

Relatório de **recomendação**

Nº 793

M E D I C A M E N T O

Dezembro / 2022

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

Brasília - DF

2022



Conitec

2022 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Elaboração da Análise Crítica

Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS/UERJ)

Cid Manso de Mello Vianna - Coordenador do Núcleo de Avaliação Tecnológica

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Ricardo Zimmermann

Análise Qualitativa das Contribuições de Consulta Pública

Adriana Prates Sacramento – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos - DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS



MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

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

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

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

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

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...18	18
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com até 2 anos de idade diagnosticados com atrofia muscular espinhal do tipo I ou com até 3 cópias do gene SMN2 a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.38	38
Tabela 3. Custos envolvidos no tratamento da com onasemnogeno abeparvoveque46	46
Tabela 4. Resultado de custos e efetividades para a comparação com o nusinersena49	49
Tabela 5. Resultado de custos e efetividades para a comparação com o risdiplam.....49	49
Tabela 6 - Resultados da análise de sensibilidade com horizontes temporais50	50
Tabela 7. Estimativa de Pacientes novos para AME.....55	55
Tabela 8. Pacientes novos e pacientes em manutenção estimados55	55
Tabela 9. Estimativa de número total de pacientes em manutenção por terapia modificadora da doença no ano 1 no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.56	56
Tabela 10. Distribuição dos pacientes novos entre as terapias modificadoras da doença no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.56	56
Tabela 11. Número de pacientes estimados com onasemnogeno abeparvoveque.57	57
Tabela 12. Número de pacientes estimados com nusinersena.....57	57
Tabela 13. Número de pacientes estimados com risdiplam.58	58
Tabela 14. Análise de cenários exploratórios de impacto orçamentário.....58	58
Tabela 15. Estimativa de custos do cenário sem onasemnogeno abeparvoveque59	59
Tabela 16. Estimativa de custos do cenário com onasemnogeno abeparvoveque59	59
Tabela 17. Impacto orçamentário do cenário com onasemnogeno abeparvoveque em comparação a cenário sem onasemnogeno abeparvoveque60	60
Tabela 18. Análises de cenários exploratórios de impacto orçamentário.60	60
Tabela 19 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 58, de acordo com a origem.....69	69
Tabela 20 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 58, no formulário técnico-científico. 69	69
Tabela 21. Características basais da população com atrofia muscular espinhal em acompanhamento pelo registro de pacientes do INAME.79	79

QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.13	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.16	16
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....17	17

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	20
Quadro 5. Resumo da avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I.....	29
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	41
Quadro 7. Custo de tratamento com o Nusinersena	47
Quadro 8. Custo de tratamento com posologia adequada para os pacientes usando Nusinersena.....	47
Quadro 9. Padrão antropométrico e custo mensal e por ciclo dos pacientes usando risdiplam	48
Quadro 10. Custos dos estados de saúde do modelo	49
Quadro 11. Eixo 1 - Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação	86
Quadro 12. Eixo 2 - Resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação.	87
Quadro 13. Eixo 2 - Resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.	88
Quadro 14. Eixo 3 - Efeitos positivos outros medicamentos.	89
Quadro 15. Eixo 3 - Efeitos negativos outros medicamentos.	89

FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (8).....	12
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(12).....	14
Figura 3. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e II cópias de SMN2 em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (Study 101) e sem tratamento (PNCR) durante o período de seguimento no estudo START.....	31
Figura 4. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I. Fonte: Elaboração própria	32
Figura 5. Função motora dos pacientes do estudo SPR1NT avaliada pela escala CHOP INTEND. Fonte: Strauss (2022)	33
Figura 6. Esquema do modelo de Markov.....	45
Figura 7. Diagrama de Tornado vs. nusinersena	51
Figura 8. Diagrama de Tornado vs. risdiplam	51
Figura 9. Gráfico de dispersão vs. nusinersena	52
Figura 10. Gráfico de dispersão vs. risdiplam.....	52
Figura 11. Curva de aceitabilidade vs. nusinersena	53
Figura 12. Curva de aceitabilidade vs. risdiplam	53
Figura 13. Função motora dos pacientes do estudo STR1VE avaliada pela escala CHOP INTEND.	77



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Tratamento recomendado	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.2 Caracterização da evidência clínica	21
	6.2.1 Estudos clínicos.....	21
	6.2.2 Estudos de comparação indireta	24
	6.2.3 Estudos observacionais.....	26
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	29
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	34
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	37
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	40
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	41
	7.1 Avaliação econômica	41
	7.2 Impacto orçamentário	54
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	62
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	62
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	65
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	67
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	68
	12.1 Contribuições técnico-científicas.....	69
	12.2 Contribuições de experiência ou opinião	84
	12.3 Avaliação global das contribuições recebidas	90
14.	INFORMAÇÕES ADICIONAIS.....	91
15.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	96
16.	DECISÃO	97
17.	REFERÊNCIAS	98
18.	APÊNDICE.....	103



1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®)

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

Demandante: Novartis Biociências S.A.

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

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

Evidências clínicas: As evidências disponíveis de efetividade do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da AME são provenientes majoritariamente dos estudos clínicos START, STR1VE-US, STR1VE-EU e SPR1NT. Exceto pelo estudo SPR1NT, que inclui apenas pacientes pré-sintomáticos, tratam-se de estudos clínicos abertos, não randomizados, de braço único, incluindo crianças com idades de 6 meses de idade, diagnosticadas com AME Tipo I e presença de duas cópias do gene SMN2. Os estudos incluíram ao todo 96 crianças, definindo-se a dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/Kg. Adicionalmente, destaca-se a disponibilidade de dados de até 5 anos de seguimento dos pacientes incluído no primeiro

estudo clínico (START). Após 12 e 18 meses da infusão de uma dose única de onasemnogeno abeparvoveque, 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66) dos pacientes estavam livres de evento (morte ou ventilação permanente), estimativa sustentada em todos indivíduos incluídos no acompanhamento de longo prazo do estudo START, conferindo uma sobrevida livre de eventos em 5 anos de 100% (IC95%: 74,1 a 100,0; n = 10/10). Em pacientes pré-sintomáticos, com duas (n = 14) ou três cópias (n = 15) do gene SMN2, as sobrevidas livres de evento em 18 e 24 meses foram ambas de 100% (n = 15), respectivamente. Para fins de comparação com os tratamentos disponíveis, no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação mecânica) em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) em pacientes tratados com risdiplam (1); 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com nusinersena(2); 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções *sham* e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico. Em relação aos desfechos motores, 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67). O tratamento teve como principais eventos adversos graves a hepatotoxicidade, trombocitopenia e a microangiopatia trombótica. Destes, destaca-se o relato de 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e 2 eventos fatais de insuficiência hepática. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa nos desfechos críticos e importantes de efetividade e segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados foram provenientes de ensaios clínicos não randomizados e sem grupo controle; da imprecisão, devido aos pequenos tamanhos amostrais; assim como o potencial de evidência indireta devido às estimativas de efeito serem provenientes majoritariamente de estudos com pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2.

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

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

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

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

Considerações finais: O uso de onasemnogeno abeparvoveque em indivíduos com AME tipo I possui evidências favoráveis de efetividade no desfecho crítico de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), com estimativas de grande magnitude nos seguimentos de 12 e 24 meses (aproximadamente 95%). Em pacientes pré-sintomáticos, estas estimativas são igualmente de grande magnitude (100%). O risco de viés associado ausência de randomização e grupos comparadores, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes. A avaliação econômica foi construída separadamente para os dois comparadores, o que impossibilita a construção de uma fronteira de eficiência. Diante de uma situação de ausência de um limiar de custo-efetividade para doenças ultrarraras e de existência de duas tecnologias já incorporadas essa seria a melhor opção para avaliar o custo-efetividade da tecnologia. A análise de impacto

orçamentário ao final de 5 anos somou R\$ 2.851.704.927,00 para atender uma média de 410 pacientes ao longo do período. A variação do impacto anual foi de R\$347 milhões no primeiro ano a R\$493 milhões no quinto ano com o *market share* mais avançado.

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

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

Consulta Pública: A CP nº 58 foi realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Foram recebidas 1.288 contribuições, sendo 53 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.235 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre as contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 34 tiveram seu conteúdo analisado, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. Um ponto que merece destaque entre as contribuições foi a inclusão dos resultados recentemente publicados do estudo SPR1NT, tal estudo não havia sido incluído na versão preliminar do relatório. Entre as contribuições de experiência e opinião, 99% discordaram da recomendação preliminar da Conitec. Foi mencionada a necessidade de garantir o acesso ao medicamento, especialmente por conta do alto preço que torna inviável sua aquisição pela maioria das famílias. Em termos de resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação, foram destacados os bons resultados terapêuticos, especialmente em termos de ganhos musculares e motores. Quanto aos resultados negativos e dificuldades, foi destacada a falta de acesso pelo SUS. Em relação a outras tecnologias foram mencionados, basicamente, dois medicamentos: nusinersena e risdiplam. Como efeitos positivos do nusinersena foram destacadas as melhoras na parte muscular e motora. Como efeitos negativos, a eficácia limitada e as dificuldades referentes à aplicação. Sobre o risdiplam, em termos de efeitos positivos foi mencionada a estabilização da doença e como efeitos negativos a dificuldade de gerir o uso.

