redução da necessidade de suporte ventilatório e incremento da escala CHOP-INTEND. No entanto, não é possível inferir superioridade em relação às outras terapias, uma vez que não foram empregados métodos estatísticos apropriados que permitam comparações entre os medicamentos em questão.

Quanto aos dados de segurança apresentados, o NATS confirma o achado de 2,4% de microangiopatia trombótica em pacientes brasileiros e ocorrência de um caso fatal por complicações da microangiopatia trombótica descritos na publicação de Camelo et al. (2024)⁸⁰, e também a conclusão apontada no relatório de monitoramento da Anvisa⁷⁹.

E quanto ao Consenso da Academia Brasileira de Neurologia, a recomendação de uso de onasemnogeno abeparvoveque é para pacientes em estágio pré-sintomático e com AME tipo I, até 6 meses de idade, e para pacientes com AME tipos I e II, com até 24 meses de idade, com peso corporal de até 13,5 kg⁸³.

Respondeu-se anteriormente, de forma reiterada ao tópico horizonte temporal: na análise econômica de horizontes temporais ao se avaliar terapias inovadoras descritas como possivelmente ‘curativas’ vem sendo discutido pelos especialistas da área de ATS qual deve ser o horizonte temporal⁸⁶⁻⁸⁸. Existindo grupos que pregam o uso de horizontes mais conservadores (mais curtos, considerando por exemplo o tempo existente de seguimento da TA e aspectos da sobrevida média daqueles com a doença tratada) e há outro grupo que indica uma preferência pelo uso do ‘life-time’ da população em geral, tendo como base o pressuposto de que existe a possibilidade de ‘cura da doença de base’, uma abordagem não conservadora. As duas abordagens têm prós e contras, ambas são aceitas e nenhuma é mais ou menos correta. O NATS optou pela abordagem mais conservadora, com base nos dados existentes até este momento na literatura encontrada (descrita nas seções específicas sobre evidências).

Em relação ao uso do parcelamento proposto no acordo no momento da estimativa da AIO, como também já antes se esclareceu, o acordo de compartilhamento de risco proposto pelo(s) detentor(es) da patente é discutido em outras instâncias sendo esta a razão do NATS realizar o cálculo do impacto orçamentário conforme as diretrizes atualmente válidas, sem considerar que eventuais parcelamentos previstos em ACR possam alterar os desembolsos para pagamento dos custos previstos.

18.15 Contribuição de profissional da saúde

O documento destaca que o uso atual definido em PCDT (pacientes ≤ 6 meses) atende a uma minoria de pacientes no sistema de saúde brasileiro. Apresenta dados do INAME, publicados por Mendonça et al. (2024)⁹, incluindo gráficos que demonstram a distribuição, por idade, dos casos de AME tipo I e II. A partir desses dados, argumenta que, no contexto brasileiro, a incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para pacientes menores de dois anos de idade atinge, em maioria, pacientes com AME tipo I e, em minoria, AME tipo II, sintomáticos, com tratamento com outras terapias modificadoras da doença de uso vitalício e que estariam elegíveis para o tratamento conforme bula.

Argumenta que resultados de estudos de fase 3b, IV e mundo real demonstram a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque, com ganhos em marcos motores, função respiratória e bulbar, nunca vistos na história natural da doença. Apresenta dados de seguimento de longo prazo (10 anos após o tratamento), em que todos os pacientes tratados com a dosagem terapêutica continuam vivos e livres de ventilação permanente, mantiveram o maior marco motor atingido, alcançaram o marco de sentar-se independente e 20% conseguiram desenvolver o andar independente, e não houve reincidência de EA de Interesse Especial (Waldrop et al., 2025)⁸⁴.

Alega que, em comparação com as outras terapias modificadoras da doença para pacientes de AME I e II, o onasemnogeno abeparvoveque se mostrou o mais eficaz quanto à sobrevida livre de ventilação permanente (IC95% 88 - 100) (Chongmelaxme et al., 2025)⁷⁸, o que seria alcançado por apenas 8% dos pacientes de AME tipo I na história natural da doença (Finkel et al., 2014)⁹⁰. São apresentados dados de mundo real de pacientes que fizeram a troca da terapia prévia para onasemnogeno abeparvoveque, em uma coorte brasileira com 80% dos pacientes de AME tipo I, tratados com onasemnogeno abeparvoveque com idade média de 18 meses e seguimento de 1 ano³².

O texto também compara o onasemnogeno abeparvoveque com as terapias intratecal e oral, que são de uso vitalício e dependem da adesão do paciente, podendo resultar em custos acumulados e piores desfechos clínicos em caso de baixa adesão. Destaca que, para pacientes de AME tipo II, os custos em saúde de pacientes não aderentes foi 16 vezes maior em comparação aos pacientes aderentes (Patel et al., 2024)⁹¹.

Discute-se também que o acesso às terapias modificadoras da doença resultou no surgimento de novos fenótipos em pacientes com AME, que estão evoluindo com novas necessidades não atendidas. Dentre elas, as deformidades da coluna, comuns em pacientes com AME tipo I e II, e que dificultam a administração do medicamento nusinersena.

Comentários do NATS

O estudo de Mendonça et al. (2024)⁹ foi empregado na introdução do relatório para descrever, de modo geral, o panorama demográfico, clínico e genético dos pacientes diagnosticados com AME 5q no Brasil. Já os dados descritos na contribuição representam um recorte da população com faixa etária <24 meses. O estudo traz a distribuição por idade apenas para os pacientes com AME tipo I e II, e conforme esses dados, a maioria dos pacientes com idade < 2 anos possui

AME tipo I (n=114/123; 93%), seguida por 7% com AME tipo II (n=9/123). Dentre aqueles com AME tipo I, 80% está na faixa entre 7-24 meses de idade (n=91/114), e apenas 20% tem < 6 meses (n=23/114)⁹.

São citados os estudos de Gowda et al. (2024)⁴¹, Saute et al. (2025)⁷⁷, WeiB et al. (2024)²², McMillan et al. (2025)²³ para demonstrar a eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque. Os dados de Gowda et al. (2024)⁴¹ e WeiB et al. (2024)²² foram apresentados e discutidos no relatório. O estudo de McMillan et al. (2025)²³ não foi incluído na síntese de evidências, por não atender aos critérios da PICO quanto à idade dos pacientes. Já o estudo de Saute et al. (2025)⁷⁷ foi publicado posteriormente à elaboração do relatório, e de fato demonstra que, em pacientes com < 2 anos de idade na administração da terapia gênica, houve manutenção ou melhora no alcance de marcos motores até 18 meses após o tratamento, com todos os pacientes apresentando EA graves e a maioria relatando EA de interesse especial, principalmente hepatotoxicidade, e um óbito possivelmente relacionado ao tratamento.

Quanto aos dados de seguimento de longo prazo apresentados, trata-se de uma publicação de 2025, na modalidade de *conference abstract*, que não foi recuperada na busca conduzida pelos autores. Neste resumo, os pacientes que receberam a dose terapêutica no estudo START foram acompanhados por um tempo médio de 8,3 anos, sendo que 70% receberam nusinersena/risdiplam após a terapia gênica. Todos os pacientes permaneceram vivos e livre de ventilação mecânica, sendo que os marcos motores de sentar sem suporte, ficar de pé com apoio e caminhar sozinho foram atingidos por 50%, 30% e 20%, respectivamente. Não houve relatos de hepatotoxicidade, microangiopatia trombótica, toxicidade dos gânglios da raiz dorsal, novas malignidades, doenças autoimunes ou hematológicas⁸⁴.

A contribuição cita ainda que o estudo de Chongmelaxme et al. (2025)⁷⁸ demonstra maior eficácia de onasemnogeno abeparvoveque, em comparação a outras terapias modificadoras da doença, para sobrevida livre de ventilação permanente em pacientes com AME tipo I e II. O referido estudo não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório. Trata-se de uma revisão sistemática que incluiu estudos com pacientes que receberam as terapias em diversas idades, inclusive superior a 2 anos de idade. Meta-análise de proporção mostrou uma taxa de 95% de sobrevida para onasemnogeno abeparvoveque, *versus* 86% para risdiplam e 60% para nusinersena.

Foram citados na contribuição dados de mundo real de pacientes que fizeram a troca da terapia prévia para onasemnogeno abeparvoveque, que são do estudo de Mendonça et al. (2024)³², e contemplam o conjunto das evidências apresentadas no relatório.

Quanto à influência da adesão ao tratamento nos custos com as três terapias, os pressupostos utilizados nas análises definem uniformidade de uso e de curso dos medicamentos. Não se adotou pressupostos de análise indicando diferentes taxas de adesão.

18.16 Contribuição de profissional de saúde

O texto argumenta que o tratamento com a terapia gênica no SUS, restrito a crianças de até 6 meses, cria uma lacuna de acesso para diagnósticos tardios e perpetua desigualdades entre pacientes com o mesmo diagnóstico genético. A ampliação da cobertura até 24 meses garantiria que mais pacientes pudessem receber o tratamento, prevenindo complicações e promovendo ganhos funcionais.

O documento apresenta evidências para abordar os benefícios clínicos do tratamento após os 6 meses, citando estudos como START, STR1VE-US, STR1VE-EU, e os estudos com dados de vida real RESTORE Registry, STR1VE-EU Extension e Lowes et al. (2023), que demonstram benefício clínico significativo e duradouro.

A segurança do onasemnogeno abeparvoveque para a faixa etária de 6 a 24 meses também é abordada, indicando um perfil favorável e previsível, sendo que as reações adversas mais frequentes, como elevação transitória de aminotransferases e trombocitopenia, são manejáveis com corticoterapia profilática e monitoramento laboratorial. Cita que análises pós-comercialização e relatórios de farmacovigilância da Anvisa, EMA e FDA confirmam a ausência de novos sinais de risco nessa faixa etária, e que eventos como microangiopatia trombótica apresentam baixa incidência (<3%) e são controláveis com suporte clínico adequado. Evidências do RESTORE Registry, do START LTFU e da extensão do STR1VE-EU não mostram surgimento de novos sinais de toxicidade hepática, cardíaca ou hematológica, e a análise integrada conduzida por Lowes et al. (2023) e Mercuri et al. (2021) reforça que o tratamento após 6 meses mantém relação risco-benefício favorável, desde que seguidas as recomendações de monitoramento e corticoterapia profilática.

Por fim, a contribuição destaca o impacto positivo da ampliação na saúde pública e na sustentabilidade, com a redução de custos indiretos e alinhamento com as recomendações da Anvisa, que aprovou o uso até 24 meses. Conclui que o conjunto de evidências clínicas e de segurança confirma que a ampliação do uso da terapia gênica é segura, eficaz e custo-efetiva, especialmente quando aplicada em centros habilitados.

Comentário do NATS

Nenhuma das referências citadas na contribuição foi encontrada para conferência. Além disso, alguns dos estudos citados para abordar os benefícios clínicos do tratamento após os 6 meses se referem a estudos em que os pacientes receberam a terapia gênica com idade <6 meses, tais como START¹⁵, STR1VE-US¹⁷, STR1VE-EU¹⁸, devidamente incluídos no relatório. Quanto às análises de pós-comercialização e relatórios de farmacovigilância citados, não foi encontrado o relatório da Anvisa, de 2023, e sim o de 2024, no qual esta agência conclui que o perfil benefício-risco do onasemnogeno abeparvoveque permanece favorável e inalterado, no entanto, reforça a necessidade de monitoramento rigoroso pós-comercialização, com atenção especial aos eventos adversos graves, destacando hepatotoxicidade, trombocitopenia transitória, microangiopatia trombótica⁷⁹.

18.17 Contribuição com relatos de experiência de profissionais da saúde

- Médica neuropediatra relata experiência de acompanhamento, ao longo de 18 meses, de cinco pacientes com AME 5q tipo I tratados com onasemnogeno abeparvoveque antes dos 24 meses de idade (entre 10 e 19 meses), todos anteriormente em uso de nusinersena. Foi observado um aumento médio de 33 pontos na escala CHOP-INTEND e todos alcançaram, no mínimo, a capacidade de sentar-se sem apoio. Dois pacientes tratados antes dos 12 meses atingiram a pontuação máxima na CHOP-INTEND (64), caminharam com apoio e mantiveram alimentação oral com alimentos sólidos. Nenhum paciente apresentou evento adverso grave ou necessidade de traqueostomia. Em relação à função respiratória, um paciente evoluiu para ventilação permanente (mais de 16h/dia de ventilação não invasiva), em caráter profilático. Conclui que os resultados dos estudos clínicos e da prática real indicam o benefício do onasemnogeno abeparvoveque em crianças entre 7 e 24 meses, e defende que a administração da terapia gênica no SUS não deveria ser restrita apenas a crianças com AME tipo I menores de 6 meses, mas estendida a todas as crianças entre 7 e 24 meses, que demonstram potencial de benefício clínico significativo.
- Profissional da saúde com 12 anos de experiência na assistência a pacientes com AME relata que 100% dos seus pacientes que receberam a terapia gênica entre 6 meses e 2 anos de idade tiveram resultados positivos e contínuos em ganhos motores e respiratórios. Destaca a mudança na história natural da doença dos pacientes que acompanhou ao longo dos anos, que antes não tinham tratamento e evoluíram para insuficiência ventilatória e óbito. Aponta ainda barreiras, como o limite de idade para a infusão do medicamento no SUS (6-7 meses) e a falta de diagnóstico genético neonatal pelo teste do pezinho, o que impede muitos pacientes de fecharem diagnóstico e acessarem o tratamento dentro da janela de oportunidade do onasemnogeno abeparvoveque.
- Profissional de saúde descreve os resultados do tratamento com onasemnogeno abeparvoveque em dois pacientes com AME. A paciente tratada aos 8 meses de idade alcançou o marco motor de ficar de pé com apoio após 12 meses do tratamento; não foi mais hospitalizado por quadro respiratório e o uso da ventilação mecânica não invasiva é restrito ao sono noturno; com aceitação parcial da dieta via oral, sem queixas de engasgo. O paciente tratado aos 14 meses de idade caminhou com apoio após 4 meses do tratamento; não teve mais internações por quadro respiratório e não necessita de ventilação mecânica não invasiva domiciliar; aceitação completa da dieta com ganho de peso sustentado, sem queixas de engasgo ou problemas de deglutição. Ambos os pacientes estavam usando risdiplam antes da terapia gênica, sem perda de função motora, mas sem avanços claros.

18.18 Contribuição do Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos (SINDUSFARMA)

A Sindusfarma apresentou documento no qual defende a preservação da condução técnico-científica e do rito regular de submissão e análise das tecnologias em saúde, especialmente nas demandas que decorram de decisões do Supremo Tribunal Federal (STF). Aponta que as demandas externas de empresas exigem um dossiê técnico detalhado, o que não se aplica a demandas de outros órgãos públicos (como o Poder Judiciário) ou internas, gerando insegurança

jurídica, falta de previsibilidade, e risco de decisões desarticuladas do processo técnico-legal de ATS, além de comprometer a transparência e a comparabilidade das deliberações. Propõe a adoção das seguintes ações:

- Instituir um fluxo específico para demandas externas de incorporação de tecnologias oriundas de decisões do STF, Ministério Público ou outros órgãos do Poder Judiciário.
- Determinar a notificação obrigatória à empresa detentora do registro sanitário em casos de análise de tecnologia decorrente de decisão judicial ou demanda não submetida pela própria empresa, garantindo a apresentação de evidências científicas, clínicas e econômicas atualizadas.
- Assegurar que essas demandas sejam analisadas pelos mesmos critérios técnicos, prazos e etapas do Decreto nº 7.646/2011.
- Fortalecer a cooperação institucional entre Conitec, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Justiça (CNJ), Advocacia-Geral da União (AGU) e STF para harmonizar decisões judiciais com as diretrizes técnico-científicas de ATS.
- Avaliar o uso de Acordos de Acesso Gerenciado (AAG) em casos de alto impacto orçamentário para equilibrar o acesso à inovação e a sustentabilidade do SUS.