Solicitação de informações adicionais: Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 114ª Reunião Ordinária, no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade solicitar informações adicionais à empresa Novartis, fabricante e demandante da solicitação de avaliação de incorporação ao SUS da terapia gênica onasemnogeno abeparveque, indicada para o tratamento de AME. A recomendação final da Comissão foi adiada para a próxima reunião. Informações

adicionais também foram solicitadas à Anvisa e encaminhadas para apreciação do Plenário da Conitec. Trata-se de informações mais detalhadas das notificações registradas no sistema Vigmed para o medicamento onasemnogeno abeparvoveque.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário, presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram, 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 em 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. Foi assinado o registro de deliberação nº 790/2022. Os membros do Plenário consideraram para esta recomendação que, apesar de a proposta de incorporação e a bula da terapia gênica indicarem o uso do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes de até 2 anos de idade, a evidência clínica disponível sobre eficácia e segurança sugere sucesso do tratamento apenas para uma população de até 6 meses de idade, não submetidas ao uso de ventilação mecânica invasiva permanente. Majoritariamente, os membros concordaram que os questionamentos feitos à empresa demandante foram esclarecidos satisfatoriamente. Consideraram adequada a análise de custo-efetividade apresentada pela empresa, onde a terapia gênica resulta em menor custo por QALY ganho em relação aos seus comparadores, terapia de suporte, nusinersena e risdiplam, ao longo do tempo. Nesta estratégia, foram equalizadas as sobrevidas das coortes entre as três tecnologias ativas, o que resultou em economia para o SUS, no uso de onasemnogeno abeparvoveque em 8 anos. Para os membros do Plenário, os itens sugeridos pelo Ministério da Saúde e incorporados à atualização da proposta do Acordo de Compartilhamento de Risco, apresentado pela empresa, também foram satisfatoriamente atendidos.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde, conforme a Portaria nº 172, publicada no Diário Oficial da União nº 229, seção 1, página 191, em 7 de dezembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

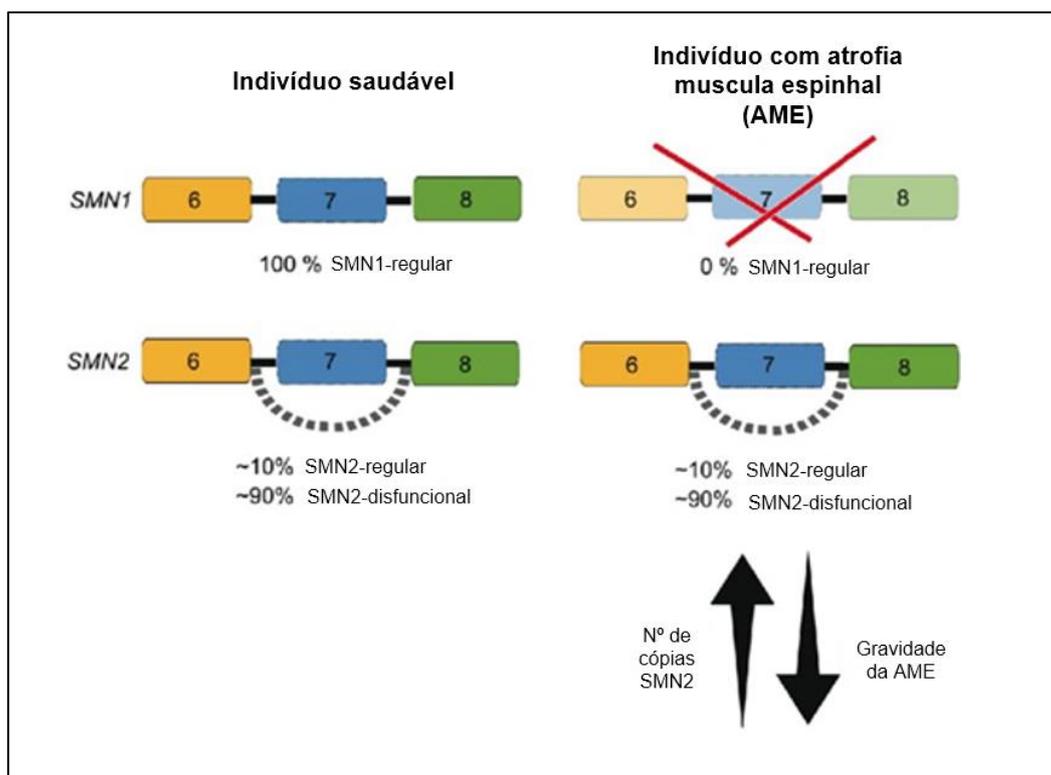


Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (8).

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

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

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

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

Fonte: Brasil, 2020 (12)

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

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

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

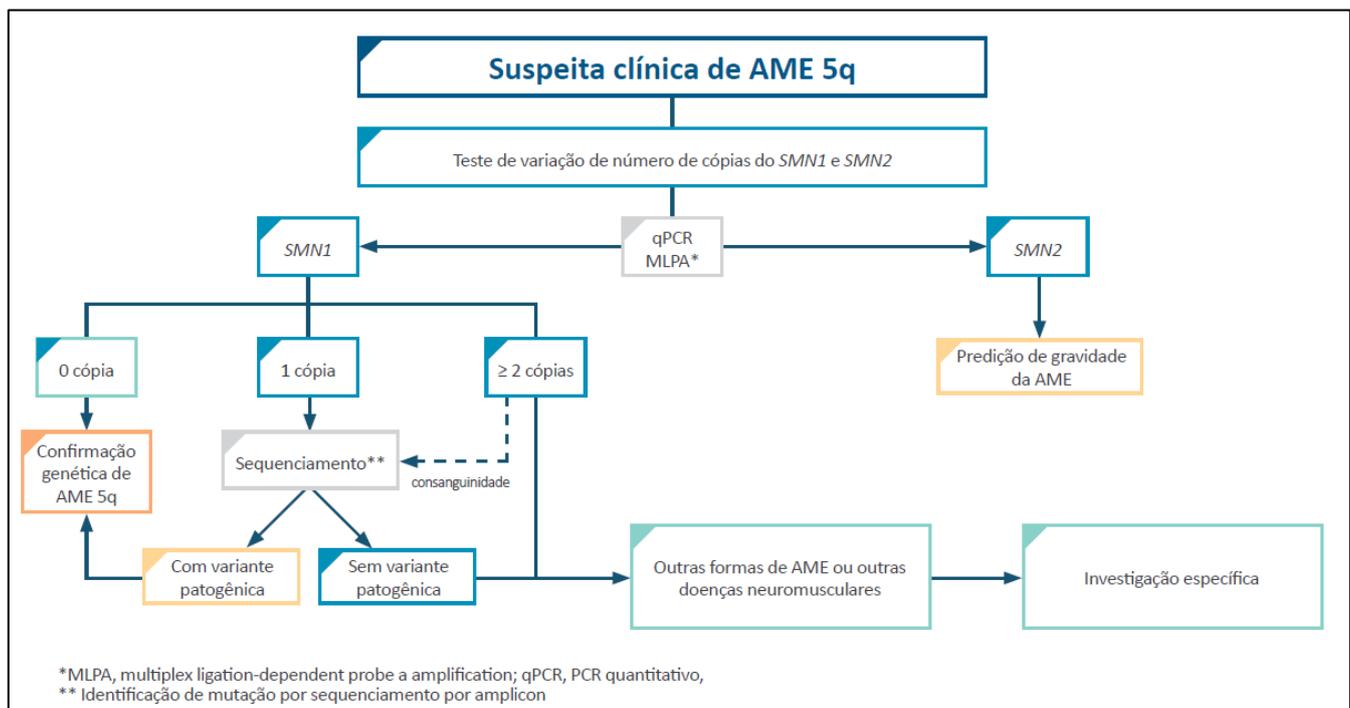


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(12)

4.2 Tratamento recomendado

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

deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promove um aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável (18)

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

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

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

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	onasemnogeno abeparvoveque
Nome comercial	Zolgensma®
Apresentação	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa na concentração de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL [‡]
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Fabricante	Novartis Gene Therapies., Illinois, Estados Unidos da América
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: <ul style="list-style-type: none"> • mutações bialélicas[§] no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; • mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), conforme bula.
Posologia e Forma de Administração	Administrado em dose única por via intravenosa na dose de $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg).
Patente	Existem 2 patentes depositadas relacionadas a onasemnogeno abeparvoveque, com ambos pedidos ainda em análise: BR 112015002168-9 e BR 112015002168-9

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

Contraindicações (21): Não há contraindicações.

Cuidados e Precauções (21):

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

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

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

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

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

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

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

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

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

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

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

De forma coerente, o demandante não incluiu restrições nos comparadores e considerou os tratamentos com nusinersena e risdiplam, ambos incorporados ao SUS. A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática com buscas nas bases eletrônicas Pubmed, Embase, Cochrane Library e Lilacs, realizadas em 15/03/2022, além de buscas complementares em agências de avaliação de tecnologias em saúde e no ClinicalTrials.gov. Sua estratégia principal, conduzida no Pubmed, utilizou uma combinação sensível da variação de sinônimos do onasemnogeno abeparvoveque, sem a inclusão de filtros ou restrições de datas: ("Zolgensma"[TIAB] OR

"Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"[TIAB] OR "onasemnogene abeparvovec"[TIAB] OR "AVXS-101"[TIAB] OR "adeno-associated virus serotype 9"[TIAB]). As demais buscas foram adaptadas aos descritores próprios das bases. Ao final, relata ter identificado 19 publicações que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 2).