O Sindusfarma reafirma o papel técnico-científico da Conitec e a discricionariedade do gestor do orçamento público (Ministério da Saúde/Governo) na decisão final de incorporação, considerando a disponibilidade orçamentária, prioridades de saúde pública e sustentabilidade do sistema.

18.19 Outras contribuições

Foram submetidas duas contribuições repetidas contendo relatório de avaliação fisioterapêutica de uma paciente que ainda não fez uso de onasemnogeno abeparvoveque. Uma contribuição relata a experiência de uma família com filhos portadores de AME. Outra contribuição corresponde a uma imagem de parte de um relatório de avaliação fisioterapêutica de uma paciente que fez uso de onasemnogeno abeparvoveque com 1 ano e 3 meses de idade. Em todos os casos, os documentos não agregam informações técnico-científicas à análise.

18.20 Artigos científicos submetidos

Foram enviadas 15 publicações científicas, as quais são elencadas a seguir:

- artigo de Mendonça et al. (2024)³², incluído na síntese de evidências do relatório (submetido cinco vezes).
- artigo de Fernandes et al. (2023)⁶¹, que avaliou o custo-efetividade do onasemnogeno abeparvoveque em relação ao nusinersen e risdiplam no tratamento da AME tipo I na perspectiva do SUS, e foi usado como referência de parâmetros de utilidade na análise econômica do relatório.

- artigo de WeiB et al. (2024)²², incluído na síntese de evidências do relatório (submetido cinco vezes).
- artigo de McMillan et al. (2025)²³, excluído na etapa de triagem por texto completo. O motivo para exclusão é apresentado no relatório (submetido duas vezes).
- artigo de Strauss et al. (2022)²⁰, incluído na síntese de evidências do relatório.
- artigo de Pane et al. (2023)⁷⁶, que não foi recuperado na busca conduzida pelos autores do relatório. Trata-se de um estudo observacional que acompanhou pacientes com AME tipo I ou pré-sintomáticos, com até 3 cópias de *SMN2*, que receberam a terapia gênica com idade entre 22 dias e 72 meses, sendo a maioria previamente tratados com nusinersena. Pacientes tratados antes dos 6 meses apresentaram diferença média de pontuação na escala CHOP-INTEND igual a 16,7 na comparação entre o *baseline* e 12 meses de acompanhamento, enquanto no grupo tratado entre 7 e 24 meses essa diferença média foi de 9,75 pontos. A maioria dos pacientes que receberam a terapia até 24 meses conseguiram sentar-se. Pacientes tratados até os 6 meses de idade apresentaram valores máximos de aproximadamente 5 x LSN para AST e 9 x LSN para ALT. Já no grupo tratado entre 7-24 meses, foi observado valores máximos de aproximadamente 12 x LSN para AST e 13 x LSN para ALT.

19 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA CONSULTA PÚBLICA

As contribuições técnico-científicas sugerem benefícios consistentes em sobrevida e função motora, perfil de segurança manejável. Os participantes se manifestaram destacando que a restrição etária atual penaliza pacientes diagnosticados tarde. Também criticaram as análises econômicas por não incluírem o acordo de compartilhamento de risco nem um horizonte temporal mais amplo. O NATS acatou parte das novas evidências, mas manteve avaliação cautelosa, considerando as limitações metodológicas e a incerteza de longo prazo, além de preservar sua metodologia na avaliação econômica, conforme diretrizes nacionais. Apesar de não ter alterado as conclusões técnicas, a consulta pública ampliou o debate sobre o uso desta terapia gênica, trouxe evidências adicionais, mas que não modificaram as incertezas, perspectivas econômicas e permitiu captar a visão de valor da tecnologia sob a ótica de especialistas, pacientes e instituições, fortalecendo a compreensão social sobre seu potencial e seus desafios no SUS.

20 SOBRE NOVOS DADOS DA SABEIS E ALTERAÇÕES NA AIO

O NATS recebeu novos dados da SABEIS do MS após o envio do relatório para a CP (**Apêndice 12**).

Foi feita uma comparação entre os dados anteriormente submetidos e os subsequentes, os quais impactariam no número de pacientes passíveis de receber a terapia gênica no 1º ano da extensão da faixa etária. A Tabela 9, a seguir, mostra os dados recebidos antes da CP (Apêndice 9) e utilizados pelo NATS para os cálculos, em seguida apresentamos a Tabela 10 que indica os dados recebidos após o envio do relatório para CP (Apêndice 12).

Os valores utilizados pelo NATS do número de interesse no primeiro ano foram extrapolados a partir do ano de 2024, que era o último ano dos dados recebidos pré-CP — com base na evolução dos indivíduos anualmente, estimou-se quantos casos novos seriam incluídos em 2026 e utilizou-se o pressuposto de que todos estes estariam abaixo de 2 anos de idade, perfazendo então o tamanho populacional de interesse, passível de receber terapia gênica. Já o relatório recebido após o envio da CP incluiu dados do ano de 2025. Ao se comparar os dados, observa-se uma diferença entre os números recebidos antes da CP e após ela, para ambos os medicamentos, porém maiores nos usuários de nusinersena e ao longo de todos os anos reportados. Tal diferença é justificada pela metodologia empregada na obtenção desses dados, sendo que nesta última análise foram considerados os pacientes que possuíam quantidade aprovada na APAC, enquanto na análise anterior foram computados todos os casos, inclusive os não aprovados.

Tabela 9. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2024 (Dados recebidos pré-CP).

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

Fonte: Sabeis, 2025

Tabela 10. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025 (Dados recebidos após relatório ter sido publicado para CP).

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Todas as idades							
Nusinersena	14	138	186	327	421	408	282
Risdiplam	0	0	0	0	107	390	442
Até 2 anos							
Nusinersena	12	99	135	141	145	109	58
Risdiplam	0	0	0	0	23	96	101

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

Tabela 11. Número total de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1 e tipo 2, por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Tipo 1							
Nusinersena	14	138	186	220	246	215	140
Risdiplam	0	0	0	0	34	141	169
MEDICAMENTO							
MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Tipo 2							
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.

Tendo estes aspectos em vista, o NATS analisou os novos dados e construiu uma nova AIO, apresentada detalhadamente no Apêndice 12. Tendo como base o número de casos em uso de nusinersena e risdiplam no ano de 2025 (Tabela 9) e comparando cada um destes com o número de casos no ano anterior (2024), observa-se uma redução percentual de indivíduos em uso de nusinersena (redução de cerca de 47% no número de usuários) e aumento de risdiplam (aumento de aproximadamente 5%). Considerou-se então uma manutenção da tendência desta curva em 2026 e tendo com base no ano de 2025, os números de casos novos em uso de nusinersena e risdiplam em 2026 (portanto com menos de 2 anos, aplicando-se as taxas de modificação daria um total de um total de 19 casos) seria de cerca de 10 em cada grupo, e ao acrescentar cerca de 20% de erro, o número subiria para 12 em cada grupo (ver Apêndice 13).

Ao alterar a população envolvida, mantendo-se todos os demais parâmetros, a avaliação de impacto orçamentário (Tabela 12) indicou um impacto ao longo de 5 anos, no cenário conservador, de R\$ 829.617.118,07. Por sua vez no cenário pragmático este valor foi de R\$ 1.070.339.005,50. Ou seja, o impacto orçamentário final, foi maior nos dois cenários, porque os dados novos indicaram uma redução importante nos casos que adentram todas as 3 formas de tratamento no primeiro ano de seguimento e, portanto, daqueles tratados ao longo de 5 anos. Por isso ainda que o impacto orçamentário seja maior, o gasto com a terapia gênica isoladamente, com qualquer das demais terapias e o gasto total em cada um dos cenários foi menor, do que nas projeções anteriores devido à redução do número total de pacientes.

Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos com alteração da população no 1º ano de extensão (SABEIS).

Cenário Atual considerando apenas uso de nusinersena e risdiplam na faixa de >6m e ≤2 anos						
	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual (com casos prevalentes)						
Nusinersena*	R\$ 5.771.150,28	R\$ 70.215.661,74	R\$ 101.476.059,09	R\$ 132.255.527,25	R\$ 162.554.066,22	R\$ 472.272.464,58
Risdiplam*	R\$ 6.421.129,78	R\$ 35.489.757,82	R\$ 102.882.696,46	R\$ 116.404.670,20	R\$ 160.766.867,47	R\$ 421.965.121,71
Total	R\$ 12.192.280,06	R\$ 105.705.419,56	R\$ 204.358.755,55	R\$ 248.660.197,45	R\$ 323.320.933,69	R\$ 894.237.586,29
Cenário alternativo - conservador (inicia com 10%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 11.928.711,98	R\$ 161.037.611,73	R\$ 238.574.239,60	R\$ 310.146.511,48	R\$ 381.718.783,36	R\$ 1.103.405.858,15
Nusinersena*	R\$ 5.290.221,09	R\$ 58.192.431,99	R\$ 75.986.812,02	R\$ 91.376.546,10	R\$ 103.399.775,85	R\$ 334.245.787,05
Risdiplam*	R\$ 5.886.035,63	R\$ 29.314.482,11	R\$ 57.081.529,79	R\$ 84.559.337,39	R\$ 109.361.674,25	R\$ 286.203.059,16
Total	R\$ 23.104.968,70	R\$ 248.544.525,83	R\$ 371.642.581,41	R\$ 486.082.394,97	R\$ 594.480.233,46	R\$ 1.723.854.704,36
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 10.912.688,64	R\$ 142.839.106,27	R\$ 167.283.825,86	R\$ 237.422.197,52	R\$ 271.159.299,77	R\$ 829.617.118,07
Cenário alternativo - pragmático (inicia com 20%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 5.350.941,48	R\$ 25.742.367,12	R\$ 49.893.913,80	R\$ 73.394.670,30	R\$ 94.039.181,01	R\$ 248.421.073,71
Nusinersena*	R\$ 4.809.291,90	R\$ 50.016.635,76	R\$ 65.887.299,03	R\$ 77.429.599,59	R\$ 86.567.254,20	R\$ 284.710.080,48
Risdiplam*	R\$ 23.857.423,96	R\$ 238.574.239,60	R\$ 322.075.223,46	R\$ 387.683.139,35	R\$ 459.255.411,23	R\$ 1.431.445.437,60
Total	R\$ 34.017.657,34	R\$ 314.333.242,48	R\$ 437.856.436,29	R\$ 538.507.409,24	R\$ 639.861.846,44	R\$ 1.964.576.591,79
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 21.825.377,28	R\$ 208.627.822,92	R\$ 233.497.680,74	R\$ 289.847.211,79	R\$ 316.540.912,75	R\$ 1.070.339.005,50

Fonte: elaboração própria. *Para os cálculos referentes a nusinersena e risdiplam utilizou-se por simplificação da média do custo pelos anos de uso, convém notar que os pacientes tratados com estes dois medicamentos mantêm

DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIAÇÃO FINAL

Durante a 147ª Reunião Ordinária da Conitec, os membros do Comitê de medicamentos analisaram as contribuições recebidas na Consulta Pública relativa à ampliação do uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*. A discussão reforçou que a principal incerteza que justifica a cautela na ampliação e no desenho de um ACR é a limitação das evidências para a faixa etária de 7-24 meses, principalmente de estudos que tenham acompanhado esses pacientes ao longo de período de tempo suficiente para monitorar a manutenção dos marcos motores obtidos. Os estudos já apresentados no relatório e as evidências atualizadas na consulta pública reforçam que, quanto mais precoce se dá a administração da terapia gênica, maiores são os benefícios para o paciente. Quanto à segurança, parece haver uma ocorrência de mais eventos adversos na população com idade entre 7-24 meses, mas isso não foi considerado uma limitação ao uso do medicamento.

Foi discutida a possibilidade de condicionar a ampliação a um ACR. Foi apontado que, na hipótese da ampliação, o acordo não poderia ser o mesmo desenvolvido para pacientes diagnosticados até 6 meses de idade com AME tipo I, pois a população e os desfechos esperados são diferentes. O ACR para a população objeto da presente análise deve focar em desempenho e não apenas em parcelamento financeiro. A principal incerteza a ser mitigada pelo ACR seria a eficácia sustentada em longo prazo nessa população entre 7-24 meses de idade, com até três cópias de *SMN2*.

Foi reforçado o motivo do estudo SMART não ter sido considerado no relatório de avaliação, pois a população analisada (idade média de 4,7 anos na administração da terapia gênica, e com a presença de pacientes com até quatro cópias de *SMN2*) diverge da população de interesse, levando a um risco de incorrer em evidência indireta.

Por fim, questionou-se a possibilidade de a Conitec adotar uma decisão intermediária, como restringir o uso, por exemplo, a pacientes com AME tipo I até 1 ano de idade. A SCTIE indicou sua posição de que uma decisão intermediária se aplicaria a pacientes até 6 meses de idade, com até três cópias de *SMN2*, que diferentemente da incorporação atual, contemplaria pacientes com AME tipos I, II e III, considerando as evidências disponíveis e a possibilidade de diagnóstico precoce por triagem neonatal, e não apenas por diagnóstico clínico. A proposta foi discutida pelo Comitê, porém entendeu-se que essa alternativa não mitigaria de forma adequada as incertezas identificadas e poderia gerar inconsistências na aplicação dos critérios clínicos entre as diferentes faixas etárias.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 147ª Reunião Ordinária, realizada em 8 de dezembro de 2025, deliberaram por maioria simples, recomendar a não ampliação do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME 5q em pacientes menores de 2 anos de idade, com mutações bialélicas no gene *SMN1* e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou mutações bialélicas do gene *SMN1* e até três cópias do gene *SMN2*. O representante

da Organização da Sociedade Civil não participou da votação, por ter declarado conflito de interesse financeiro relativo ao fabricante da tecnologia. O Comitê considerou que faltam evidências robustas de eficácia (aquisição e manutenção de ganhos motores) na população com faixa etária entre 7-24 meses, bem como ausência de evidência de custo-efetividade, reforçando que os benefícios são mais expressivos em idades mais precoces, com início antecipado do tratamento. Foi apontada ainda incerteza sobre até que idade haveria benefício, e insegurança para definir uma faixa etária intermediária para a ampliação da atual incorporação. Ainda que a deliberação tenha sido desfavorável, foi destacado que o SUS precisa investir em gestão e esforços para garantir o diagnóstico e o tratamento de pacientes elegíveis à terapia gênica conforme PCDT vigente (pacientes diagnosticados até os 6 meses de idade com AME tipo I). Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1065/2025.