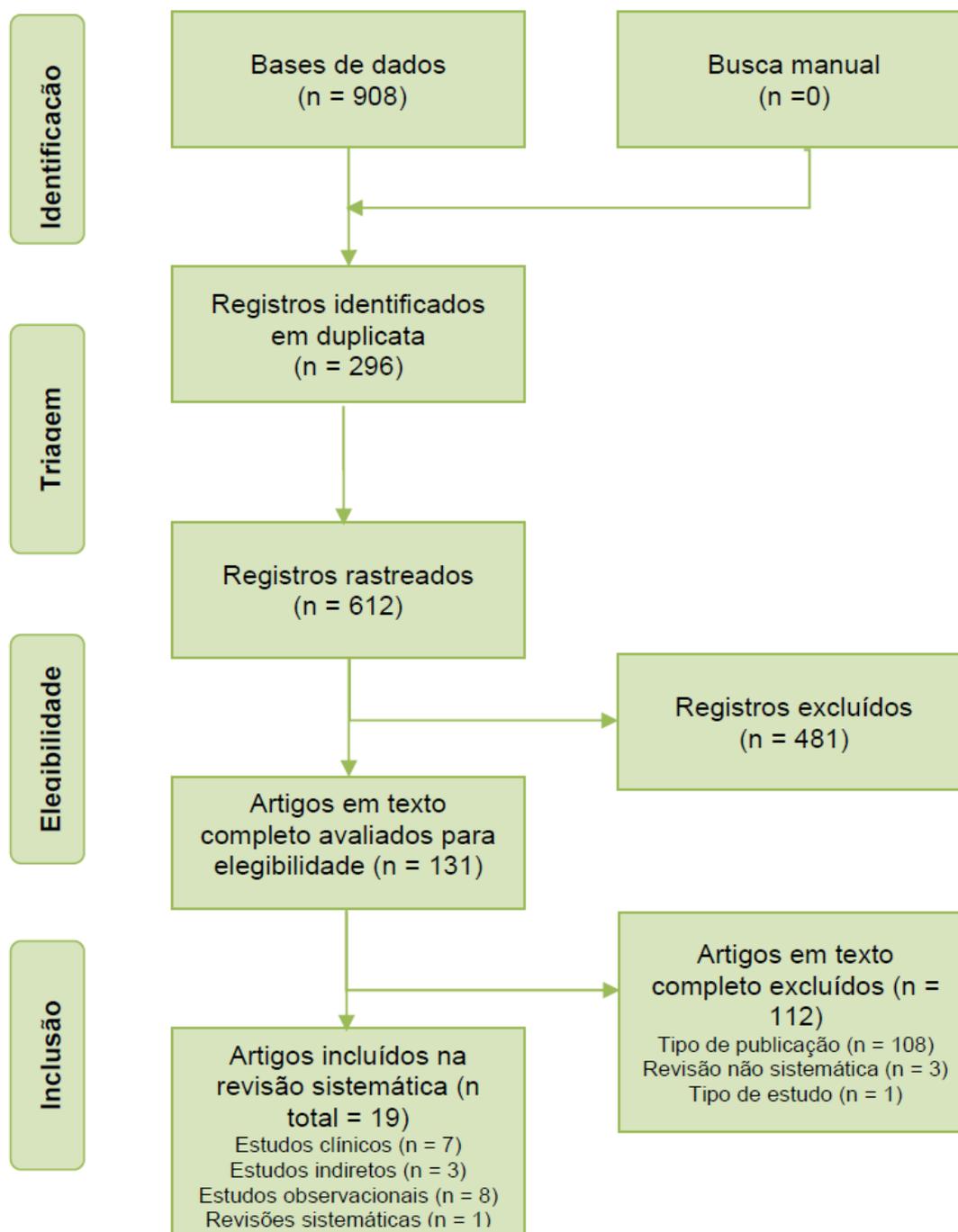


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante (21)

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

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

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

A reprodução pelos pareceristas da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes aos apresentados. Um total de 31 novos registros foram recuperados na reprodução da busca no Pubmed pelos pareceristas, sendo identificadas uma publicação do estudo clínico SPR1NT(23), dois estudos de coorte (24,25), um relato de caso de um evento fatal (26) e uma revisão sistemática de estudos de mundo real (27) seguindo os critérios de seleção explicitados. Após análise preliminar da Conitec e avaliação das contribuições da Consulta Pública, foram consideradas as duas publicações do estudo SPR1NT (23,28) que tem como população de estudo pacientes pré-sintomáticos (em risco de desenvolvimento de AME). Os demais estudos foram considerados para leitura e incluídos caso apresentassem evidências incrementais às já encaminhadas ou fonte complementar para a discussão de desfechos de segurança neste relatório. A busca na base de registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* também não identificou novos estudos completos do onasemnogeno abeparvoveque além daqueles citados no documento de submissão. Além dos materiais submetidos, foram aqui considerados dados complementares dos protocolos dos estudos publicados na base *Clinicaltrials.gov*, assim como informações contidas na Carta de Aprovação de Registro na Anvisa (29) do onasemnogeno abeparvoveque.

Adicionalmente, para fins de ilustração do tamanho de efeito, foram obtidos os dados das curvas de sobrevida ao evento (morte ou ventilação permanente) a partir das informações das bulas e estudos pivotais das terapias em análise disponíveis e com registro sanitário ativo no Brasil no tratamento da AME (onasemnogeno abeparvoveque, risdiplam, nusinersena). Os dados foram extraídos com o método de digitalização de imagens e apresentados em uma mesma escala de tempo. Para tanto, fez-se uso do software livre *Webplotdigitizer* (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Por fim, na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*) (30). Na presença de estudos de braço único da mesma intervenção com amostras e desfechos clinicamente similares, foi prevista a condução de modelos de meta-análise de proporção pelo método de Dersimonian-Laird(31), adotando efeitos randômicos, com o intuito de sintetizar as estimativas de efeito e promover a discussão pautada no corpo global de evidências.

6.2 Caracterização da evidência clínica

6.2.1 Estudos clínicos

Ensaio clínico START (NCT02122952)

A partir das evidências identificadas, a publicação de Mendell (2017)(22) traz os principais resultados do estudo START (NCT02122952) conduzido nos Estados Unidos de maio de 2014 a dezembro de 2017. Trata-se de um ensaio clínico

não randomizado, aberto, de braço único, incluindo pacientes com até 6 meses de idade (com exceções de até 9 meses de idade) diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 16 pacientes elegíveis, incluindo 15 devido a uma exclusão referente a presença de títulos persistentemente elevados de anticorpos anti-AAV9 (>1:50), um critério de segurança de uso do onasemnogeno abeparvoveque. Os 15 indivíduos foram incluídos em duas coortes, tendo a Coorte 1 incluído apenas 3 pacientes em uma dose baixa $6,7 \times 10^{13}$ gv/kg, diferente da atualmente indicada em bula. A Coorte 2 incluiu 12 pacientes com a dose terapêutica de $2,0 \times 10^{14}$ gv/kg, sendo aqui discutida.

Coorte 2

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

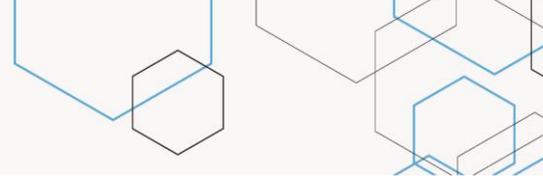
As evidências do estudo START foram complementadas com um estudo de acompanhamento de longo prazo (Estudo LT 001), que será também discutido neste relatório.

Estudo de acompanhamento LT-001 (NCT03421977)

O estudo LT-001 (NCT03421977) é um acompanhamento de longo-prazo dos pacientes incluídos no estudo START com o objetivo de avaliar eventos adversos de longo prazo, com destaque para: eventos adversos relacionados à terapia gênica, elevações de enzimas da função hepática, malignidades ou distúrbios hematológicos e exacerbações de doenças neurológicas ou autoimunes existentes. Como objetivos secundários, o estudo busca determinar se os marcos de eficácia alcançados no START são mantidos e se novos marcos são alcançados. Com uma duração programada de 15 anos, o estudo ainda se encontra em andamento, com término previsto para dezembro de 2033. Os resultados de seu primeiro seguimento de 5 anos já estão disponíveis e foram relatados por Mendell (2021)(32).

Dos 12 pacientes incluídos na dose terapêutica de onasemnogeno abeparvoveque (Coorte 2), duas famílias se recusaram a continuar participando, tendo assim 10 pacientes sido incluídos no acompanhamento de longo prazo START-

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



LTFU. Em seu ponto de corte de junho de 2020, 4 dos 10 pacientes estavam fazendo uso concomitante de nusinersena. De acordo com os autores, a motivação seria por uma tentativa de maximizar o benefício e não por uma perda na função motora ou percepção de piora. Os outros seis pacientes não recebiam nenhum outro tratamento adicional para AME além da dose única de onasemnogeno abeparvoveque.

Ensaio clínico STR1VE-US (NCT03306277)

A publicação de Day (2021) (33) traz os principais resultados do estudo STR1VE-US (NCT03306277), conduzido de 24 de outubro de 2017 a 12 de novembro de 2019. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de braço único, com pacientes de até 6 meses de idade diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 26 pacientes elegíveis, incluindo 22 devido a quatro exclusões por motivos clínicos. Todos os 22 indivíduos tiveram o diagnóstico confirmado como com AME tipo I, possuíam 2 cópias do gene SMN2 e foram tratados com uma única com a dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

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

Ensaio clínico STR1VE-EU (NCT03461289)

A publicação de Mercuri (2021)(34) traz os principais resultados do estudo STR1VE-EU (NCT03461289) conduzido em cinco países da Europa de 16 de agosto de 2018 a 11 de setembro de 2020. Trata-se de um ensaio clínico não randomizado, aberto, de braço único, com pacientes de até 6 meses de idade diagnosticados com AME tipo I, em homozigose, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. O estudo identificou 41 pacientes elegíveis, incluindo 33 devido a seis exclusões por motivos clínicos (incluindo a presença de níveis elevados de anticorpos anti-AAV9). Todos os 33 indivíduos tiveram o diagnóstico confirmado como com AME tipo I, tinham 2 cópias do gene SMN2 e foram tratados com uma única com a dose terapêutica de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg.

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

funcional e independentemente por 10 segundos. A sobrevida livre de eventos foi também definida como o tempo até o óbito ou a necessidade de assistência ventilatória permanente (pelo menos 16 horas de assistência respiratória por dia continuamente por pelo menos 14 dias na ausência de uma doença aguda reversível ou um estado perioperatório). Adicionalmente, foram avaliados desfechos secundários de conquistas de marcos motores e pontuações na escala CHOP-INTEND.

Ensaio clínico SPR1NT (NCT03505099)

Os artigos publicados por Strauss (2022)(23,28) trazem os principais resultados do estudo SPR1NT (NCT03505099), um estudo de fase III, multicêntrico em seis países (Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido e Estados Unidos da América), de braço único para investigar a eficácia e segurança do onasemnogene abeparvovec para crianças pré-sintomáticas com mutações bialélicas SMN1 tratadas com ≤ 6 semanas de vida. O estudo analisou os pacientes em 2 coortes de acordo com o número de cópias do gene SMN2.

Coorte 1 (2 cópias do do gene SMN2)

A coorte 1 do estudo STR1VE incluiu 14 pacientes lactentes pré-sintomáticos com mutações genéticas confirmadas e duas cópias de SMN2. A idade média na aplicação da dose foi de 20,6 (DP: 7,9) dias, com peso médio de 3,6 (DP: 0,39) Kg, sendo 71% do sexo feminino. O estudo teve seu início em 2018, completando o seguimento em dezembro de 2020.

Coorte 2 (3 cópias do do gene SMN2)

A coorte 2 do estudo STR1VE incluiu 15 pacientes lactentes pré-sintomáticos com mutações genéticas confirmadas e três cópias de SMN2. A idade média na aplicação da dose foi de 28,7 (11,68) dias, com peso médio de 4,1 (0,53) Kg, sendo 60% do sexo feminino.

6.2.2 Estudos de comparação indireta

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

Dabbous (2019)

Primeiramente, o estudo publicado por Dabbous (2019)(35) conduziu uma comparação indireta apenas entre os tratamentos com onasemnogene abeparvoveque e nusinersena em pacientes com AME tipo I a partir dos dados da Coorte 2 do estudo START (NCT02122952) e do estudo ENDEAR (NCT02193074), respectivamente. A análise considerou os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de evento, melhora na função motora (aumento ≥ 4 pontos na escala CHOP-

INTEND) e alcance de marcos motores (controle da cabeça, rolamento e capacidade de sentar-se sem assistência). Pautado nas abordagens frequentista e bayesiana, os tratamentos foram comparados por meio das estimativas de número necessário para tratar (NNT), diferenças de risco (DR) e riscos relativos (RR).

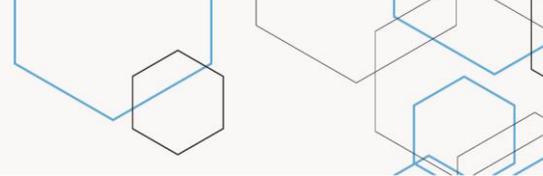
Bischof (2021)

Por sua vez, o estudo publicado por Bischof (2021)(36) também conduziu uma comparação indireta entre os tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena em pacientes com AME tipo I a partir dos dois estudos de onasemnogeno abeparvoveque publicados até março de 2020, os estudos START (NCT02122952) e STR1VE-US (NCT03306277), e dois estudos do nusinersena, os estudos ENDEAR (NCT02193074) e SHINE (NCT02594124). A análise considerou os desfechos de sobrevida livre de evento, sentar-se com independência e andar com independência em 6, 12, 18 e 24 meses de acompanhamento. Dada a limitação da rede com estudos de braço único, com base nos dados individualizados dos estudos de onasemnogeno abeparvovec, os autores conduziram a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC - *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) buscando ponderar a correspondência com as características basais médias e variâncias disponíveis nos estudos de nusinersena, obtendo uma amostra final de 24,6 pacientes. Os tratamentos foram comparados por meio das estimativas de *Hazard Ratio* (HR) e riscos relativos (RR).

Ribero (2022)

Por fim, o estudo publicado por Ribero (2022)(37), conduziu uma comparação indireta entre risdiplam, nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque. Na AME tipo I, comparação que considerou a rede com o tratamento a base de onasemnogeno abeparvoveque, foram incluídos apenas os dados dos estudos FIREFISH (NCT02913482), que avaliou o risdiplam, e os estudos STR1VE-US (NCT03306277) e ENDEAR (NCT02193074), que avaliaram o onasemnogeno abeparvoveque e o nusinersena, respectivamente. Além da comparação indireta tradicional, em posse dos dados individualizados de pacientes (IPD) dos ensaios clínicos de risdiplam, os métodos de comparação indireta considerados incluíram a comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) e comparação de tratamento simulado (STC). As estimativas calculadas incluíram *Hazard Ratio* (HR) nos desfechos de sobrevida e razões de chances (OR) nos desfechos binários. Contudo, frente às limitações de tamanho amostral e heterogeneidade dos dados do onasemnogeno abeparvoveque em relação aos demais estudos, nenhuma das técnicas conseguiu produzir estimativas viáveis para a interpretação da comparação entre os três tratamentos.

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



6.2.3 Estudos observacionais

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

Waldrop (2020)

O estudo publicado por Waldrop (2020)(38) avaliou retrospectivamente os dados dos primeiros 21 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque em quatro hospitais no estado de Ohio, Estados Unidos. A idade média dos pacientes foi 10,2 meses (amplitude de 1 a 23 meses) no momento da infusão, 12 pacientes possuíam duas cópias do gene SMN2, sete possuíam 3 cópias e dois possuíam 4 cópias. Dos 21 pacientes analisados, 11 haviam sido tratados com nusinersena previamente e 10 utilizavam o onasemnogeno abeparvoveque como primeira opção. Apesar da heterogeneidade clínica da amostra e do estudo ter seu relato bastante limitado em relação às características clínicas basais e desfechos de efetividade, considerou-se aqui o estudo como uma fonte adicional para a discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

Chand (2021)

Com o objetivo de analisar os riscos de hepatotoxicidade, o estudo publicado por Chand (2021)(39) é baseado nos dados de cinco estudos clínicos, programa de acesso expandido e da base de dados mantida pelo fabricante do onasemnogeno abeparvoveque (RESTORE). Ao todo, o estudo incluiu em sua análise os dados de 100 pacientes de estudos clínicos, 43 pacientes dos programas de acesso expandido e da base de dados RESTORE e 181 pacientes em dados de pós-comercialização.

Em uma segunda análise publicada por Chand (2021)(40), com acesso às mesmas bases de dados de segurança dos estudos clínicos, programas de acesso expandido e dados de pós-comercialização, analisaram os dados de três relatos de microangiopatia trombótica após infusão de onasemnogeno abeparvoveque em aproximadamente 500 expostos. Ambas as análises foram incluídas neste relatório como fontes adicionais para discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

Weiβ (2021)

O estudo publicado por Weiβ (2021)(41) é pautado nos dados do acompanhamento prospectivo de todos os pacientes que receberam o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque entre 21 de setembro de 2019 e 20 de abril de 2021 em 18 centros pediátricos da Áustria e da Alemanha. Ao todo, foram incluídos 76 pacientes, com idade média no momento da infusão de 16,8 meses (amplitude de 0,8 a 59), 40,8% do sexo feminino, peso médio de 9,1 kg (amplitude de

4,0 a 15,0). Em relação ao tipo de AME, 8% (n = 6) eram pré-sintomáticos, 67% (n = 51) eram do tipo I e 25% (n = 19) eram do tipo II. A maioria (76%) dos 76 participantes havia sido tratada previamente com nusinersena. Apesar do estudo ter como um dos seus objetivos a avaliação da efetividade do tratamento, seus dados em relação aos desfechos motores não estavam presentes em toda amostra (abrangendo 60 dos 76 pacientes) e são limitados a um período de seguimento de apenas 6 meses. Considerando o acompanhamento médio de 9,5 meses do estudo e a necessidade de maiores tempos de seguimento frente às evidências clínicas disponíveis, o estudo foi incluído neste relatório como fonte adicional para discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

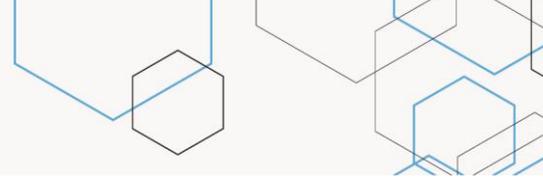
D'Silva (2022)

Com o propósito de analisar desfechos de segurança e de eficácia nos marcos motores da Organização Mundial da Saúde (OMS) e necessidade de suporte respiratório, o estudo publicado por D'Silva (2022)(42) é baseado em uma coorte prospectiva de 21 pacientes com AME tratada com onasemnogeno abeparvoveque em um hospital de Sydney, Austrália, entre agosto de 2019 a novembro de 2021. A idade mediana no momento da infusão foi de 11 meses (amplitude de 0,65 e 24), 67% eram do sexo feminino, peso mediano de 8,8 kg (amplitude de 2,5 a 12,5). Em relação ao número de cópias de SMN2, 76% (n = 16) apresentavam duas cópias 14% (n = 5) apresentavam três cópias. Apenas 2 crianças (9,5%) receberam onasemnogeno abeparvoveque sem nenhum tratamento prévio, tendo 90,5% (n = 19) recebido o onasemnogeno abeparvoveque após tratamento com nusinersena. A terapia combinada com nusinersena em curso foi continuada em 23,8% (n = 5) dos pacientes após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque. Sendo uma amostra com heterogeneidade clínica e dada a ausência do relato de acordo com os subgrupos incluídos, considerou-se igualmente o estudo como uma fonte adicional para a discussão de desfechos de segurança no contexto da prática clínica.