23 REFERÊNCIAS

1. Lapp HS, Freigang M, Hagenacker T, Weiler M, Wurster CD, Günther R. Biomarkers in 5q-associated spinal muscular atrophy—a narrative review. *J Neurol.* setembro de 2023;270(9):4157–78.
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* dezembro de 2017;12(1):124.
3. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* maio de 2012;11(5):443–52.
4. Wadman RI, Van Der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, Van Den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Neuromuscular Group*, organizador. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 6 de janeiro de 2020 [citado 12 de junho de 2025]; Disponível em: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006282.pub5>
5. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* fevereiro de 2015;51(2):157–67.
6. Brasil. Ministério da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipos 1 e 2* [Internet]. 2025. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf
7. Bueno KC, Gouvea SP, Genari AB, Funayama CA, Zanette DL, Silva, Jr. WA, et al. Detection of Spinal Muscular Atrophy Carriers in a Sample of the Brazilian Population. *Neuroepidemiology.* 2011;36(2):105–8.
8. Oliveira Netto AB, Brusius-Facchin AC, Lemos JF, Pasetto FB, Brasil CS, Trapp FB, et al. Neonatal screening for spinal muscular atrophy: A pilot study in Brazil. *Genet Mol Biol.* 2023;46(3 suppl 1):e20230126.
9. Mendonça RH, Godoi JSAD, Zanoteli E. A self-reported Brazilian registry of 5q-spinal muscular atrophy: data on natural history, genetic characteristics, and multidisciplinary care. *Arq Neuropsiquiatr.* dezembro de 2024;82(12):001–9.
10. De Albuquerque ALA, Chadanowicz JK, Bevilacqua IP, Staub ALP, Winckler PB, Da Silva PZ, et al. Clinicogenetic characterization and response to disease-modifying therapies in spinal muscular atrophy: real-world experience from a reference center in Southern Brazil. *J Pediatr (Rio J).* janeiro de 2025;101(1):38–45.
11. D'Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin Transl Neurol.* março de 2022;9(3):339–50.
12. Singh NN, Howell MD, Androphy EJ, Singh RN. How the discovery of ISS-N1 led to the first medical therapy for spinal muscular atrophy. *Gene Ther.* setembro de 2017;24(9):520–6.
13. European Medicine Agency. *Evrysdi* [Internet]. 2023 [citado 8 de junho de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evrysdi#authorisation-details>
14. Fernandes BD, Krug BC, Rodrigues FD, Cirilo HNC, Borges SS, Schwartz IVD, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1: A systematic review with meta-analysis. *Brogna C*, organizador. *PLOS ONE.* 7 de maio de 2024;19(5):e0302860.
15. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2 de novembro de 2017;377(18):1713–22.
16. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, et al. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Diagnosis Considerations. *Neurol Clin Pract.* agosto de 2024;14(4):e200310.
17. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* abril de 2021;20(4):284–93.
18. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* outubro de 2021;20(10):832–41.
19. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julho de 2022;28(7):1381–9.

20. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med.* julho de 2022;28(7):1390–7.
21. Blair HA. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs.* setembro de 2022;36(9):995–1005.
22. Weiß C, Becker LL, Friese J, Blaschek A, Hahn A, Illsinger S, et al. Efficacy and safety of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy in the D-A-CH-region: a population-based observational study. *Lancet Reg Health - Eur.* dezembro de 2024;47:101092.
23. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, Zaidman CM, Moreno T, De Waele L, et al. Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. *Neurology.* 28 de janeiro de 2025;104(2):e210268.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA SCTIE/MS N° 172, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco. 2022.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação nº 793. Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME). 2022.
26. Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 3 de setembro de 2019;6(3):307–17.
27. Zolgensma®(onasemnogeno abeparvoveque). Novartis Biociências S.A. 2025.
28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Acordo vai viabilizar oferta do Zolgensma para pacientes com AME no SUS [Internet]. 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2025/marco/acordo-vai-viabilizar-oferta-do-zolgensma-para-pacientes-com-ame-no-sus>
29. Alves BKAMDF, Araujo APDQC, Santos FND, Ribeiro MG. Type-1 spinal muscular atrophy cohort before and after disease-modifying therapies. *Arq Neuropsiquiatr.* novembro de 2024;82(11):001–8.
30. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 3 de outubro de 2021;37(10):1719–30.
31. Ribeiro VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* abril de 2022;11(5):347–70.
32. Mendonça RH, Ortega AB, Matsui Jr C, Van Der Linden V, Kerstenetzky M, Grossklauss LF, et al. Gene replacement therapy for spinal muscular atrophy: safety and preliminary efficacy in a Brazilian cohort. *Gene Ther.* julho de 2024;31(7–8):391–9.
33. Matesanz SE, Battista V, Flickinger J, Jones JN, Kichula EA. Clinical Experience With Gene Therapy in Older Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Pediatr Neurol.* maio de 2021;118:1–5.
34. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Lucerón-Lucas-Torres M, Martínez-García I, Rodríguez-Gutiérrez E, Martínez-Vizcaíno V. Onasemnogene Abeparvovec in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Gene Ther.* 1º de fevereiro de 2023;34(3–4):129–38.
35. Yang D, Ruan Y, Chen Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* março de 2023;59(3):431–8.
36. McGrattan KE, Shell RD, Hurst-Davis R, Young SD, O'Brien E, Lavrov A, et al. Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Achieve and Maintain Bulbar Function Following Onasemnogene Abeparvovec Treatment. *J Neuromuscul Dis.* 4 de julho de 2023;10(4):531–40.
37. Shell RD, McGrattan KE, Hurst-Davis R, Young SD, Baranello G, Lavrov A, et al. Onasemnogene abeparvovec preserves bulbar function in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy: a post-hoc analysis of the SPR1NT trial. *Neuromuscul Disord.* agosto de 2023;33(8):670–6.

38. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 1º de julho de 2021;78(7):834.
39. Desguerre I, Barrois R, Audic F, Barnerias C, Chabrol B, Davion JB, et al. Real-world multidisciplinary outcomes of onasemnogene abeparvovec monotherapy in patients with spinal muscular atrophy type 1: experience of the French cohort in the first three years of treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 13 de setembro de 2024;19(1):344.
40. Goedeker NL, Rogers A, Fisher M, Arya K, Brandsema JF, Farah H, et al. Outcomes of early-treated infants with spinal muscular atrophy: A multicenter, retrospective cohort study. *Muscle Nerve.* dezembro de 2024;70(6):1247–56.
41. Gowda V, Atherton M, Murugan A, Servais L, Sheehan J, Standing E, et al. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy type 1: real-world evidence from 6 infusion centres in the United Kingdom. *Lancet Reg Health - Eur.* fevereiro de 2024;37:100817.
42. Tokatly Latzer I, Sagi L, Lavi R, Aharoni S, Bistritzer J, Noyman I, et al. Real-Life Outcome After Gene Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy: A Multicenter Experience. *Pediatr Neurol.* julho de 2023;144:60–8.
43. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics.* 1º de setembro de 2020;146(3):e20200729.
44. Waldrop MA, Chagat S, Storey M, Meyer A, Iammarino M, Reash N, et al. Continued safety and long-term effectiveness of onasemnogene abeparvovec in Ohio. *Neuromuscul Disord.* janeiro de 2024;34:41–8.
45. Servais L, Day JW, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, et al. Real-World Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Treated with Onasemnogene Abeparvovec Monotherapy: Findings from the RESTORE Registry. *J Neuromuscul Dis.* 5 de março de 2024;11(2):425–42.
46. Ali HG, Ibrahim K, Elsaid MF, Mohamed RB, Abeidah MIA, Al Rawwas AO, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: the Qatari experience. *Gene Ther.* novembro de 2021;28(10–11):676–80.
47. AlNaimi A, Hamad SG, Mohamed RBA, Ben-Omran T, Ibrahim K, Osman MFE, et al. A breakthrough effect of gene replacement therapy on respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol.* abril de 2023;58(4):1004–11.
48. Barrois R, Griffon L, Barnerias C, Gitiaux C, Desguerre I, Fauroux B, et al. Polysomnography findings and respiratory muscle function in infants with early onset spinal muscular atrophy after gene replacement as monotherapy: A prospective study. *Sleep Med.* julho de 2024;119:335–41.
49. Lavie M, Rochman M, Armoni Domany K, Golan Tripto I, Be'er M, Besor O, et al. Respiratory outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy: national real-world cohort study. *Eur J Pediatr.* 3 de dezembro de 2024;184(1):58.
50. Stettner GM, Hasselmann O, Tscherter A, Galiart E, Jacquier D, Klein A. Treatment of spinal muscular atrophy with Onasemnogene Abeparvovec in Switzerland: a prospective observational case series study. *BMC Neurol.* 28 de fevereiro de 2023;23(1):88.
51. WHO MULTICENTRE GROWTH REFERENCE STUDY GROUP, De Onis M. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr.* abril de 2006;95(S450):86–95.
52. Brasil. Ministério da Saúde S de A à S. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
53. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, De Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med.* dezembro de 2022;20(1):23.
54. Etges AP, Zanotto B, Saccilotto I, Ferrari R, Staub AL, Saute J, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil. *J Bras Econ Saúde.* 20 de agosto de 2021;13(2):145–59.
55. Banco de Preços em Saúde-BPS [Internet]. Disponível em: <https://bps.saude.gov.br>
56. Ministério da Saúde. SIGTAP-Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME no SUS. [Internet]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
57. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2 de novembro de 2017;377(18):1723–32.
58. Masson R, Mazurkiewicz-Bełdzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol.* dezembro de 2022;21(12):1110–9.

59. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. dezembro de 2021;19(1):162.
60. Lloyd AJ, Thompson R, Gallop K, Teynor M. Estimation Of The Quality Of Life Benefits Associated With Treatment For Spinal Muscular Atrophy. *Clin Outcomes Res*. outubro de 2019;Volume 11:615–22.
61. Fernandes BD, D'Athayde Rodrigues F, Cardoso Cirilo HN, Borges SS, Krug BC, Probst LF, et al. Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil. *Value Health Reg Issues*. março de 2024;40:108–17.
62. Ministério da Saúde S de C Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/centrais-de-conteudo/biblioteca-virtual/limiares>
63. IBGE. Projeções da População [Internet]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
64. De Amicis R, Baranello G, Foppiani A, Leone A, Battezzati A, Bedogni G, et al. Growth patterns in children with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. dezembro de 2021;16(1):375.
65. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/pesquisaclinica/ensaios-autorizados>
66. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
67. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
68. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
69. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [citado 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
70. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
71. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Drug Reimbursement Review. Pharmacoeconomic Report ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA) (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Indication: For the treatment of pediatric patients with 5q spinal muscular atrophy (SMA) with bi-allelic mutations in the survival motor neuron 1 (SMN1) gene and: 3 or fewer copies of SMN2 gene; or infantile-onset SMA. [Internet]. Ottawa; 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK584026/?utm_source=chatgpt.com
72. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. DRUG REIMBURSEMENT RECOMMENDATION onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) — CDEC Meeting — November 18, 2020; CDEC Reconsideration Meeting — March 17, 2021; Notice of Final CDEC Recommendation — March 24, 2021. 2021.
73. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Final evaluation document Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst15/documents/final-evaluation-determination-document>
74. Haute Autorité de Santé. ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). Opinions on drugs [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224937/en/zolgensma-onasemnogene-abeparvovec
75. Institute for Clinical and Economic Review. Draft Evidence Report – Spinraza® and Zolgensma® for Spinal Muscular Atrophy: Effectiveness and Value [Internet]. 2018. Disponível em: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_SMA_Draft_Evidence_Report_122018-1.pdf
76. Pane M, Berti B, Capasso A, Coratti G, Varone A, D'Amico A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: predictors of efficacy and safety in naïve patients with spinal muscular atrophy and following switch from other therapies. *eClinicalMedicine*. maio de 2023;59:101997.
77. Saute JA, Muntadas J, Gurgel-Giannetti J, Monges S, Aliberti P, Mendonça RH, et al. Safety and tolerability of onasemnogene abeparvovec for patients with spinal muscular atrophy weighing \leq 17 kg and \leq 24 months old from OFELIA, a phase 4, open-label, multicenter, non-randomised, interventional study. *Lancet Reg Health - Am*. setembro de 2025;49:101193.

78. Chongmelaxme B, Yodsurang V, Vichayachaipat P, Srimatimanon T, Sanmaneechai O. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2 : a systematic review and meta-analysis. *Gene Ther.* julho de 2025;32(4):301–30.
79. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Brasília: Anvisa; 2024 p. 26.
80. Camelo CG, Mendonça RH, Moreno CAM, Ferreira JCOA, Ortega AB, Van Der Linden V, et al. Thrombotic microangiopathy following gene therapy for 5q-spinal muscular atrophy. *Gene Ther* [Internet]. 19 de junho de 2025 [citado 2 de novembro de 2025]; Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41434-025-00545-6>
81. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 595. Nusinersena para o tratamento de atrofia muscular espinhal 5q tipo II e III (início tardio). 2021.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação nº 710. Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III. 2022.
83. Zanoteli E, Araujo APDQC, Becker MM, Fortes CPDD, França MC, Machado-Costa MC, et al. Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* janeiro de 2024;82(01):001–18.
84. Waldrop, M.; Escudero, R. B.; Camarata, R.; Branic, E.; Mehl, L.; Ilic, A.; Connolly, A. M. Long-term Follow-up of Onasemnogene Abeparvovec Gene Therapy for Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 from the START Trial. Poster P278 [Internet]. MDA Clinical & Scientific Conference. 2025. Disponível em: <https://www.mdaconference.org/abstract-library/long-term-follow-up-of-onasemnogene-abeparvovec-gene-therapy-for-patients-with-spinal-muscular-atrophy-type-1-from-the-start-trial/>
85. Darras B, Farrar M, Mercuri E, Strauss K, Day J, Chien Y, et al. 179P Intravenous and intrathecal onasemnogene abeparvovec gene therapy in symptomatic and presymptomatic SMA: long-term follow-up study. *Neuromuscul Disord.* outubro de 2024;43:104441.614.
86. Haute Autorité de Santé. GUIDE METHODOLOGIQUE. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. [Internet]. 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-07/guide_methodologique_evaluation_economique_has_2020_vf.pdf
87. Pochopień M, Paterak E, Clay E, Janik J, Aballea S, Biernikiewicz M, et al. An overview of health technology assessments of gene therapies with the focus on cost-effectiveness models. *J Mark Access Health Policy.* 1º de janeiro de 2021;9(1):2002006.
88. Aballéa S, Thokagevistk K, Velikanova R, Simoens S, Annemans L, Antonanzas F, et al. Health economic evaluation of gene replacement therapies: methodological issues and recommendations. *J Mark Access Health Policy.* 1º de janeiro de 2020;8(1):1822666.
89. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* outubro de 2015;53(4):293–300.
90. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 26 de agosto de 2014;83(9):810–7.
91. Patel A, Toro W, Yang M, Song W, Desai R, Ye M, et al. Risdiplam utilization, adherence, and associated health care costs for patients with spinal muscular atrophy: a United States retrospective claims database analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 30 de dezembro de 2024;19(1):494.
92. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 11 de março de 2021;384(10):915–23.
93. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bałdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 29 de julho de 2021;385(5):427–35.
94. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* janeiro de 2018;57(1):142–6.
95. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* março de 2010;20(3):155–61.
96. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322–6.

97. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol.* julho de 2003;7(4):155–9.
98. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* outubro de 2007;17(9–10):693–7.
99. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development. Third Edition. PsycTESTS Dataset;

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

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

Intervenção

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

Comparadores

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

Desfechos

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

Desfechos primários:

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

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

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

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

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

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

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

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

Desfechos secundários:

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

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

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

Tipos de estudo

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

Critérios de exclusão

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

Fontes de informações e estratégias de busca

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

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

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

Um total de 29 estudos foram selecionados. Desses, sete estudos cumpriram todos os critérios da PICOS e foram incluídos na síntese de evidências, sendo quatro publicações referentes a três ensaios clínicos (EC) não randomizados de fase 3, dois estudos de comparação indireta, e um estudo observacional. Os outros 22 estudos, conduzidos sem grupo comparador, foram analisados separadamente, sendo três revisões sistemáticas com metanálise (RS-MA), dois estudos *post-hoc*, um estudo de seguimento de EC e 16 estudos observacionais, prospectivos e retrospectivos.

Extração dos dados

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

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

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

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

Análise do risco de viés

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

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

Síntese e análise de dados

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

Avaliação da qualidade da evidência

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

No Quadro A2, seis desfechos foram avaliados nos quatro ensaios de braço único (STR1VE-US, STR1VE-EU e duas coortes SPR1NT)¹⁷⁻²⁰. Cinco deles apresentaram certeza muito baixa (sobrevida livre de eventos, função motora, eventos adversos graves, eventos adversos graves relacionados ao tratamento e eventos adversos de interesse especial) e apenas um desfecho (função respiratória) alcançou certeza baixa. A principal razão para a redução da qualidade da evidência foi o risco de viés crítico, principalmente nos domínios de confusão residual e classificação da intervenção, uma vez que não dispõem de um comparador nem de estratégias robustas de ajuste para diferenças prognósticas entre os participantes tratados e a coorte histórica. Outro motivo de redução da qualidade da evidência foi a inconsistência, devido heterogeneidade entre estudos incluídos para este desfecho.

O Quadro A3 resume um estudo observacional único (Alves et al. 2024)²⁹ que comparou onasemnogeno a nusinersena em dez crianças (cinco por grupo). Foram cinco desfechos: sobrevida global, função motora, necessidade de suporte ventilatório, deglutição e eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Todos os desfechos apresentaram certeza muito baixa. O corpo de evidência foi duplamente rebaixado por risco de viés crítico (ROBINS-I) que exigiu rebaixamento duplo, somado ao ponto de partida observacional do corpo de evidências.

O Quadro A4 sintetiza uma revisão sistemática de Bischof et al. (2021)³⁰, que reuniu três ensaios clínicos não randomizados comparando onasemnogeno a nusinersena. Para sobrevida global, sobrevida livre de eventos e melhora motora aos 18 e 24 meses, apenas a sobrevida livre de eventos alcançou certeza moderada; os demais resultados permaneceram em muito baixa. O principal motivo de rebaixamento foi o alto risco de viés nos estudos incluídos (*downgrade* de um a dois níveis), acrescido de imprecisão, pois os intervalos de confiança eram largos e frequentemente cruzavam o efeito nulo.

Já o Quadro A5, proveniente da revisão sistemática de Ribeiro et al. (2022)³¹, examinou dois ensaios que compararam onasemnogeno ao risdiplam. Tanto para sobrevida livre de eventos e melhora motora quanto para eventos adversos graves, a certeza foi julgada muito baixa. As mesmas razões explicam o rebaixamento: risco de viés elevado nos ensaios e imprecisão marcada pelos amplos intervalos de confiança que inviabilizam conclusões com precisão.

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

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

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

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência				Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão				
Função motora (seguimento: até 18 meses de idade; avaliado com: WHO-MGRS)									
2	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	59/69	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	IMPORTANTE
Função respiratória (seguimento: até 18 meses de idade)									
2	estudos clínicos	muito grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	31/55	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
Eventos adversos graves (seguimento: até 24 meses)									
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	37/84	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Eventos adversos graves relacionados ao tratamento (seguimento: até 24 meses)									

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência					Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	9/84	Eventos adversos mais frequentes: Elevação de aminotransferases (9%), febre (6%), elevação de alanina aminotransferase (3%), elevação de aspartato aminotransferase (3%), gastroenterite (3%), infecção por rinovírus (3%), infecção viral (3%), distúrbio alimentar (3%), hipernatremia (3%), trombocitopenia (3%), teste de coagulação anormal (3%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO
Eventos adversos de interesse especial (seguimento: até 24 meses)										
4	estudos clínicos	muito grave ^a	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	35/84	Eventos adversos mais frequentes: relacionados à hepatotoxicidade (55%); hematológicos (microangiopatia trombótica, trombocitopenia – 36%); cardiovascular (20%) e neurológicos (23%)	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}	CRÍTICO

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

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

Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Avaliação da qualidade da evidência					Nº de participantes	Efeito observado	Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações				
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	5/5	5/5	100% em ambos os grupos	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}
Sobrevida global (seguimento: até 29 meses; avaliado com: proporção de morte)										
1	Estudo observacional	muito grave ^a	NA	não grave	não grave	nenhum	5/5	5/5	100% em ambos os grupos	⊕○○○ Muito baixa ^{ab}

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

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

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

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

Desfechos de eficácia

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

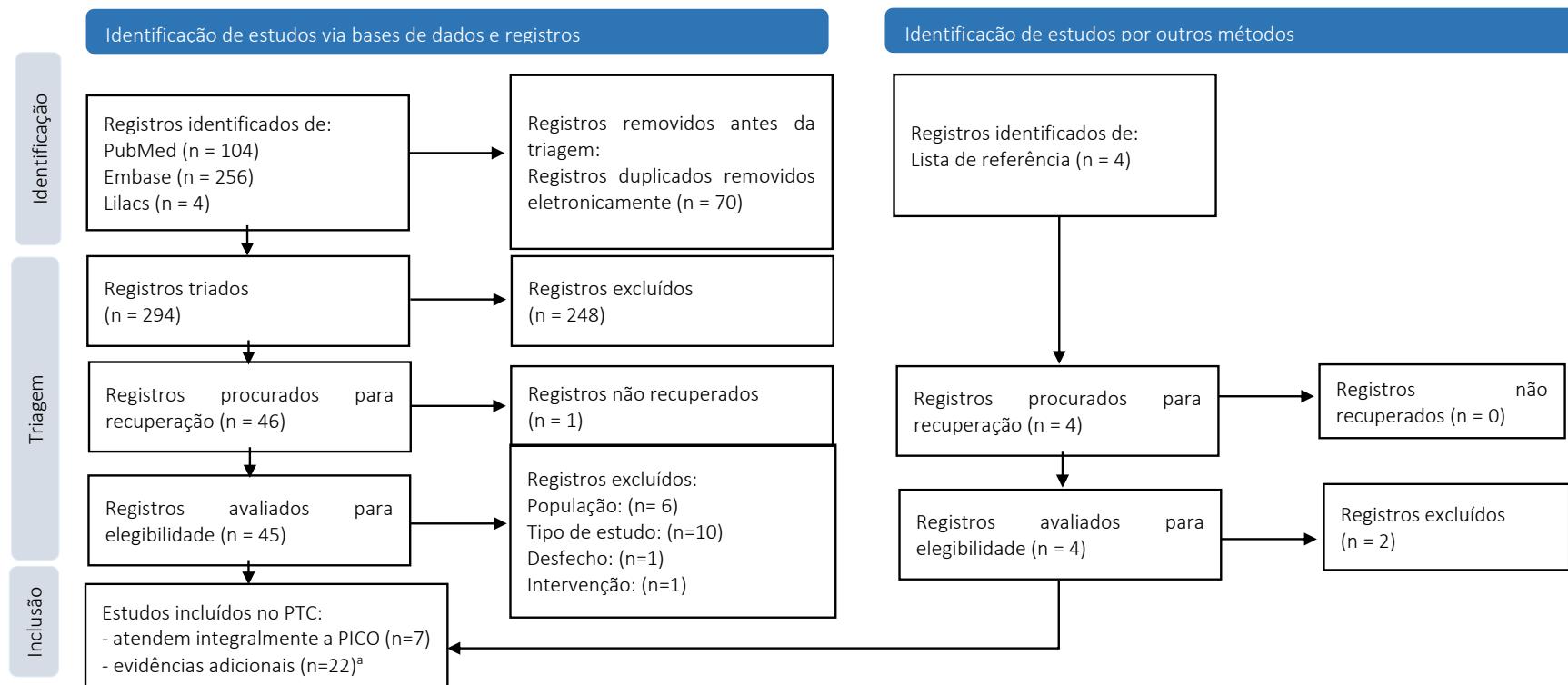


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

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

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

APÊNDICE 4 – Características dos estudos incluídos

Quadro A7. Características dos estudos incluídos.

Estudo/ Acrônimo	Delineamento		Idade na administração de OA	Alternativas/ posologia	Uso prévio de outros medicamentos modificadores da doença	Follow up	Desfechos reportados no estudo	Financiamento
	País	População						
ESTUDOS COM GRUPO COMPARADOR								
Day et al., 2021 – STR1VE US ¹⁷	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	EUA	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=22)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos
Mercuri et al., 2021 – STR1VE EU ¹⁸	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2, incluindo pacientes que necessitavam de suporte ventilatório não invasivo por menos de 12 horas diárias ou de suporte nutricional	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=33)	-	Até 18 meses de idade ou finalização antecipada	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (2 cópias de SMN2) ¹⁹	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré- sintomáticos, com duas cópias do gene SMN2	\leq 6 semanas	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=14)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional, eventos adversos

					de história natural da doença (n=23)			
Strauss et al., 2022 – SPR1NT (3 cópias de <i>SMN2</i>) ²⁰	EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré-sintomáticos, com três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 semanas	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15) Pacientes não tratados de coorte de história natural da doença (n=23)	-	Até 24 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos Novartis Gene Therapies
Ribeiro et al., 2022 ³¹	Comparação indireta pelo método de <i>Simulated Treatment Comparison</i> (STC) entre os estudos STR1VE US e FIREFISH	Países na Europa, América do Norte, América do Sul e Ásia	STR1VE US: Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , FIREFISH: AME tipo I, sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , idade média 163 dias	≤ 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=22) Risdiplam 0,2 mg/kg/dia por via oral (n=58)	-	Até 18 meses de idade	Sobrevida livre de eventos, função motora F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Bischof et al., 2021 ³⁰	Comparação indireta pelo método de <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC) entre os estudos START, STR1VE US e SHINE	Estados Unidos, Canadá, Alemanha, Itália e Japão, entre outros	STRIVE US: Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> . SHINE: AME tipos 1, 2 e 3, com duas cópias de <i>SMN2</i> , com idade ≤ 210 dias	≤ 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=34) Nusinersena 12 mg via intratecal (n=81)	-	24 meses	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora Novartis Gene Therapies
Alves et al., 2024 ²⁹	Observacional retrospectivo	Brasil	Pacientes com AME tipo I	Entre 7 e 24 meses	Grupo intervenção: OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, Nusinersena pré TG em	16 a 29 meses no grupo intervenção e 18	Sobrevida global, função motora, função respiratória, suporte	-

			sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	infusão intravenosa em dose única (n=5)	100% dos pacientes	meses no grupo comparador	nutricional, eventos adversos	
Grupo controle: nusinersena (n=5)								
ESTUDOS SEM GRUPO COMPARADOR								
Shell et al., 2023 ³⁷	Análise post-hoc de EC de braço único, fase 3, aberto, multicêntrico	Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido, EUA	Pacientes com AME pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=29)	-	Até 18 e 24 meses de idade para pacientes com 2 e 3 cópias de <i>SMN2</i> , respectivamente	Função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional Novartis Gene Therapies	
McGrattan et al., 2023 ³⁶	Análise post-hoc de dados agrupados do estudo de fase 1 START e dos estudos de fase 3 STR1VE-US e STR1VE-EU	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE-US e STR1VE-EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=65)	-	Até 20 meses de idade (START) ou 18 meses de idade (STR1VE-US e STR1VE-EU)	Função respiratória, capacidade de deglutição, suporte nutricional Novartis Gene Therapies
Fernandes et al., 2024 ¹⁴	Revisão sistemática e metanálise dos EC START, START LTFU, STR1VE US e STR1VE EU	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica e França	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE US e STR1VE EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=67)	-	12 meses	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, eventos adversos Hospital Alemão Oswaldo Cruz via PROADI SUS
Pascual-Morena et al., 2023 ³⁴	Revisão sistemática e metanálise dos EC START, STR1VE US, STR1VE EU e SPR1NT com 2 copias de <i>SMN2</i>	EUA, Itália, Reino Unido, Bélgica, França, Austrália, Canadá, Japão	Pacientes com AME tipo I, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , pré-sintomáticos e sintomáticos	≤ 6 semanas (SPR1NT) ou ≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE US, STR1VE EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=79)	-	3 e 6 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos Universidad de Castilla-La Mancha and the European Regional Development Fund
Yang et al., 2023 ³⁵	Revisão sistemática e metanálise dos EC START,	EUA, Itália, Reino Unido,	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas	≤ 6 meses (START) ou < 6 meses (STR1VE US, STR1VE EU)	OA 1,1 × 10 ¹⁴ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=67)	-	Superior a 6 meses	Função motora, eventos adversos Guangxi Science and Technology Program Project and

	STR1VE US e STR1VE EU	Bélgica, França	cópias do gene <i>SMN2</i>					the Guangxi Key Subject of Medical and Health Project.
Mendell et al., 2021 – START LTFU³⁸	Estudo observacional de seguimento do EC de fase 1 START	EUA	Pacientes com AME tipo I sintomáticos, com duas cópias do gene <i>SMN2</i> , e que receberam a dose terapêutica do medicamento no estudo de fase 1 START	< 6 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=10)	-	6,2 anos	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença
WeiB et al., 2024²²	Estudo observacional retrospectivo multicêntrico	Alemanha, Áustria e Suíça	Pacientes com AME 5q, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i> , pré- sintomáticos e sintomáticos	< 6 semanas, 6 semanas a 8 meses, 8 meses a 24 meses de idade ^a	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única ^b	Nusinersena e/ou risdiplam ^c	Média de 13,8 meses (intervalo de 0–43 meses)	Função motora, eventos adversos
Mendonça et al., 2024³²	Observacional retrospectivo multicêntrico	Brasil	Pacientes com diagnóstico de AME tipo I, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	Entre 7 e 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=33)	Nusinersena pré TG em 90,9% dos pacientes	Máximo 12 meses	Sobrevida global, Função motora, função respiratória, suporte nutricional, reutilização de outras terapias modificadoras da doença
Ali et al., 2021⁴⁶	Série de casos	Quatar	Pacientes com diagnóstico de AME tipo I ou II, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	\leq 6 meses (n=1); 7 a 24 meses (n=8)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=9)	Nusinersena pré TG em 78% dos pacientes	10 meses	Função motora, eventos adversos

AlNaimi et al., 2023 ⁴⁷	Observacional retrospectivo	Qatar	Pacientes com AME sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=2); 7 a 24 meses (n=9)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=11)	Nusinersena pré TG em 81,8% dos pacientes	Mediana de 23 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, deglutição	-
Barrois et al., 2024 ⁴⁸	Observacional prospectivo	França	Pacientes com AME tipo I e II, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	< 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15)	-	24 meses	Função motora	-
D'Silva et al., 2022 ¹¹	Observacional retrospectivo	Austrália	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=5); 7 a 24 meses (n=16)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=21)	Nusinersena pré TG em 90,4% dos pacientes	Mediana de 15 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença	-
Lavie et al., 2024 ⁴⁹	Observacional retrospectivo multicêntrico	Israel	Pacientes com AME, sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	<24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=25)	Nusinersena pré TG em 32% e Risdiplam em 4% dos pacientes	1 ano	Sobrevida global, função respiratória, suporte nutricional	Tel Aviv University
Matesanz et al., 2021 ³³	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	Entre 7 e 24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=7)	Nusinersena pré TG em 71,4% dos pacientes	Variado, com máximo de 12 meses	Função motora, eventos adversos	-
Stettner et al., 2023 ⁵⁰	Observacional prospectivo multicêntrico	Suíça	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 180 dias (n=6); > 180 dias a < 24 meses (n=3)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=9)	Nusinersena pré TG em 22,2% dos pacientes	Média de 383 dias	Sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-