Avaliação do risco de viés

Dado que a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de AME é proveniente majoritariamente de estudos clínicos não randomizados (START, LT001, STR1VE-US, STR1VE-EU e SPR1NT), fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não-randomizados ROBINS-I (43). Apresenta-se aqui a análise do risco de viés realizada pelos colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec.

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



os critérios da ferramenta ROBINS-I para os principais desfechos de eficácia e segurança estudados e aqui considerados como críticos ou importantes.

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

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

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

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

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global

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

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

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

Ao final do acompanhamento de 18 meses do estudo SPR1NT, 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14/14) das crianças com duas cópias do gene SMN2 sobreviveram. Ao final do acompanhamento de 24 meses, 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15/15) das crianças com três cópias do gene SMN2 sobreviveram.

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

Sobrevida livre de evento

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

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

necessitavam de ventilação permanente ao final de 5 anos, conferindo uma sobrevida livre de eventos em 5 anos de 100% (IC95%: 74,1 a 100,0; n = 10/10).

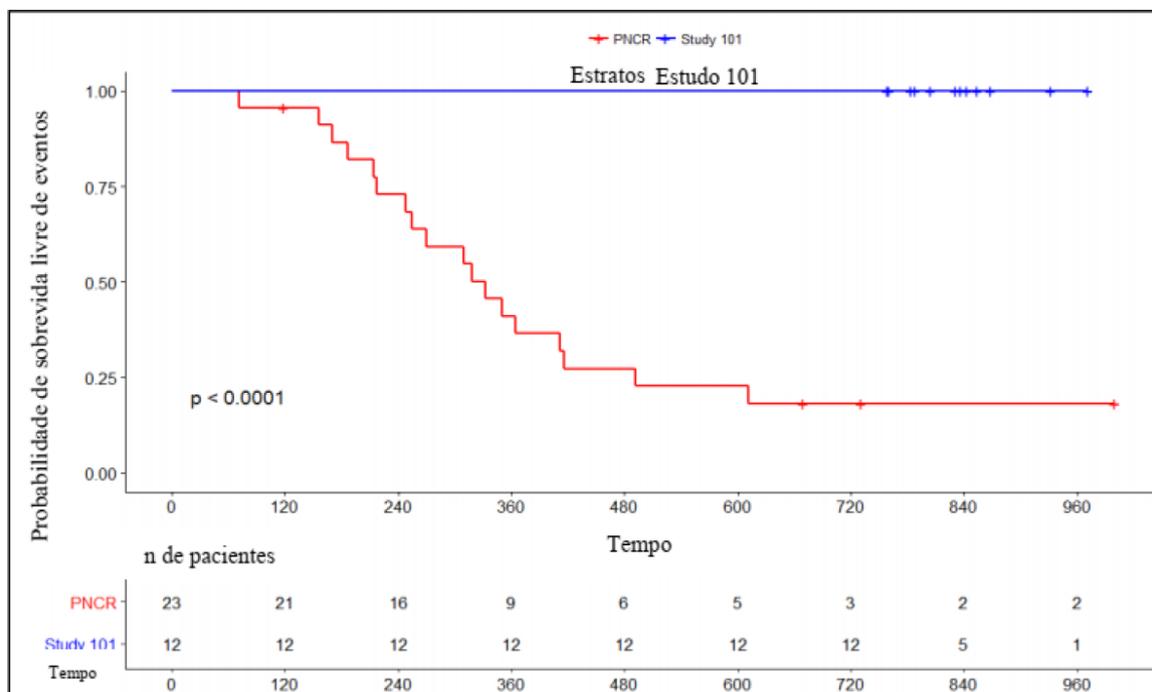


Figura 3. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e II cópias de SMN2 em tratamento com onasemnogeno abeparvoveque (Study 101) e sem tratamento (PNCR) durante o período de seguimento no estudo START.

Fonte: Anvisa, 2021(29)

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

Ao final do acompanhamento de 18 meses do estudo SPR1NT, 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14/14) das crianças com duas cópias do gene SMN2 sobreviveram livres de ventilação permanente. Ao final do acompanhamento de 24 meses, 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15/15) das crianças com três cópias do gene SMN2 sobreviveram livres de ventilação permanente.

A meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma sobrevida livre em 12 e 18 meses de 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66). Para fins de comparação, no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação mecânica), em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4;

n = 19/21) em pacientes tratados com risdiplam (1); 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com nusinersena(2); 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções sham⁷(2) e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico (45). Após a digitalização e obtenção de dados de curvas de sobrevida livre de eventos disponíveis do onasemnogeno abeparvovec (29) e posterior transposição para uma mesma escala de tempo, obteve-se descrição das sobrevidas livres de progressão de todos os tratamentos em análise, assim como de suas comparações com placebo e a história natural (Figura 5). Ressalta-se que o propósito desta figura é descritivo, não fazendo uso de estimativas produto-limite (Kaplan-Meier) e testes para inferência estatística (log-rank).

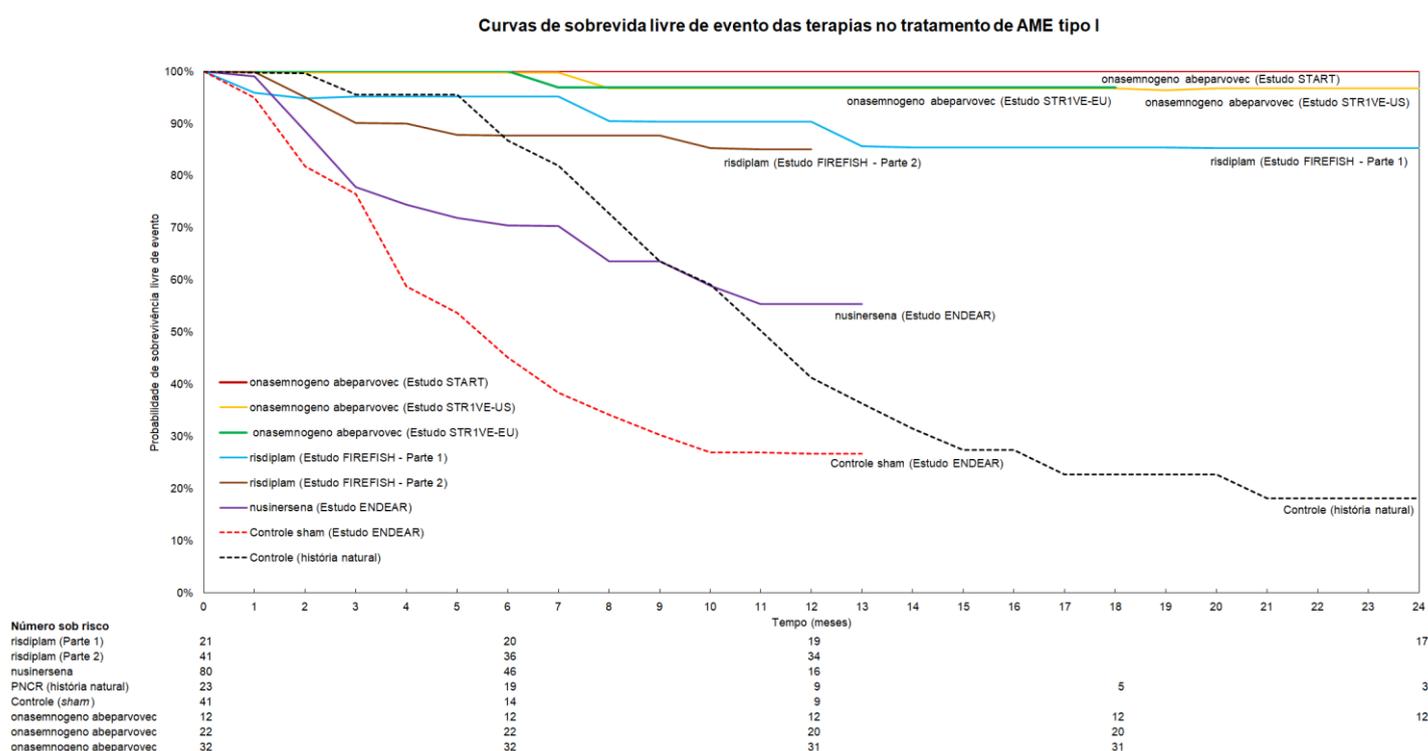


Figura 4. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I. Fonte: Elaboração própria

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

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

Desfechos relacionados ao desenvolvimento motor

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

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

No estudo SPR1NT, todas as crianças (n= 14) com duas cópias do gene SMN2 alcançaram o marco de 40 pontos na escala CHOP-INTEND (Figura 5).