Waldrop et al., 2020⁴³	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=7); 7 a 24 meses (n=12)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=19)	Nusinersena pré TG em 52,6% dos pacientes	Variado	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-
Waldrop et al., 2024⁴⁴	Observacional retrospectivo	EUA	Pacientes com AME, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=28); 7 a 24 meses (n=16)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=44)	Nusinersena pré TG em 22,7% e Risdiplam em 4,5% dos pacientes	Variado	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos, reutilização de outras terapias modificadoras da doença	PEDSnet Scholars Training Program
Desguerre et al., 2024³⁹	Observacional prospectivo	França	Pacientes com AME tipo I, sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=10); > 6 a < 24 meses (n=19)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=29)	-	12 a 24 meses	Sobrevida global, função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
Goedeker et al., 2024⁴⁰	Observacional retrospectivo	EUA e Austrália	Pacientes com AME, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	≤ 6 meses (n=14); 7 a 24 meses (n=1)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=15)	Nusinersena pré TG em 20% dos pacientes	12 a 34 meses	Reutilização de outras terapias modificadoras da doença	National Center for Advancing Translational Sciences e National Institutes of Health
Gowda et al., 2024⁴¹	Observacional multicêntrico	Reino Unido	Pacientes com AME tipo I, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	< 6 meses (n=33); ≥ 6 a < 24 meses (n=45)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=78)	Informação indisponível	Média de 8,9 meses	Função motora	Novartis Innovative Therapies AG
Tokatly Latzer et al., 2023⁴²	Observacional prospectivo multicêntrico	Israel	Pacientes com AME tipo I ou II, sintomáticos	≤ 6 meses (n=11); > 6 a < 24 meses (n=13)	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=24)	Nusinersena pré TG em 33,3% e Risdiplam em	24 meses	Função motora, função respiratória, suporte nutricional, eventos adversos	-

Servais et al., 2024⁴⁵	Observacional prospectivo multicêntrico	EUA, Japão, Grécia, Israel, Portugal e Rússia	e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	Pacientes com AME tipo I ou II, sintomáticos e pré-sintomáticos, com duas ou três cópias do gene <i>SMN2</i>	<24 meses	OA $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, infusão intravenosa em dose única (n=70)	-	Média de 15,95 meses

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

APÊNDICE 5 – Resultados detalhados dos estudos incluídos

Sobrevida global

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

Nos EC que avaliaram pacientes com AME tipo I, portadores de duas cópias do gene *SMN2*, sintomáticos e que receberam onasemnogeno abeparvoveque antes dos 6 meses de idade (STR1VE US e STR1VE EU), a sobrevida global avaliada até os 18 meses de idade variou entre 95% (STR1VE US) e 97% (STR1VE EU)^{17,18}. No estudo de seguimento de 5 anos do EC START, em indivíduos com AME tipo I, com duas cópias do gene *SMN2*, sintomáticos, sendo que 40% passaram a usar nusinersena após a terapia gênica, a sobrevida global foi de 100%³⁸. No estudo observacional conduzido por Desguerre et al.(2024), a sobrevida global dentre os indivíduos que receberam onasemnogeno abeparvoveque até os 6 meses de idade foi de 90%³⁹. Comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena resultou em HR de 0,35 (IC95% 0,09–1,32; IC99% 0,06–2,01)³⁰.

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

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

Os estudos observacionais brasileiros com pacientes com AME tipo I, portadores de duas a três cópias do gene *SMN2*, relataram taxas de sobrevida global de 100% e 96,9%^{29,32}. No estudo de Alves et al. (2024)²⁹, todos os pacientes haviam recebido nusinersena antes da administração de onasemnogeno abeparvoveque, enquanto Mendonça et al. (2024)³² encontraram 90,9% dos pacientes previamente tratados com nusinersena, e 27,3% mantiveram seu uso após a administração de onasemnogeno abeparvoveque. Estudo conduzido na França, por sua vez, encontrou uma sobrevida global de 94,7% nesse subgrupo de pacientes, dos quais todos eram sintomáticos e sem tratamento prévio com outras terapias modificadoras da doença³⁹.

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

Nos estudos observacionais, a sobrevida global foi de 100% em indivíduos com duas a três cópias do gene *SMN2*, em sua maioria sintomáticos, tanto nos que fizeram uso exclusivamente de onasemnogeno abeparvoveque, assim como nos grupos em que nusinersena foi administrada previamente à terapia gênica em 22% ou 82% dos indivíduos^{47,50}.

Sobrevida global de 92% ao final de um ano de acompanhamento foi observada por Lavie et al. (2024) em indivíduos que receberam nusinersena (32%) ou risdiplam (4%) previamente à terapia gênica⁴⁹.

Sobrevida livre de eventos

- Subgrupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque até 6 meses de idade

A sobrevida livre de eventos foi definida nos estudos STR1VE US, STR1VE EU, START LTFU e SPR1NT como a ausência de óbito ou de ventilação permanente — caracterizada por traqueostomia ou uso de ventilação não invasiva por ≥16 horas diárias, durante ≥14 dias consecutivos, na ausência de doença aguda reversível ou necessidade de ventilação no período perioperatório^{17–20,38}. Nos estudos STR1VE US e STR1VE EU, respectivamente, 91% (IC95% 79–100) e 97% (IC95% 91–100) dos pacientes que receberam onasemnogeno abeparvoveque alcançaram esse desfecho aos 14 meses de idade, em comparação com apenas 26% na coorte de história natural da doença ($p<0,0001$)^{17,18}. No estudo de seguimento START LTFU, 100% atingiram a sobrevida livre de eventos em 5 anos, sendo que 40% utilizaram nusinersena após a terapia gênica³⁸. Já no estudo SPR1NT, que avaliou pacientes pré-sintomáticos que receberam onasemnogeno abeparvoveque até 6 semanas de idade, 100% atingiram a sobrevida livre de eventos tanto aos 14 meses quanto ao final do estudo, que se deu aos 18 meses de idade nos portadores de duas cópias do gene *SMN2*, e aos 24 meses nos portadores de três cópias^{19,20}.

Na comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, observou-se um HR de 0,19 (IC95% 0,07–0,54; IC99%: 0,05–0,74), indicando superioridade estatisticamente significativa de onasemnogeno abeparvoveque em relação à nusinersena³⁰. Por outro lado, a comparação entre risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque resultou em um HR de 0,94 (IC95%: 0,03–4,06), sugerindo ausência de diferença significativa entre as tecnologias avaliadas³¹. Nos estudos clínicos que avaliaram os comparadores nusinersena (estudo SHINE) e risdiplam (estudo FIREFISH), a sobrevida livre de eventos foi definida como a ausência de óbito ou de necessidade de ventilação permanente, nesse caso caracterizada por traqueostomia ou uso de ventilação não invasiva por ≥16 horas diárias, durante > 21 dias consecutivos, na ausência de doença aguda reversível^{92,30,93}.

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

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

Empregando a mesma definição dos ensaios clínicos, o estudo observacional conduzido por Stettner et al. (2023) identificou uma sobrevida livre de eventos em 100% em pacientes analisados, portadores de duas a três cópias do gene *SMN2*, dos quais 22% fizeram uso de nusinersena previamente à terapia gênica⁵⁰.

Função motora

A função motora é avaliada por meio de escalas padronizadas, validadas e adaptadas à faixa etária e ao grau de comprometimento motor da criança. Naquelas com idade inferior a 2 anos, são empregadas a escala *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND), com escore total variando de 0 a 64 pontos, e/ou a *Hammersmith Infant Neurological Examination – Seção 2* (HINE-2), cujo escore total varia de 0 a 26 pontos^{94,95,96}. Essas escalas permitem a avaliação de movimentos motores mais simples. Em pacientes com mais de 2 anos de idade, a função motora é avaliada por meio da *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE), que compreende 66 pontos no total e é adequada para mensurar habilidades motoras grossas^{97,98}.

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

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

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

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

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

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

A aquisição de marcos motores amplos foi avaliada conforme os critérios do *WHO Multicentre Growth Reference Study Group* (WHO MGRS), Bayley III (*Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition*) e HINE-2^{99, 94, 51}.

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

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

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

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

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

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

Função respiratória

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

Quadro A10. Avaliação da necessidade de suporte ventilatório.

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

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

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

Deglutição

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

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

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

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

Reutilização de outras terapias modificadoras da doença

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

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

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

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

Eventos adversos

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

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

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

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

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

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

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

APÊNDICE 6 – Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

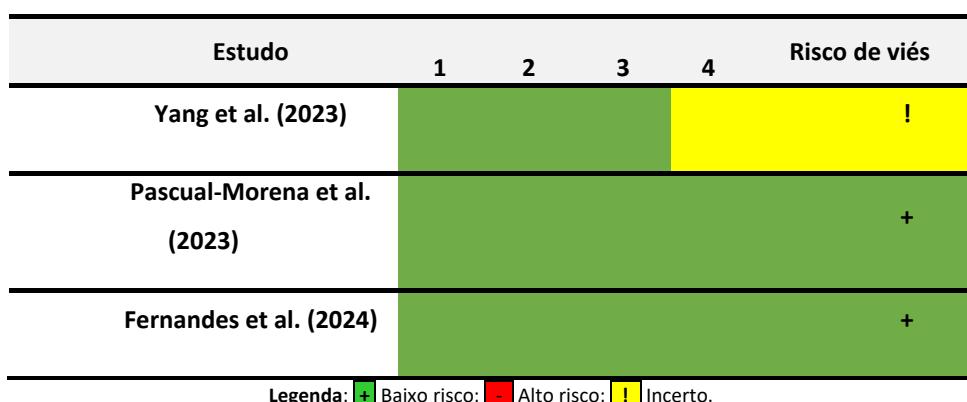
A avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos e do estudo observacional com comparador é apresentada na Figura A2. Os quatro EC analisados — START LTFU, SPR1NT, STR1VE-EU e STR1VE-US — apresentam risco de viés global classificado como crítico segundo o ROBINS-I. Os estudos apresentam algumas fragilidades estruturais que, em conjunto, comprometem severamente a validade causal de suas estimativas de efeito: não há ajuste estatístico para confundimento, critérios de elegibilidade podem ter selecionado crianças de melhor prognóstico, desvios pós-intervenção não controlados, pois as doses e duração de prednisolona variaram entre indivíduos e centros, sem análise de impacto nos desfechos, ausência de cegamento dos investigadores e pais, análises exploratórias pós-hoc com inclusão de *endpoints* adicionais não especificados no protocolo original. No estudo observacional de Alves et al. (2024)²⁹, um dos grupos (nusinersena seguida de onasemnogeno) era muito mais jovem no momento do primeiro tratamento (7 meses *versus* 53 meses), incluía uma criança pré-sintomática e apresentava menores necessidades de suporte respiratório e nutricional em comparação com o braço que permaneceu apenas com nusinersena; nenhuma regressão, ponderação ou pareamento foi realizada para neutralizar disparidades prognósticas, deixando o efeito observado suscetível à confusão. Além disso, apenas 10/18 crianças elegíveis foram analisadas porque se exigiu pelo menos 18 meses de seguimento; e essa exclusão introduz viés de seleção e pode ter removido justamente os pacientes que poderiam ter evoluído pior.



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

A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas é apresentada na Figura A3. O estudo de Yang et al. (2023)³⁵ apresentou risco de viés incerto devido a limitações no domínio 4, referentes à falta de testes de robustez e viés de publicação (não apresentaram *funnel plot*, teste de Egger ou análises de sensibilidade).

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



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

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

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

Dentre os estudos avaliados, 12/16 foram classificados como de baixo risco de viés. Entretanto, quatro estudos apresentaram limitações, sendo classificados com moderado e alto risco de viés. O estudo de Barrois et al. (2024)⁴⁸ incluiu 25 lactentes tratados, mas apenas 15 foram analisados aos 24 meses; um óbito precoce e nove perdas de seguimento reduziram a coorte efetiva, o que infringe o critério de completude, gerando possibilidade de viés. O estudo de Mendonça et al. (2024)³² também infringe o princípio de inclusão consecutiva e de completude da série, sendo que o prontuário identificou 49 crianças tratadas, mas oito (17%) foram excluídas por dados incompletos, reduzindo a amostra final para

41. O estudo de Waldrop et al. (2024)⁴⁴ excluiu três crianças que haviam recebido a terapia gênica porque possuíam menos de seis meses de acompanhamento no momento do corte dos dados. A inclusão condicionada ao tempo de follow-up pode comprometer a fidedignidade da estimativa de segurança e eficácia a curto prazo. O estudo de Desguerre et al. (2024)³⁹ analisou apenas 29 de 41 bebês inicialmente tratados; doze foram afastados por não terem atingido 12 meses de seguimento e dois óbitos muito precoces ficaram fora da análise de eficácia. A ausência de inclusão consecutiva e a perda de casos mais graves também podem introduzir vieses.

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

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

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

APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Tabela A1. Custos incluídos nas análises econômicas

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

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

Fonte: elaboração própria.

Tabela A2. Cálculo das doses e custos do risdiplam.

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

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

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

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

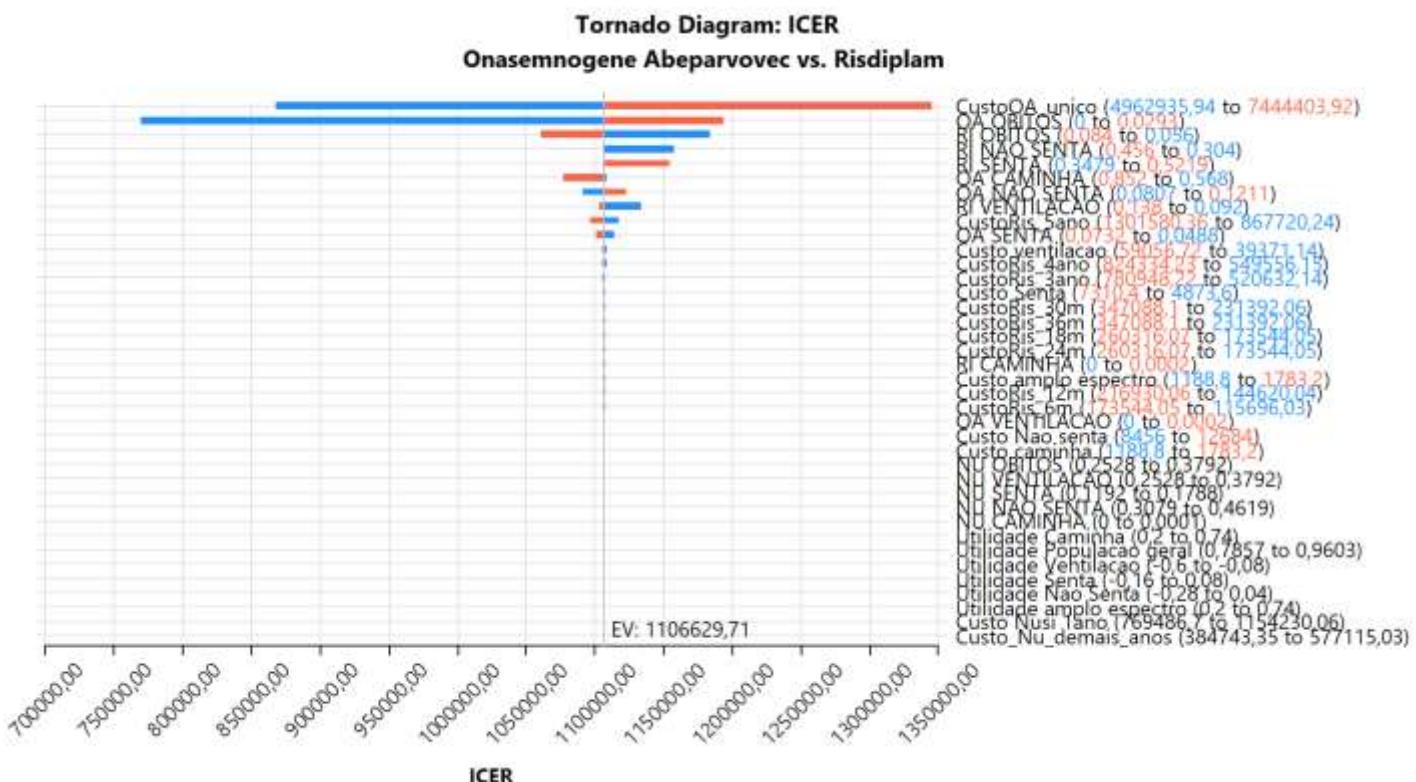


Figura A4 - Análise determinística, representada através do gráfico de tornado, comparando fatores que mais influenciam no resultado do ICER, ao se contrapor onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena (quando tratados entre 0-6meses).

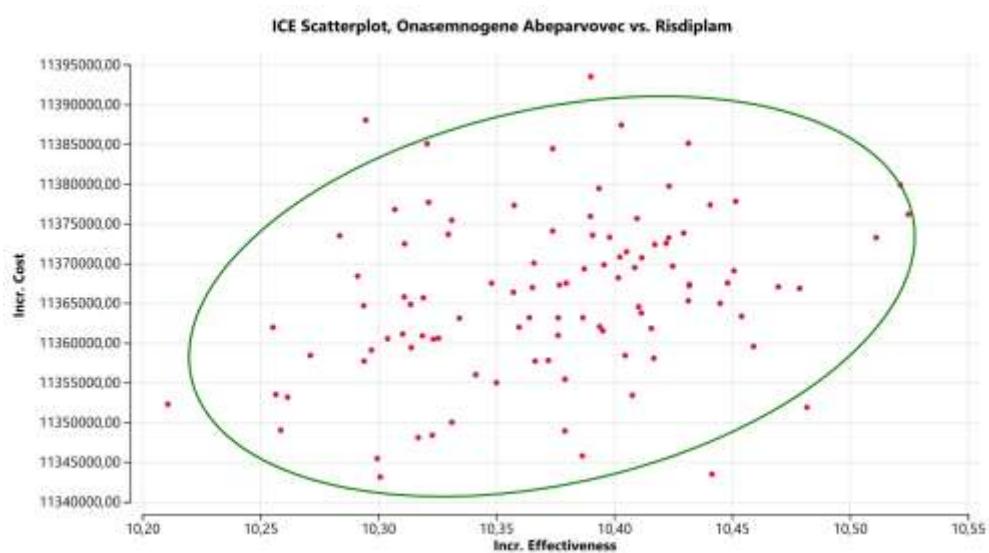


Figura A5- Análise probabilística: onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam (quando tratados entre 0-6 meses).

Tornado Diagram: Net Monetary Benefits Onasemnogene Abeparvovec

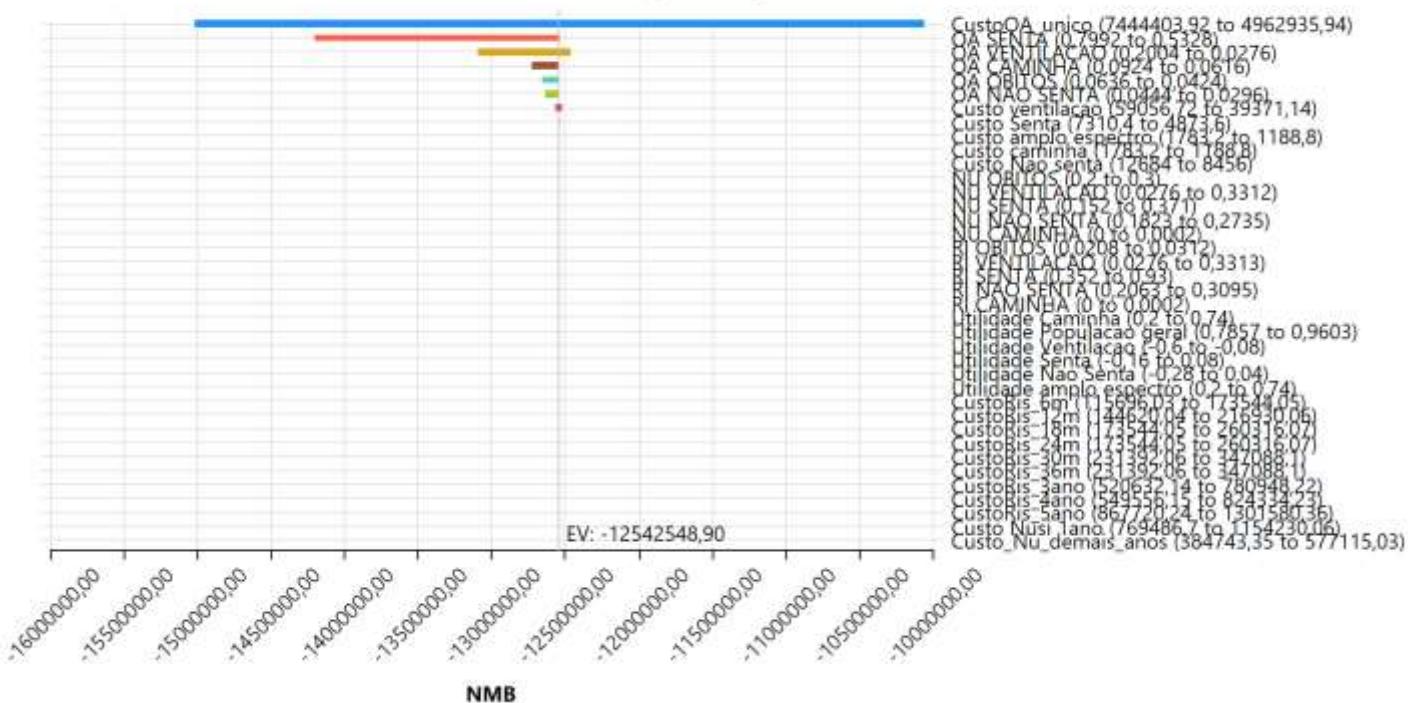


Figura A6- Análise determinística, representada através do gráfico de tornado, comparando fatores que mais influenciam no NMB do onasemnogeno abeparvoveque (tratados entre 6 meses-2 anos).

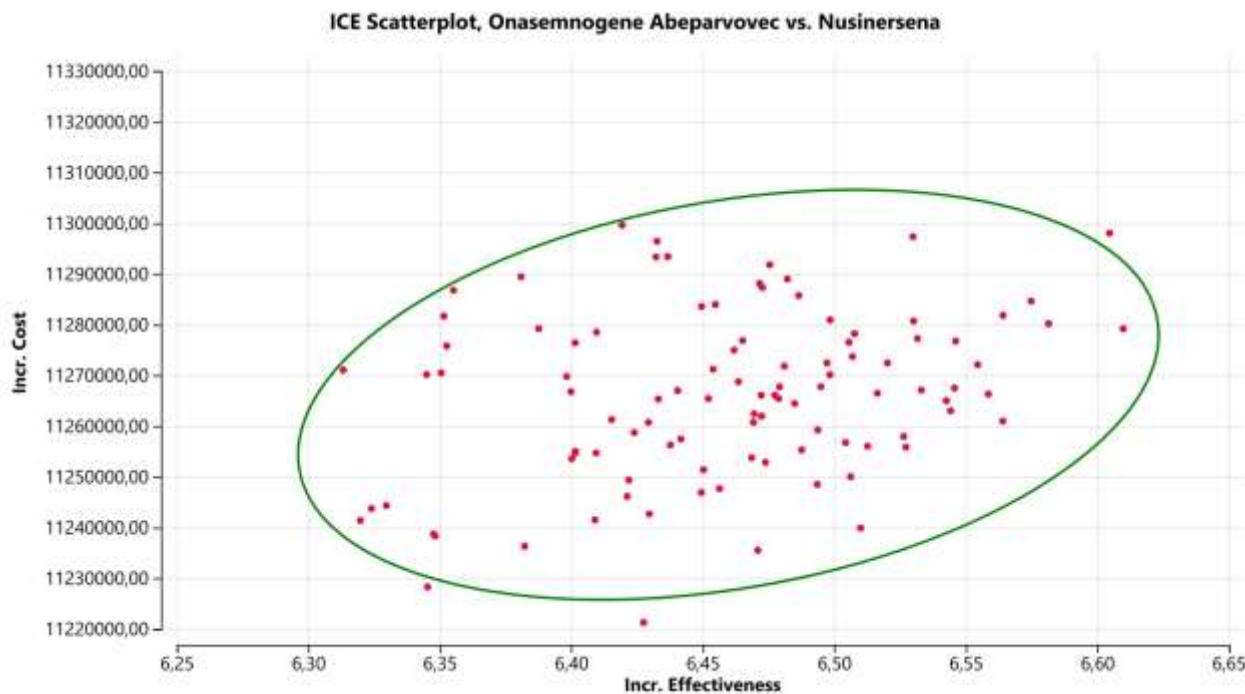


Figura A7- Análise probabilística: onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena (tratados entre 6 meses-2 anos).

ICE Scatterplot, Onasemnogene Abeparvovec vs. Risdiplam

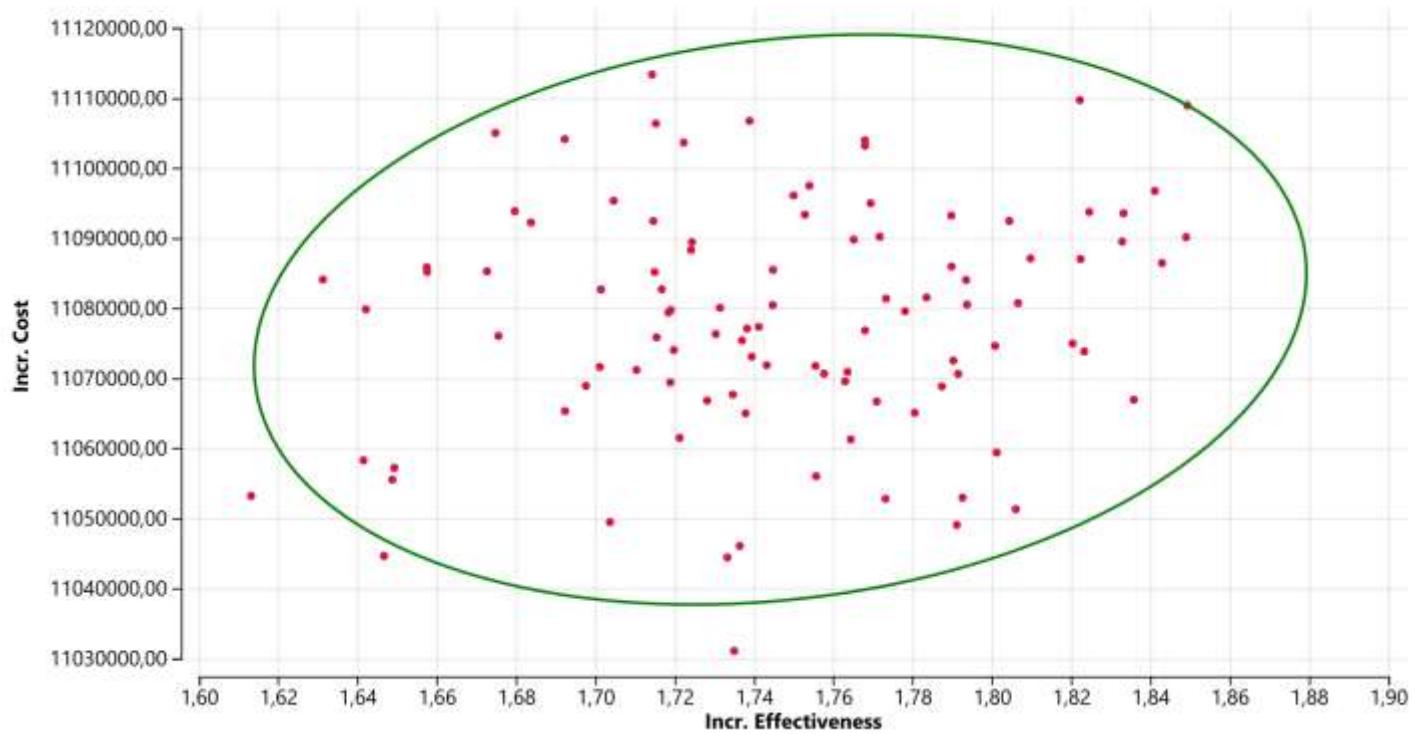


Figura A8- Análise probabilística: onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam (tratados entre 6 meses-2 anos).

APÊNDICE 9 – Dados da SABEIS

MÉTODO

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

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

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

RESULTADOS

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

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

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Todas as idades						

Nusinersena	15	149	195	354	453	424
Risdiplam	0	0	0	0	117	400
Até 2 anos						
Nusinersena	13	106	144	155	168	120
Risdiplam	0	0	0	0	24	102

Fonte: Sabeis, 2025

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

Análises adicionais

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

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

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

Fonte: Sabeis, 2025

APÊNDICE 10 - Patentes

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

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

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

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

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

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

Referências

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

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

APÊNDICE 11 –Dados do Modelo de Análise econômica executado

O modelo de Markov elaborado teve 3 braços, cada um deles com os tratamentos específicos fornecidos para a AME: nusinersena, risdiplam e terapia gênica. A estrutura de análise foi reproduzida para cada um dos braços, modificando-se apenas os valores imputados (ex. probabilidades, custos). A figura 8 A abaixo mostra um detalhe do braço tratado com terapia gênica. Mas todos os demais seguiram a mesma estrutura geral.

Para cada um dos braços os custos envolveram: uso dos medicamentos e custos com cuidados de cada um dos estados (como já mencionado no texto, conforme Etges et al, 2021).