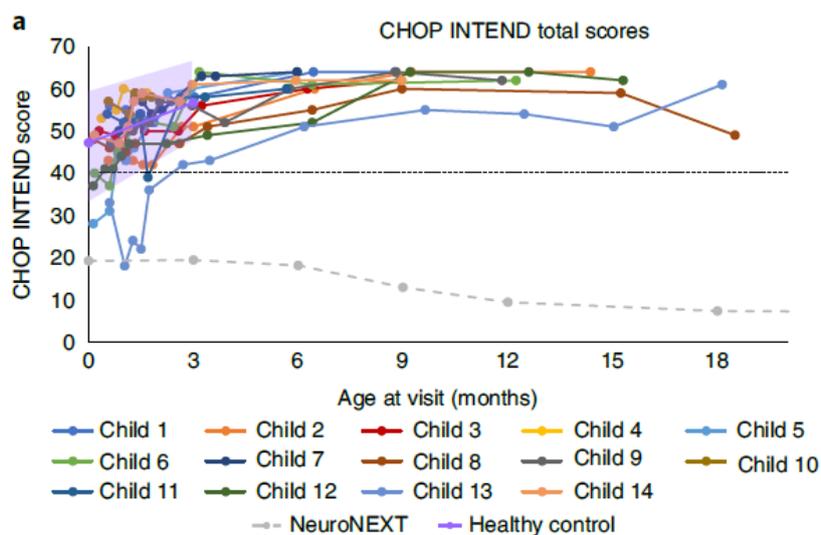


Figura 5. Função motora dos pacientes do estudo SPR1NT avaliada pela escala CHOP INTEND. Fonte: Strauss (2022)

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

Dentre outros desfechos motores, ao final de 24 meses, 11 indivíduos em dose terapêutica na Coorte 2 (n = 12) do estudo START conseguiam se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (escala BSID-III), ou seja, uma estimativa de 91,7% (IC95%: 65,2 a 99,6, n = 11/12) de alcance deste marco motor. Como comparação, ao final de 24 meses, 58,8% (IC95%: 35 a 80; n = 10/17) das crianças em uso de risdiplam conseguiam se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Adicionalmente, 75% (IC95%: 45,9 a 93,2, n = 9/12) das crianças adquiriram a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 30 segundos em uso do onasemnogeno abeparvoveque. A melhora motora foi também consistente em outros marcos, onde 11 das 12 crianças adquiriram a capacidade de falar e engolir. Em seu acompanhamento de longo prazo no estudo LT-001 (NCT03421977), todos os 10 pacientes acompanhados na dose terapêutica no estudo START mantiveram os marcos alcançados anteriormente, incluindo caminhar sem assistência (n = 2) e sentar sem assistência (n = 6), e dois pacientes atingiram novos marcos motores de ficar de pé com assistência. Esses dois últimos pacientes não receberam o tratamento com nusinersena em nenhum momento. Com isso, os autores interpretam que o efeito do onasemnogeno abeparvoveque é mantido ao longo do tempo e ainda sugerem uma correlação com a idade de administração, sendo quão mais precoce, mais provável o benefício do tratamento. Isso, porque duas crianças que receberam o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque de forma precoce (dentro de 3 meses após o nascimento) alcançaram o marco motor de sentar sem ajuda dentro de um cronograma consistente com o de crianças saudáveis (4 a 9 meses)(32).

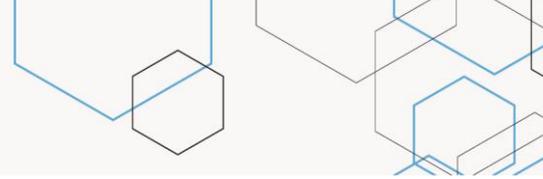
No estudo STR1VE-US, aos 18 meses de idade, 13 dos 22 pacientes incluídos atingiram o desfecho de sentar independente funcional por 30 segundos ou mais, uma estimativa de 59% (IC95%: 38 a 77,9, n = 13/22). Já no STR1VE-EU, 14 de 32 pacientes atingiram o desfecho primário de sentar independente funcional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

No estudo SPR1NT, todas as 14 crianças com duas cópias do gene SMN2 atingiram o desfecho primário de se sentar independente por pelo menos 30 segundos, comparado com nenhum dos 23 pacientes não tratados com AME tipo 1 na Coorte PNCR (P < 0,0001) e 13 mantiveram o peso corporal ($\geq 3^{\circ}$ percentil OMS) até 18 meses. Todas as 15 (100%) crianças com três cópias do gene SMN2 atingiram o desfecho primário de ficar em pé independente por pelo menos 3 segundos em qualquer visita até 24 meses de idade (14 dentro da janela normal de desenvolvimento), comparado a 19 de 81 (24%) pacientes com AME na história natural do estudo PNCR. Ao todo, 14 crianças caminharam independentemente (11 dentro da janela normal de desenvolvimento), em comparação com 17 de 81 pacientes (21%) no estudo PNCR.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

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



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

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

Em relação aos dados de segurança do estudo SPR1NT, cada criança com 2 cópias do gene SMN2 experimentou pelo menos um evento adverso, e cinco (36%) tiveram pelo menos um evento adverso considerado grave. Sete hepatotoxicidades, com elevação de enzimas hepáticas, ocorreram em três de 14 (21%) crianças, sendo eventos leves ou moderados e resolvidos com modificação da dose de prednisolona. Três eventos de trombocitopenia ocorreram em três crianças, sendo todos leves e resolvidos sem intervenção. Na coorte de crianças com 3 cópias do gene SMN2, cada criança experimentou pelo menos um evento adverso, e três (20%) um evento adverso considerado grave. Treze hepatotoxicidades ocorreram em quatro de 15 (27%) crianças, sendo a maioria eventos leves ou moderados (exceto um evento de grau 3) e resolvidos com aumentos na dose de prednisolona. Três eventos relacionados à trombocitopenia ocorreram em duas das 15 (13%) crianças, sendo considerados leves ou moderados e resolvidos sem sequelas.

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

Hepatotoxicidade

Na análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e registros pós-comercialização publicada por Chand (2021)(39), foi identificada a elevação das aminotransferases como o evento adverso grave mais comum, abrangendo uma incidência de 23% a 30,2% dos pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque. Em todos os casos, a elevação no nível plasmático das aminotransferases foi resolvida com intervenções não invasivas, como ajuste de dose de prednisolona. Outros eventos adversos comumente observados nos registros, porém em menor frequência que a elevação das enzimas hepáticas, foram aumento da função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e vômito (4,7%).

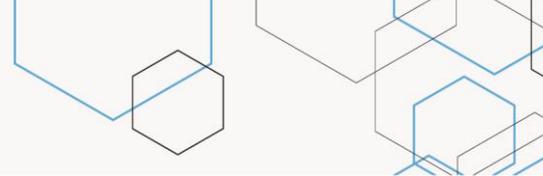
Contudo, no início de agosto de 2022, foi relatado pelo fabricante (Novartis) a ocorrência de duas mortes por insuficiência hepática ligadas à administração do onasemnogeno abeparvovec. Os pacientes tinham 4 e 28 meses de idade, moravam na Rússia e no Cazaquistão e foram a óbito 5-6 semanas após a infusão e em até 10 dias após o início de uma redução gradual de corticosteróides. Ainda não presente em estudos publicados, as duas mortes são os primeiros casos fatais de insuficiência hepática aguda⁸.

Microangiopatia trombótica

Em uma segunda análise conjunta dos dados de ensaios clínicos e registros pós-comercialização publicada por Chand (2021)(40), foi estudada a incidência microangiopatia trombótica. Caracterizada por um dano endotelial de arteríolas e capilares e trombose microvascular, apresentando-se clinicamente como uma síndrome de anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda. Com aproximadamente 500 pacientes expostos ao onasemnogeno abeparvoveque, com um ponto de corte até a data de julho de 2020, foram identificados 3 casos do evento, resultando em uma incidência de aproximadamente 2 eventos a cada 1000 indivíduos tratados. Todas as pacientes eram do sexo feminino e sua idade variou entre cinco e 14 meses. O estudo ressalta que a trombocitopenia é um fator importante no desenvolvimento de microangiopatia trombótica e, desta forma, a contagem de plaquetas deve ser realizada nos pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque.

Recentemente, Yazaki (2022)(46) publicaram um relato de caso com a confirmação da relação do evento com o uso de onasemnogeno abeparvoveque por meio de comprovação por exames histopatológicos. Por fim, Guillou (2022) publicou o primeiro relato de caso do evento com desfecho fatal em uma menina de 6 meses de idade com AME tipo I, 2 cópias SMN2. O estudo observou que a criança era portadora de uma predisposição genética potencial no gene do fator I do sistema complemento, levantando-se a suspeita de que a superativação do sistema complemento esteja envolvida na patogênese da microangiopatia trombótica relacionada à terapia gênica.

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



6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no quesito de efetividade e moderada no quesito de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o domínio do: risco de viés, pelo fato de que os dados foram provenientes de ensaios clínicos não randomizados e sem grupo controle; da inconsistência, devido a potencial influência da heterogeneidade clínica em relação às características basais entre os estudos do onasemnogeno abeparvoveque e demais comparadores; da imprecisão, devido aos pequenos tamanhos amostrais; assim como o potencial de evidência indireta devido às estimativas de efeito serem provenientes majoritariamente de estudos com pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2, trazendo incerteza em relação ao tamanho de efeito nas demais formas de AME. Apesar disso, quando presente, foi considerado como fator favorável à certeza nas evidências de efetividade a grande magnitude de efeito comparada à história natural da doença (Tabela 2).

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

Avaliação da qualidade da evidência							No de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
No dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	onasemnogeno abeparvoveque			
Sobrevida global (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: proporção de mortes)										
4	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	96	Ame tipo I: 97% (IC95%: 73,4 a 100; n = 67) em 12 e 24 meses; Pré-sintomático com duas cópias de SMN2: 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14) em 18 meses e com três cópias de SMN2: 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15) em 24 meses.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de evento (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: proporção de morte ou ventilação permanente)										
4	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	95	Ame tipo I: 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66) em 12 e 18 meses; Pré-sintomático com duas cópias de SMN2: 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14) em 18 meses e com três cópias de SMN2: 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15) em 24 meses.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 a 24 meses; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40)										
4	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave ²	grave ³	grave ⁴	Grande magnitude de efeito ⁵	96	Ame tipo I: 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67) em 12 e 18 meses; Pré-sintomático com duas cópias de SMN2: 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14) em 18 meses e com três cópias de SMN2: 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15) em 24 meses.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE

Eventos adversos graves (seguimento: até 5 anos)

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	onasemnogeno abeparvoveque			
4	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	não grave	grave ⁴	nenhum	500	Principais eventos adversos graves relacionados à elevação de enzimas hepáticas (23% a 30,2%), função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e microangiopatia trombótica (2 a cada 1000 tratamentos). Atenção: relato de 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e eventos fatais de insuficiência hepática.	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO

NOTA: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão; ² Apesar de não mensurada a inconsistência estatística, ressalta-se a potencial influência da heterogeneidade clínica em relação às características basais entre os estudos do onasemnogeno abeparvoveque e demais comparadores, com diferença identificadas na idade de início do tratamento e pontuações na escala CHOP-INTEND; ³ Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS e com estudos incluindo majoritariamente pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2; ⁴ Pequeno tamanho amostral e relatos pós-mercado de até 500 pacientes expostos; ⁴ Grande magnitude de efeito quando comparado à história natural da doença.