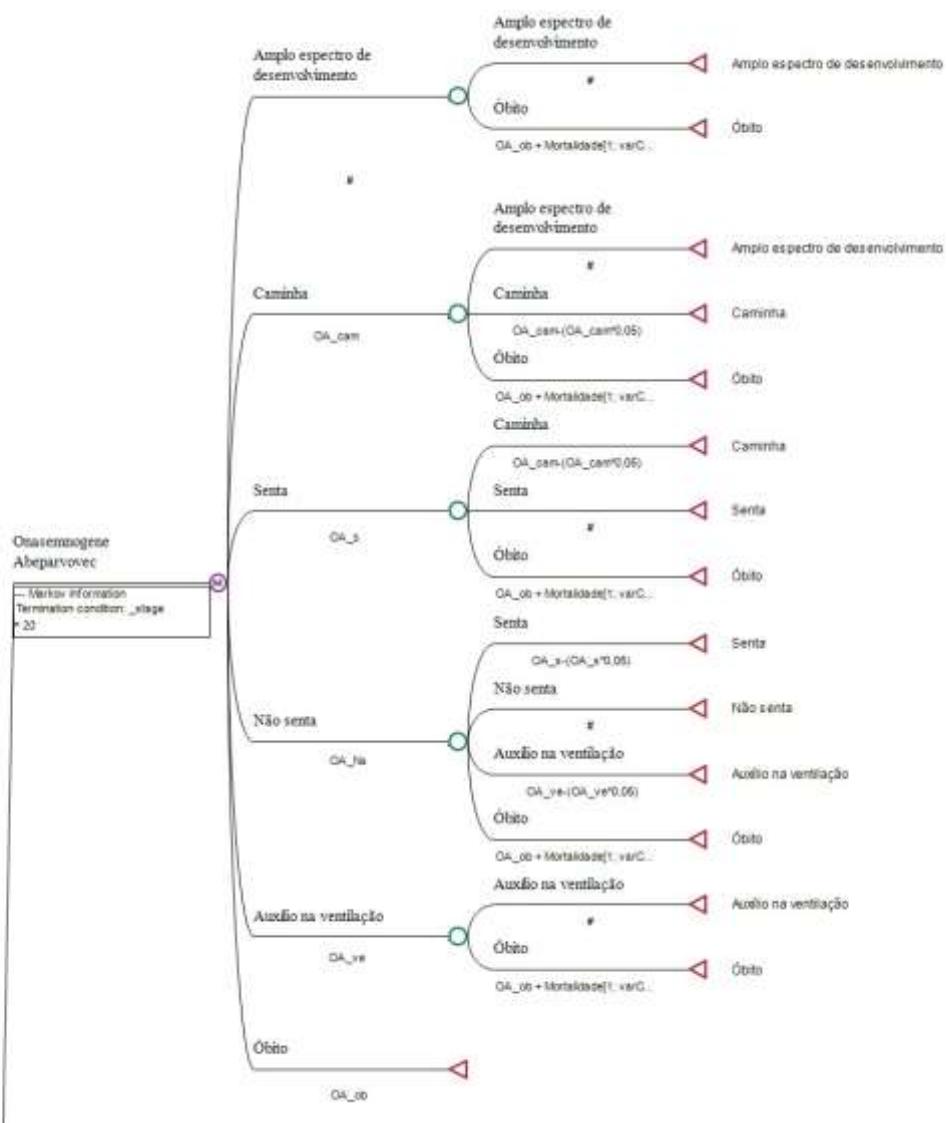


Figura A8. Desenho do modelo de Markov construído, detalhe do braço tratado com onasemnogene abeparvovec (todos os braços seguiram estrutura similar).

APÊNDICE 12-Novos dados da SABEIS (encaminhados ao NATS após relatório ter seguido para CP)

Novos dados da SABEIS (outubro 2025)

MÉTODO

Este estudo utilizou dados administrativos nacionais de dispensação extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de dezembro de 2019 a junho de 2025. As análises foram conduzidas entre agosto e setembro de 2025.

A Sala Aberta de Situação em Saúde (Sabeis) é uma plataforma derivada dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SIA/SUS), integrando todos os seus subsistemas com o objetivo de fornecer informações individualizadas e anonimizadas sobre os procedimentos registrados por meio da Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC).

Foram incluídos na análise todos os usuários com registro de retirada de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), conforme grupo 06 do SIGTAP, associados à Classificação Internacional de Doenças (CID-10) compatível com atrofia muscular espinhal (AME), códigos G12.0 e G12.1.

Os pacientes foram avaliados conforme o CID informado nas APACs vinculadas aos seguintes procedimentos:

- 06.04.79.001-5 – *Nusinersen 2,4 mg/mL solução injetável (frasco-ampola de 5 mL)*
- 06.04.79.002-3 – *Risdiplam 0,75 mg/mL pó para solução oral (frasco de 80 mL)*

Foram excluídos os registros que não apresentavam identificação criptografada do usuário ou não possuíam quantidade aprovada na APAC.

As análises descritivas contemplaram as características gerais dos pacientes segundo o CID e o procedimento, bem como a quantidade de medicamentos dispensada, os preços de aquisição registrados nas compras do Departamento de Logística do Ministério da Saúde e o impacto orçamentário observado no período de estudo.

RESULTADOS

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

MEDICAMENTO	CID	TIPO CLÍNICO	INÍCIO DA DISPENSAÇÃO
Nusinersena	G120	AME tipo I	Dezembro/2019
Nusinersena	G121	AME tipo II	Maio/2022
Risdiplam	G120	AME tipo I	Julho/2023
Risdiplam	G121	AME tipo II	Agosto/2023

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

Tabela 1. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025.

ANO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Número de usuários	15	138	186	327	528	798	724
Número de usuários até 2 anos	12	99	135	141	168	205	159

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

Tabela 2. Número de usuários em tratamento com medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Todas as idades							
Nusinersena	14	138	186	327	421	408	282
Risdiplam	0	0	0	0	107	390	442
Até 2 anos							
Nusinersena	12	99	135	141	145	109	58
Risdiplam	0	0	0	0	23	96	101

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

Tabela 3. Quantidade dispensada de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para atrofia muscular espinhal (AME), por ano e medicamento, no Sistema Único de Saúde, entre 2019 e 2025.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Todas as idades							
Nusinersena	31	518	602	979	1.270	1.165	510
Risdiplam	0	0	0	0	691	6.614	5.116
Até 2 anos							
Nusinersena	29	351	413	455	477	344	133
Risdiplam	0	0	0	0	66	568	477

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

ANÁLISES ESTRATIFICADAS PELO CID-10 - SUBTIPO

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.

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

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nusinersena	31	518	602	658	707	594	236
Risdiplam	0	0	0	0	172	1.777	1.456

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

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

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	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.

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

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Nusinersena	0	0	0	321	563	571	236
Risdiplam	0	0	0	0	519	4.837	3.660

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

Tabela 8. População estimada e observada em tratamento com Nusinersena por ano. AME tipo I – CID G12.0

Ano	Observado	Estimado — Cenário 1	Diferença 1	Estimado — Cenário 3	Diferença 3
Ano 1	132	223	-91	367	-235
Ano 2	183	335	-152	497	-314
Ano 3	216	478	-262	658	-442
Ano 4	251	614	-363	810	-559
Ano 5	218	742	-524	953	-735

Tabela 9. População estimada e observada em tratamento com Nusinersena por ano. AME tipo II – CID G12.1

Ano	Estimado	Observado	Diferença
Ano 1	326	96	-230
Ano 2	405	190	-215
Ano 3	482	205	-277

Tabela 10. População estimada e observada em tratamento com Risdiplam por CID e ano.

CID	Ano	Estimado	Observado	Diferença
G120	Ano 1	33	89	56
G120	Ano 2	76	181	105
G121	Ano 1	18	163	145
G121	Ano 2	47	303	256

População estimada (risdiplam). Derivada dos Relatórios de Recomendação nº 709/2022 (Tabelas 16 e 18) e nº 710/2022 (Tabelas 17 e 19). Para as coortes de **incidência** e de **prevalência nova**, aplicou-se participação de mercado do risdiplam de **20% no Ano 1 e 26,3% no Ano 2**.

Tabela 11. Evolução do Preço Unitário do Nusinersen 2,4 mg/mL (Solução Injetável)

Data	Preço Unitário (R\$)
10/10/2019	159.000,00
16/03/2021	160.000,00
19/09/2022	160.000,00
23/06/2023	160.000,00
23/10/2023	160.000,00
02/09/2024	160.000,00

Tabela 12. Evolução do Preço Unitário do Risdiplam 0,75 mg/mL (Pó para Solução Oral)

Data	Preço Unitário (R\$)
24/11/2022	21.370,00
28/07/2023	21.370,00
31/10/2023	21.370,00
18/04/2024	21.370,00
17/05/2024	21.070,82
17/01/2025	21.070,82
01/04/2025	21.070,82

Tabela 13. Impacto orçamentário de nusinersena para o tratamento da AME tipo I (G12.0) – em milhões de reais. Estimado – Cenário 1.

Ano	Estimado	Observado	Δ (Obs – Est)
Ano 1	122,7	80,3	-42,4
Ano 2	173,1	94,7	-78,4
Ano 3	244,1	101,8	-142,3
Ano 4	303,3	116,2	-187,2
Ano 5	359,3	98,2	-261,0
Total	1.202,50	491,2	-711,3

(Δ = Observado – Estimado; valores em R\$ milhões).

Tabela 14. Impacto orçamentário de nusinersena para o tratamento da AME tipo I (G12.0) – em milhões de reais. Estimado – Cenário 3.

Ano	Estimado	Observado	Δ (Obs – Est)
Ano 1	217,1	80,3	-136,8
Ano 2	249,6	94,7	-154,9
Ano 3	328	101,8	-226,2
Ano 4	394,3	116,2	-278,1
Ano 5	456,8	98,2	-358,6
Total	1.645,80	491,2	-1.154,6

(Δ = Observado – Estimado; valores em R\$ milhões).

Tabela 15. Impacto orçamentário de nusinersena para o tratamento da AME tipo II (G12.1) – em milhões de reais. Estimado – Cenário 3.

Ano	Estimado	Observado	Δ (Obs – Est)
Ano 1	311,2	79,0	-232,2
Ano 2	170,5	94,7	-75,8
Ano 3	215,2	85,8	-129,4

Total	696,9	259,5	-437,4
(Δ = Observado – Estimado; valores em R\$ milhões).			

Atenção: O cenário estimado corresponde ao apresentado na Tabela 19 do Relatório de Recomendação 709/2022 – Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção (Cenário 2 da tabela 18). Neste cenário também há um percentual de pacientes em tratamento de suporte exclusiva, o que limita as comparações realizadas.

Tabela 16. Impacto orçamentário de risdiplam para o tratamento da AME tipo I (G12.0) e tipo II (G12.1) – em milhões de reais.

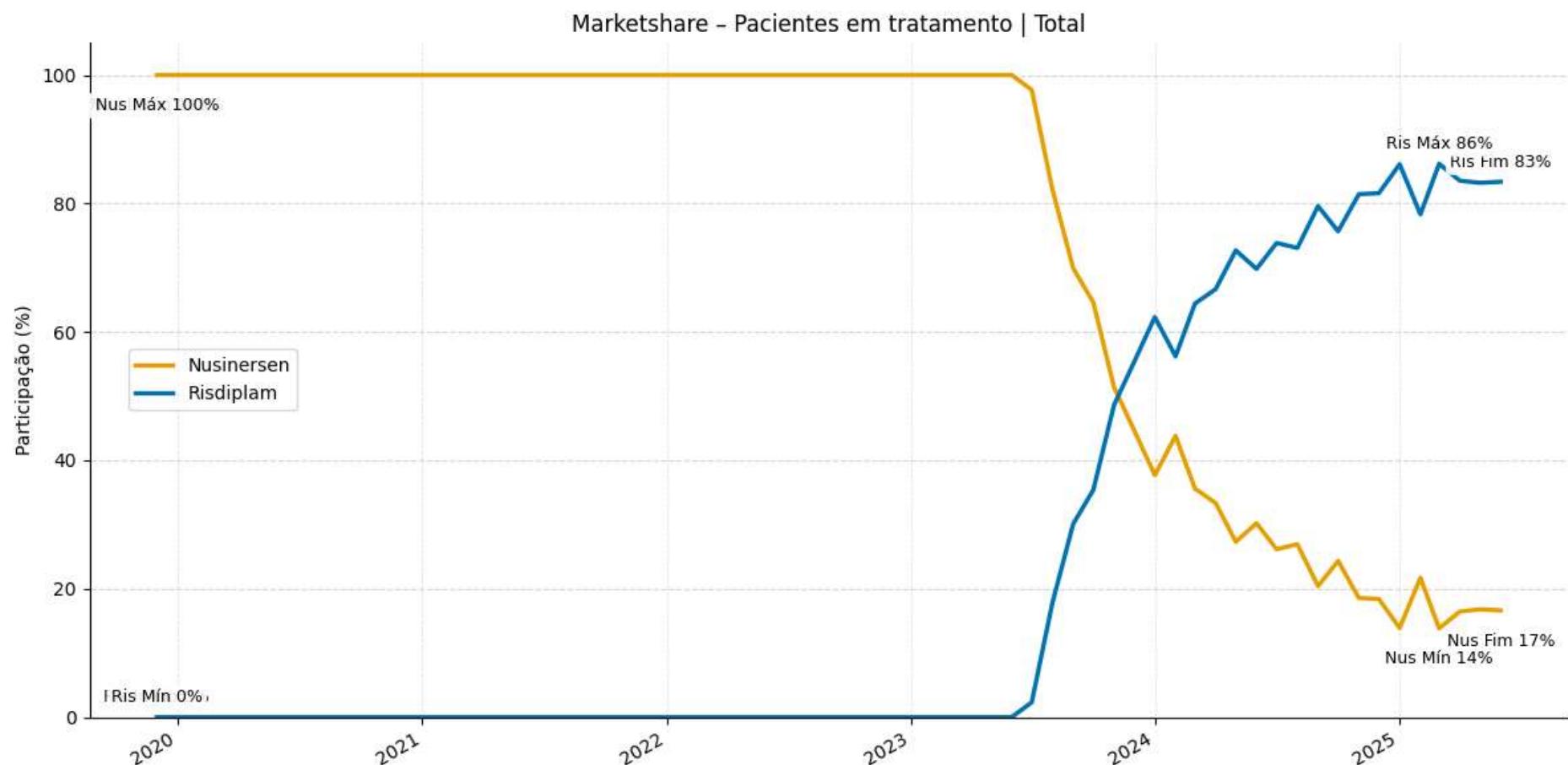
Ano / Grupo	Estimado	Observado	Δ (Obs – Est)
G12.0 – AME I			
Ano 1	98,8	120,5	21,7
Ano 2	137,1	137,8	0,7
Total	235,9	258,3	22,4
G12.1 – AME II			
Ano 1	78,0	140,0	62,0
Ano 2	121,3	230,6	109,3
Total	199,3	370,6	171,3

(Δ = Observado – Estimado; valores em R\$ milhões).

Atenção: O cenário estimado corresponde ao apresentado na Tabela 22 do Relatório de Recomendação 710/2022 – Impacto orçamentário com o comparador e a intervenção (Cenário 2 da tabela 20). Neste cenário também há um percentual de pacientes em tratamento de suporte exclusiva, o que limita as comparações realizadas. Nesse cenário estão computados os gastos com nusinersena, risdiplam e tratamento de suporte exclusivo.

O cenário observado corresponde ao impacto orçamentário observado com nusinersena + risdiplam entre 07/2023 e 06/2025.

Figura 1. Participação de Mercado de nusinersena e risdiplam para ambos os CID-10 (2020–2025).



Legenda: Nus: nusinersena; Ris: risdiplam; Máx: máximo; Min: mínimo.

APÊNDICE 13 – AIO com base nos novos dados da SABEIS (enviados após relatório ser encaminhado à CP)

A pedido da CONITEC foram feitos novos cálculos de AIO com base em dados da SABEIS disponibilizados ao NATS em outubro de 2025 (ver **Apêndice 12**)

Utilizando os mesmos princípios e pressupostos descritos no item 8 do relatório “Avaliação de Impacto Orçamentário”, construiu-se uma nova análise de impacto orçamentário, alterando-se apenas a população utilizada.

Assim, a população considerada para a AIO envolveu casos novos de AME e casos já em uso de outros tratamentos primários para AME, com idade inferior a 2 anos.