6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados em todos os 4 estudos clínicos disponíveis do onasemnogeno abeparvoveque (START, STR1VE-US, STR1VE-EU e SPR1NT). Tais resultados foram mantidos em horizontes de longo prazo, incluindo evidências com o seguimento de até 5 anos. Apesar do pequeno tamanho amostral, da ausência de um grupo controle e uma comparação direta com as opções disponíveis no SUS, os níveis de resposta observados no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), tomado aqui como desfecho mais crítico, foram de grande magnitude e mantidos nos acompanhamentos disponíveis. Como ilustração, a meta-análise dos dados obtidos nos estudos START, STR1VE-US e STR1VE-EU, resultou em uma sobrevida livre de eventos em 12 meses de 95,3% (IC95%: 71,8 a 100; n = 66), comportamento semelhante ao tratamento com risdiplam, com 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) e diferente daquele observado na história natural da doença, sem o uso de um tratamento farmacológico específico, com 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) ou até mesmo com nusinersena, 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80). Já em seu uso precoce, no caso de pacientes pré-sintomáticos, o estudo SPR1NT relatou dados uma sobrevida livre de eventos em 18 meses de 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14) com pacientes apresentando duas cópias do gene SMN2 e em 24 meses de 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15) com pacientes apresentando três cópias do gene SMN2. O estudo também apresentou resultados de efetividade de grande magnitude e consistentes no desempenho da resposta motora por meio de escalas padronizadas, com destaque para a proporção de 82,2% (IC95%: 60,5 a 100; n = 67) de pacientes que atingiram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND em 12 meses, comparada a 56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) dos pacientes em tratamento com risdiplam no mesmo desfecho. No uso pré-sintomático, todos os pacientes de ambas as coortes com duas ou três cópias do gene SMN2 alcançaram este desfecho. Na história natural da doença, em vez de ganhos, é esperada uma taxa média de declínio no CHOP-INTEND, nunca tendo sido alcançada a pontuação ≥ 40 sem o uso de tratamentos específicos. Entretanto, além da limitação da interpretação das comparações de forma não ajustada dessas estimativas, o risco de viés associado às limitações metodológicas dos estudos disponíveis, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes. Neste aspecto, semelhante a discussões prévias de outras tecnologias na AME, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque e de registros pós-comercialização não identificaram eventos adversos graves diferentes do esperado pela experiência nos estudos clínicos. Destaca-se o risco de hepatotoxicidade e trombocitopenia observado tanto nos estudos quanto nos registros. Um evento de atenção especial, tendo já sido associado a uma fatalidade, diz respeito a microangiopatia trombótica. Com um curso clínico grave em uma incidência estimada de 2 casos a cada 1000 tratamentos,

trata-se de um evento de importância para o monitoramento e intervenções para prevenção e redução de danos. Contudo, 2 casos recentes de óbitos por insuficiência hepática foram associados ao uso do onasemnogeno abeparvovec. Em se tratando de uma terapia nova e com disseminação populacional ainda incipiente, tais fatos reforçam a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) a certeza na evidência de que a infusão de dose única terapêutica do onasemnogeno abeparvovec é segura no tratamento da AME.

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

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

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

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

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

	ou mutações bialélicas no SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2	
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	<i>Life-Time</i>	O horizonte <i>life-time</i> é longo demais para o tempo do estudo clínico fase III que tem duração de apenas dois anos. Extrapolações estatísticas tão longas produzem mais incertezas, e as metodologias de extrapolação desses dados não foi descrita de maneira transparente.
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida Global, Sobrevida livre de ventilação mecânica invasiva. Transições para: Não senta → Senta sem assistência → Anda sem assistência → Desenvolvimento normal. Além da transição do Não senta → Ventilação mecânica e outra que acontecia entre todos os estados, para um correspondente de descontinuação do tratamento.	As curvas de sobrevida nos estados de transição utilizadas foram baseadas em estudos de história natural da doença e algumas delas foram utilizados estudos com pacientes com uma população diferente (AME tipo II) e foram extrapoladas sem descrição detalhada do método.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade para os estados de saúde do modelo obtidas de questionários EQ-5D aplicado a pais de pacientes	Adequado.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos ambulatoriais e hospitalares extraídos de um estudo de microcusteio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizando o método TDABC. Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo extraídos do Relatório da CONITEC de 2018 para suporte ventilatório invasivo domiciliar. Custos dos medicamentos nusinersena extraído do preço proposto no Relatório da CONITEC de 2019. Custo do risdiplam de acordo com relatório da CONITEC de 2022 e do nusinersena de acordo com contrato do DLOG n.48/2021	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais (Cadeias de Markov)	Adequado

Pressupostos do modelo	<p>Modelo de ciclos semestrais nos primeiros 3 anos e ciclos anuais no restante do horizonte. Todos começam no estado “Não Senta” podendo a partir deste evoluir para “Senta sem assistência” ou regredir para “Suporte Ventilatório”. Não foram incluídos dados dos eventos adversos. No braço nusinersena e risdiplam existem estados de descontinuação do tratamento originado em cada estado de marco motor. Foi atribuído 0,05 e 0,1 de utilidade aos estados C e D para capturar benefícios clínicos “intra-estado”. As melhores clínicas do onasemnogeno abeparvoveque são limitadas aos primeiros 6 ciclos. Os pacientes que alcançam marcos motores durante um ciclo do modelo só serão transferidos para um estado de maior função no próximo ciclo do modelo.</p>	<p>Os dados de descontinuação foram extraídos de um estudo com nusinersena e extrapolados para o braço do risdiplam. Porém esse medicamento tem uma forma de administração muito diferente e tende a ter uma adesão maior.</p>
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	<p>Foi realizado análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)</p>	<p>A análise determinística deixou de fora algumas variáveis importantes como o horizonte temporal.</p>

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

O demandante não construiu um modelo de Markov comparando todas as tecnologias, mas dois modelos separados de idêntica estrutura onde o onasemnogeno abeparvoveque é comparado ao nusinersena em um e ao risdiplam em outro. Ele justifica a separação das análises no fato de ter encontrado na busca por evidências uma comparação indireta ajustada (MAIC) do onasemnogeno abeparvoveque com o nusinersena – o que fortalece a evidência com esse comparador – e apenas uma comparação não ancorada com o risdiplam. Isso dificultaria inclui-lo na mesma análise pois no estudo do tipo MAIC a própria população e consequentemente a evidência relativa ao onasemnogeno abeparvoveque é modificada para realizar a análise ajustada ao nusinersena. A não inclusão de ambos os comparadores na mesma análise traz importantes limitações na interpretação dos resultados pois exclui-se a comparação do nusinersena com o próprio risdiplam na análise e como são alternativas mutuamente exclusivas, deveriam constar na mesma análise como consta nas diretrizes metodológicas (47) para possibilitar a construção do *Ranking* de custo-efetividade. Outra limitação importante ao separar a análise, é a impossibilidade da construção de uma fronteira de eficiência com as outras

duas alternativas comparadas ao SUS. Como o Brasil não tem um limiar definido para doenças ultrarraras, essa seria a única possibilidade de avaliação do ICER da tecnologia com alguma disposição a pagar pelo SUS. Sem esse método no presente estudo a definição de um ICER perde o seu referencial e, portanto, sua utilidade.