Em relação aos casos novos (casos incidentes), mantiveram-se as estimativas com base em novos utilizaram-se dados do estudo de Verhaart et al., 2017², assumindo-se uma incidência de AME de 10:100.000 nascidos vivos.

Para definir o número de casos em uso das demais tecnologias primárias (considerados aqui como os casos prevalentes) e a faixa etária destes foram utilizadas as novas estimativas vindas da SABEIS, que se encontram no **Apêndice 12**, em relação aos pacientes classificados como AME do tipo I e do tipo II em uso dos medicamentos nusinersena e risdiplam, apresentados na Tabela A4, a seguir abaixo, e dão uma ideia da demanda aferida de casos prevalentes, incluindo as faixas etárias atendidas.

Utilizando-se o número de casos em uso de nusinersena e risdiplam no ano de 2025 (Tabela A4) e comparando cada um destes com o número de casos no ano anterior (2024), observa-se uma redução percentual de indivíduos em uso de nusinersena (redução de cerca de 47%) e aumento de risdiplam (de aproximadamente 5%).

Para obter estes números calculou-se a percentagem de alteração do número de pacientes (indicada no parágrafo anterior) em tratamento com cada um dos dois medicamentos mencionados (optou-se apenas pelos dados entre os anos imediatamente anteriores devido à grande variabilidade entre o intervalo de 2019 a 2025), porém como no caso do nusinersena, o que se vê é uma tendência de redução no número de usuários desde 2023 (quando houve a introdução do risdiplam). Não está claro se isso ocorre por óbito, troca de medicamento ou mesmo abandono de tratamento. Devido às dificuldades de definir este aspecto arbitrariamente decidiu-se usar o mesmo número de casos novos encontrados para o risdiplam, todavia, essa abordagem traz consigo limitações.

Considerou-se então uma manutenção da tendência desta curva em 2026 e tendo com base no ano de 2025, os números de casos novos em uso de nusinersena e risdiplam em 2026 (portanto com menos de 2 anos, aplicando-se as taxas de modificação daria um total de um total de 19 casos) seria de cerca de 10 em cada grupo, e ao acrescentar cerca de 20% de erro, o número subiria para 12 em cada grupo, a partir do pressuposto de que todos estes preencheriam os critérios gênicos do grupo avaliado neste relatório (mutações bialélicas em *SMN1* e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em *SMN1* e até 3 cópias do gene *SMN2*)

Como os dados da SABEIS dizem respeito aos casos em uso de outra tecnologia, que teriam entre 6 meses e 2 anos, no ano da introdução da terapia gênica para a faixa etária de 6m a 2a, utilizou-se este número como aquele que traduziria no primeiro ano de introdução da tecnologia, terapia gênica, aquela população passível de tratamento ou população de interesse.

Tabela A3. Estimativa de casos novos da população elegível para Onasemnogeno abeparvoveque.

Dados	2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Nascidos Vivos	2.386.874	2.346.516	2.310.023	2.277.579	2.248.982	IBGE ⁶³
Nascimentos com AME	238	235	232	228	225	Verhaart et al., 2017 ²
Nascimentos com AME com anticorpos para o vetor*	12	12	12	11	11	Strauss et al, 2022 ²⁰
Nascidos com AME passíveis de receber a Terapia gênica	226	223	220	217	214	-----

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

Tabela A4. Dados da SABEIS (disponibilizados em outubro de 2025) sobre pacientes com AME dos tipos I e II, em uso de nusinersena e risdiplam.

MEDICAMENTO	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Todas as idades							
Nusinersena	14	138	186	327	421	408	282
Risdiplam	0	0	0	0	107	390	442
Até 2 anos							
Nusinersena	12	99	135	141	145	109	58
Risdiplam	0	0	0	0	23	96	101

Fonte: SABEIS, 2025.

Seguindo o utilizado nos cálculos da AIO já publicada, num cenário conservador inicia-se com 10% de terapia gênica no 1º ano, seguindo com aumentos de 10% a cada ano. A percentagem de uso das demais tecnologias já aprovadas para a faixa etária (nusinersena e risdiplam) inicia-se com 90%, dividida igualmente em ambas as tecnologias, decrescendo anualmente em 10%, mas mantendo a proporção igual entre as duas tecnologias. Projetou-se também um cenário pragmático no qual o início se dá com 20% de terapia gênica, com aumentos anuais de 10%. A percentagem de uso das demais tecnologias já aprovadas para a faixa etária (nusinersena e risdiplam) inicia em 80%, mantendo os princípios de proporção igual entre as tecnologias e redução anual de 10%, distribuída igualmente entre ambas.

Como explicado, o número de pacientes que receberão a terapia gênica se alteraria apenas no 1º ano. Porém ao se iniciar com um número diferente de pacientes já em uso de outros tratamentos, ao longo dos 5 anos, ocorre também mudança na parcela daqueles que permanecerão em uso destes do 1º ao 5º ano.

Considerou-se como na AIO original que não haveria mortes, eventos adversos, perdas ou trocas de tratamento ao longo do tempo de avaliação de 5 anos. Também foram computados apenas os gastos diretos com o uso dos tratamentos, não tendo sido avaliado o custo dos cuidados e consultas médicas de acordo com o 'estado' de cada um dos pacientes acompanhados ao longo do período de interesse de 5 anos.

A distribuição populacional por cenário atual e propostos se encontram na Tabela A5. Em relação aos resultados da AIO, estas estão na Tabela A6. Ao alterar a população envolvida, mantendo-se todos os demais parâmetros, os gastos totais em 5 anos no cenário atual, conservador e pragmático foram, respectivamente: R\$ 894.237.586,29; R\$ 1.723.854.704,36 e R\$ 1.964.576.591,79. Já a avaliação de impacto orçamentário indicou um impacto ao longo de 5 anos, no cenário conservador, de R\$ 829.617.118,07. Por sua vez, no cenário pragmático este valor foi de R\$ 1.070.339.005,50.

Ou seja, o impacto orçamentário final, foi maior nos dois cenários, porque os dados novos indicaram uma redução importante nos casos que adentram todas as 3 formas de tratamento no primeiro ano de seguimento e, portanto, daqueles tratados ao longo de 5 anos. Por isso, ainda que o IO seja maior, o gasto com a terapia gênica isoladamente, com qualquer das demais terapias e o gasto total em cada um dos cenários foi menor, do que nas projeções anteriores devido à redução do número total de pacientes, e se manterá em acompanhamento e uso destes ao longo do período de 5 anos avaliado.

Tabela A5. Números de pacientes por tratamento nos cenários: atual, conservador e pragmático ao longo dos 5 anos de interesse.

Dados		2026	2027	2028	2029	2030	Referência
Atual							
Casos projetados em uso de outra tecnologia mas na faixa etária para receber TG entre >6m e 2anos (conforme SABEIS)	Nusinersena*	12	12	12	12	12	Dados da SABEIS (Apêndice 12)
	Risdiplam*	12	12	12	12	12	
Casos novos (advindos dos nascidos no ano anterior, não contemplados com TG)	Nusinersena**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ²
	Risdiplam**	0	67	67+66	67+66+65	67+66+65+64	
Alternativo 1 - Conservador							
Market Share da terapia gênica[#]		10%	20%	30%	40%	50%	-----
Onasemnogeno abeparvoveque (número de casos advindos dos que usavam no ano anterior nusinersena ou risdiplam)			0	0	0	0	-----
Número de casos advindos dos nascidos no ano anterior e não receberam TG entre 0-6meses Passam ser elegíveis para TG na faixa de 6m a 2 anos ou a outras terapias	Onasemnogeno abeparvoveque	2	27	40	52	64	IBGE ⁶³ ; Verhaart et al., 2017 ² ; Dados da SABEIS (Apêndice 9)
	Nusinersena	11	11+55	11+55+46	11+55+46+39	11+55+46+39+32	
	Risdiplam	11	11+54	11+54+46	11+54+46+39	11+54+46+39+32	
Alternativo 2 – Pragmático							

Market Share da terapia gênica	20%	30%	40%	50%	60%	-----
Onasemnogênio abeparvoveque Casos prevalentes vindos dos que usavam no ano anterior nusinersena ou risdiplam	0	0	0	0	0	-----
Número de casos advindos dos nascidos no ano anterior e não receberam TG entre 0-6 meses Passam ser elegíveis para TG na faixa de 6m a 2 anos ou a outras terapias	Onasemnogênio abeparvoveque	4	40	54	65	77
	Nusinersena	10	10+47	10+47+40	10+47+40+32	10+47+40+32+25
	Risdiplam	10	10+47	10+47+40	10+47+40+33	10+47+40+33+26

IBGE⁶³; Verhaart et al., 2017²;
Dados da SABEIS (Apêndice 9)

Tabela A6. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos com alteração da população alvo no 1º ano (SABEIS)

Cenário Atual considerando apenas uso de nusinersena e risdiplam na faixa de >6m e ≤2 anos						
	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual (com casos prevalentes)						
Nusinersena*	R\$ 5.771.150,28	R\$ 70.215.661,74	R\$ 101.476.059,09	R\$ 132.255.527,25	R\$ 162.554.066,22	R\$ 472.272.464,58
Risdiplam*	R\$ 6.421.129,78	R\$ 35.489.757,82	R\$ 102.882.696,46	R\$ 116.404.670,20	R\$ 160.766.867,47	R\$ 421.965.121,71
Total	R\$ 12.192.280,06	R\$ 105.705.419,56	R\$ 204.358.755,55	R\$ 248.660.197,45	R\$ 323.320.933,69	R\$ 894.237.586,29
Cenário alternativo - conservador (inicia com 10%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 11.928.711,98	R\$ 161.037.611,73	R\$ 238.574.239,60	R\$ 310.146.511,48	R\$ 381.718.783,36	R\$ 1.103.405.858,15
Nusinersena*	R\$ 5.290.221,09	R\$ 58.192.431,99	R\$ 75.986.812,02	R\$ 91.376.546,10	R\$ 103.399.775,85	R\$ 334.245.787,05
Risdiplam*	R\$ 5.886.035,63	R\$ 29.314.482,11	R\$ 57.081.529,79	R\$ 84.559.337,39	R\$ 109.361.674,25	R\$ 286.203.059,16
Total	R\$ 23.104.968,70	R\$ 248.544.525,83	R\$ 371.642.581,41	R\$ 486.082.394,97	R\$ 594.480.233,46	R\$ 1.723.854.704,36
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 10.912.688,64	R\$ 142.839.106,27	R\$ 167.283.825,86	R\$ 237.422.197,52	R\$ 271.159.299,77	R\$ 829.617.118,07
Cenário alternativo - pragmático (inicia com 20%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 5.350.941,48	R\$ 25.742.367,12	R\$ 49.893.913,80	R\$ 73.394.670,30	R\$ 94.039.181,01	R\$ 248.421.073,71
Nusinersena*	R\$ 4.809.291,90	R\$ 50.016.635,76	R\$ 65.887.299,03	R\$ 77.429.599,59	R\$ 86.567.254,20	R\$ 284.710.080,48
Risdiplam*	R\$ 23.857.423,96	R\$ 238.574.239,60	R\$ 322.075.223,46	R\$ 387.683.139,35	R\$ 459.255.411,23	R\$ 1.431.445.437,60
Total	R\$ 34.017.657,34	R\$ 314.333.242,48	R\$ 437.856.436,29	R\$ 538.507.409,24	R\$ 639.861.846,44	R\$ 1.964.576.591,79
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 21.825.377,28	R\$ 208.627.822,92	R\$ 233.497.680,74	R\$ 289.847.211,79	R\$ 316.540.912,75	R\$ 1.070.339.005,50

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

Outro aspecto que precisa ser destacado é que os dados da SABEIS disponibilizados (**Apêndice 12**) trouxeram os valores recentes das compras dos medicamentos nusinersena e risdiplam. Segundo estes, o valor do risdiplam seria de R\$ 21.070,82 (diversamente do valor da BPS usado de R\$ 36.155,01). Ao se avaliar o IO com este novo custo do risdiplam encontra-se, respectivamente no cenário conservador e pragmáticos os seguintes valores de impacto orçamentário: R\$ 909.064.768,49 e R\$ 1.169.354.224,40 (Tabela A7, a seguir). Aqui, nestas projeções, a despeito do IO ser superior, os gastos são ainda menores que em todas as avaliações anteriores pela repercussão da redução da população alvo no 1º ano e pela redução no custo do risdiplam.

Tabela A7. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos propostos com alteração da população (SABEIS) e custo do risdiplam

Cenário Atual considerando apenas uso de nusinersena e risdiplam na faixa de >6m e ≤2 anos						
	2026	2027	2028	2029	2030	Total
Cenário atual (com casos prevalentes)						
Nusinersena*	R\$ 5.771.150,28	R\$ 70.215.661,74	R\$ 101.476.059,09	R\$ 132.255.527,25	R\$ 162.554.066,22	R\$ 472.272.464,58
Risdiplam*	R\$ 3.405.891,84	R\$ 12.333.699,46	R\$ 34.465.529,48	R\$ 56.343.856,88	R\$ 90.387.012,37	R\$ 196.935.990,03
Total	R\$ 9.177.042,12	R\$ 82.549.361,20	R\$ 135.941.588,57	R\$ 188.599.384,13	R\$ 252.941.078,59	R\$ 669.208.454,61
Cenário alternativo - conservador (inicia com 10%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 11.928.711,98	R\$ 161.037.611,73	R\$ 238.574.239,60	R\$ 310.146.511,48	R\$ 381.718.783,36	R\$ 1.103.405.858,15
Nusinersena*	R\$ 5.290.221,09	R\$ 58.192.431,99	R\$ 75.986.812,02	R\$ 91.376.546,10	R\$ 103.399.775,85	R\$ 334.245.787,05
Risdiplam*	R\$ 3.122.067,52	R\$ 10.317.613,96	R\$ 20.001.051,20	R\$ 42.572.445,86	R\$ 64.608.399,36	R\$ 140.621.577,90
Total	R\$ 20.341.000,59	R\$ 229.547.657,68	R\$ 334.562.102,82	R\$ 444.095.503,44	R\$ 549.726.958,57	R\$ 1.578.273.223,10
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 11.163.958,47	R\$ 146.998.296,48	R\$ 198.620.514,25	R\$ 255.496.119,31	R\$ 296.785.879,98	R\$ 909.064.768,49
Cenário alternativo - pragmático (inicia com 20%)						
Onasemnogeno abeparvoveque	R\$ 2.838.243,20	R\$ 9.101.033,62	R\$ 17.524.275,26	R\$ 37.041.462,84	R\$ 55.902.146,01	R\$ 122.407.160,93
Nusinersena*	R\$ 4.809.291,90	R\$ 50.016.635,76	R\$ 65.887.299,03	R\$ 77.429.599,59	R\$ 86.567.254,20	R\$ 284.710.080,48
Risdiplam*	R\$ 23.857.423,96	R\$ 238.574.239,60	R\$ 322.075.223,46	R\$ 387.683.139,35	R\$ 459.255.411,23	R\$ 1.431.445.437,60
Total	R\$ 31.504.959,06	R\$ 297.691.908,98	R\$ 405.486.797,75	R\$ 502.154.201,78	R\$ 601.724.811,44	R\$ 1.838.562.679,01
Impacto orçamentário neste contexto						
IO	R\$ 22.327.916,94	R\$ 215.142.547,78	R\$ 269.545.209,18	R\$ 313.554.817,65	R\$ 348.783.732,85	R\$ 1.169.354.224,40

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**