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

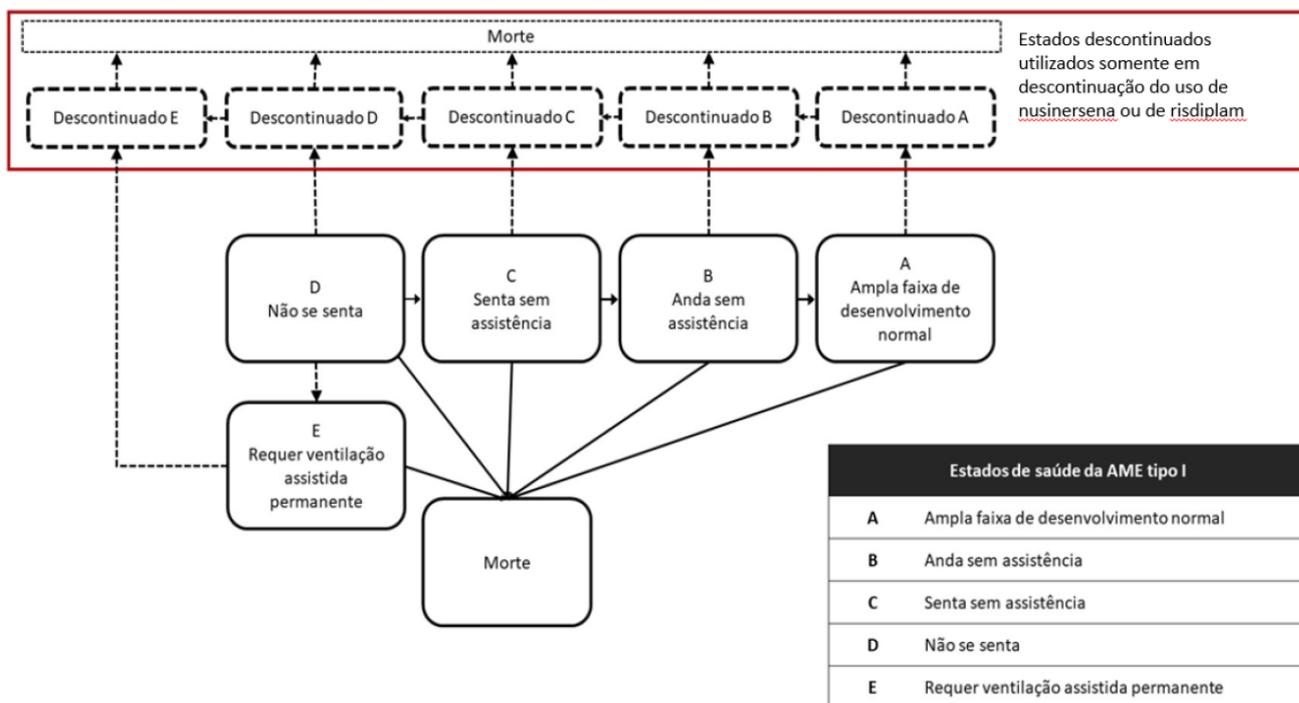


Figura 6 - Esquema do modelo de Markov

A primeira etapa do modelo (3 anos) foi constituída de dados reais de eficácia extraídos dos ensaios clínicos. O restante do horizonte temporal foi formado por dados de extrapolação estatística. O demandante não deixa claro os métodos de extrapolação, nem de escolha de curvas e tão pouco de testes *Akaike Information Criterion* (AIC) e o critério de informação Bayesiano (BIC) preconizados em diretrizes metodológicas internacionais para essa prática(48) Isso prejudica a transparência e validação dos dados pelo parecerista.

As probabilidades de transição do modelo foram extraídas da proporção de pacientes que atingiram os marcos motores. Na análise comparada ao nusinersena foram extraídos da comparação indireta MAIC. No modelo que compara com o risdiplam, os dados foram extraídos dos ensaios clínicos dos medicamentos. As curvas de sobrevida de cada estado foram baseadas em estudos de história natural da doença. A sobrevida nos estados A e B foi considerada igual e baseada na mortalidade geral da população brasileira extraída de dados de 2019 do IBGE. As curvas de sobrevida global e livre de evento para os estados C e D foram baseadas em estudos de história natural da doença juntamente com extrapolações estatísticas (49,50). A sobrevida no estado C foi estimada a partir de dados de pacientes com AME tipo II, o que pode trazer viés para os resultados do modelo. A sobrevida no estado de ventilação mecânica foi igual para todos os tratamentos e também foi estimada de estudos de história natural da doença (51).

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

Os valores de utilidade para os estados C, D e E foram baseados no relatório apresentado no NICE em 2020. Para os estados A e B os dados do caso base foram baseados na população do Reino Unido calculados anualmente de acordo

com a metodologia estabelecida por Ara e Brazier (2010) $Utilidade (EQ-5D) = 0,9508566 + (0,0212126 \times homem) - (0,0002587 \times idade) - (0,0000332 \times idade)$ (52). Um cenário foi construído utilizando dados nacionais correspondentes a população adulta (53). Outros cenários foram construídos utilizando os dados de outros estudos que mediram a qualidade de vida por meio do questionário EQ-5D-Y.

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

Tabela 3. Custos envolvidos no tratamento da com onasemnogeno abeparveque

Item	Custo	Referência
onasemnogeno abeparveque (Zolgensma®)	R\$ 5.722.712,79	Preço proposto
Infusão intravenosa (1 hora)	R\$ 309,73	Tratamento de Doenças Neurodegenerativas Código SIGTAP: 03.03.04.020-3.
Prednisolona	R\$ 20,96	Metilprednisolona 500 Mg Injetável (Por Ampola). Código SIGTAP: 06.03.01.001-6.
Exames	R\$ 20,99	DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO). Código SIGTAP: 03.03.04.020-3; DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP). Código SIGTAP: 02.02.01.065-1; DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES. Código SIGTAP: 02.02.01.020-1; DOSAGEM DE CREATININA. Código SIGTAP: 02.02.01.031-7; HEMOGRAMA COMPLETO. Código SIGTAP: 02.02.02.038-0; DOSAGEM DE TROPONINA. Código SIGTAP: 02.02.03.120-9.
Custo total	R\$ 5.723.064,47	

Para o nusinersena foi considerado o preço segundo contrato N.48/2021 do Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (54). A dosagem seguiu a posologia recomendada na bula do medicamento de quatro doses de ataque seguidas das doses de manutenção. Os quadros 7 e 8 mostram os preços e os custos do esquema terapêutico.

Quadro 7 - Custo de tratamento com o Nusinersena

Item	Custo	Referência
Nusinersena (frasco)	R\$ 160.000,00	Brasil, 2021c
Custo da administração	R\$ 309,73	Tratamento De Doenças Neurodegenerativas Código SIGTAP: 03.03.04.020-3.

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

Ciclo	Faixa etária	Duração do ciclo (meses)	Número médio de doses por ciclo	Custo da aquisição do medicamento por ciclo	Custo da administração do medicamento por ciclo
1	0-6 meses	6	4	R\$ 640.000,00	R\$ 1.238,92
2	6-12 meses	6	2	R\$ 320.000,00	R\$ 619,46
3-6	12-36 meses	6	1,5	R\$ 240.000,00	R\$ 464,60
7-8	36-71 meses	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19
9-21	6 a 18 anos	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19
22+	19 anos ou mais	12	3	R\$ 480.000,00	R\$ 929,19

Para o risdiplam, o preço adotado foi o do último relatório da Conitec sobre o medicamento, de 2022 (55). O valor do frasco considerado foi de R\$21.370,00 seguindo a posologia recomendada:

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

A estimativa da dose necessária de risdiplam para cada ciclo do modelo utilizou os dados do estudo MGRS (*Multicentre Growth Reference Study*) da OMS (2007)(56). O custo de tratamento para cada ciclo do modelo está mostrado no Quadro 9.

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

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Peso	Dose diária (mg)	Custo por dose	Custo mensal	Duração do ciclo (meses)	Custo do ciclo
1	6	7,1	1,42	R\$505,76	R\$15.383,43	6	R\$92.300,59
2	12	8,6	1,72	R\$612,61	R\$18.633,45	6	R\$111.800,72
3	18	9,7	1,94	R\$690,96	R\$21.016,80	6	R\$126.100,81
4	24	10,8	2,16	R\$769,32	R\$23.400,15	6	R\$140.400,90
5	30	11,8	2,95	R\$1.050,69	R\$31.958,54	6	R\$191.751,23
6	36	12,7	3,18	R\$1.130,83	R\$34.396,05	6	R\$206.376,32
7	48	14,3	3,58	R\$1.273,30	R\$38.729,41	12	R\$464.752,98
8	60	16	4,00	R\$1.424,67	R\$43.333,61	12	R\$520.003,33
9	72	18	4,50	R\$1.602,75	R\$48.750,31	12	R\$585.003,75
10	84	20	5,00	R\$1.780,83	R\$54.167,01	12	R\$650.004,17
11-103	96-1200	NR	5,00	R\$1.780,83	R\$54.167,01	12	R\$650.004,17

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Como fonte de dados foi utilizado um estudo de microcusteio realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma coorte de 43 pacientes portadores de AME 5q com fenótipos classificados como tipos 1 a 4 tiveram os custos de seus acompanhamentos ambulatoriais e hospitalares referentes ao ano de 2019 avaliados de forma retrospectiva por meio do método *time-driven activity based costing* (TDABC). Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach (2016) e foram considerados custos mensais compatíveis ao ciclo do modelo.

Os custos relativos aos estados de saúde do modelo foram baseados no estudo de microcusteio nacional com pacientes de AME 5q no Brasil (57). Esse mesmo estudo foi usado na avaliação dos outros medicamentos para AME apresentados anteriormente. A descrição desses valores está no Quadro 10. Para o estado E foi considerado o custo de ventilação invasiva com base no custo anual apresentado na avaliação da ventilação invasiva domiciliar pela Conitec (58).

Quadro 10. Custos dos estados de saúde do modelo

Estado de saúde	E	D	C	B	A
Custo ambulatorial	R\$ 1.719	R\$ 1.719	R\$ 1.297	R\$ 932	R\$ 932
Custo internação	R\$ 8.453	R\$ 8.453	R\$ 3.343	R\$ 550	R\$ 550
Custos exames	R\$ 41	R\$ 41	R\$ 66	R\$ 4	R\$ 4
Custos materiais e medicamentos	R\$ 357	R\$ 357	R\$ 1.386	R\$ 0	R\$ 0
Custo ventilação invasiva	R\$ 38.116	-	-	-	-
Total	R\$ 48.686	R\$ 10.570	R\$ 6.092	R\$ 1.486	R\$ 1.486

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

Resultados

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

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

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

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

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

Análise de sensibilidade

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

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

Tabela 6 - Resultados da análise de sensibilidade com horizontes temporais

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

Na análise de sensibilidade probabilística, em 100% das simulações o onasemnogeno abeparvoveque foi mais caro e mais efetivo que ambos os comparadores. A nuvem do gráfico de dispersão não foi comparada a nenhum limiar de custo-efetividade, já que no Brasil não há definido um limiar de disposição a pagar para doenças ultrarraras. Esse contexto somado ao fato da ausência de uma análise por fronteira de eficiência com os outros dois comparadores, torna essa análise improdutiva para avaliar o custo-efetividade da intervenção. O mesmo acontece com a curva de aceitabilidade construída onde o demandante mostra os dois gráficos, mas não descreve sobre qual limiar de disposição a pagar o medicamento seria considerado custo-efetivo. O gráfico mostra valores próximos a R\$1.000.000/QALY. Os gráficos de Tornado, de dispersão e as curvas de aceitabilidade estão expostos a seguir.

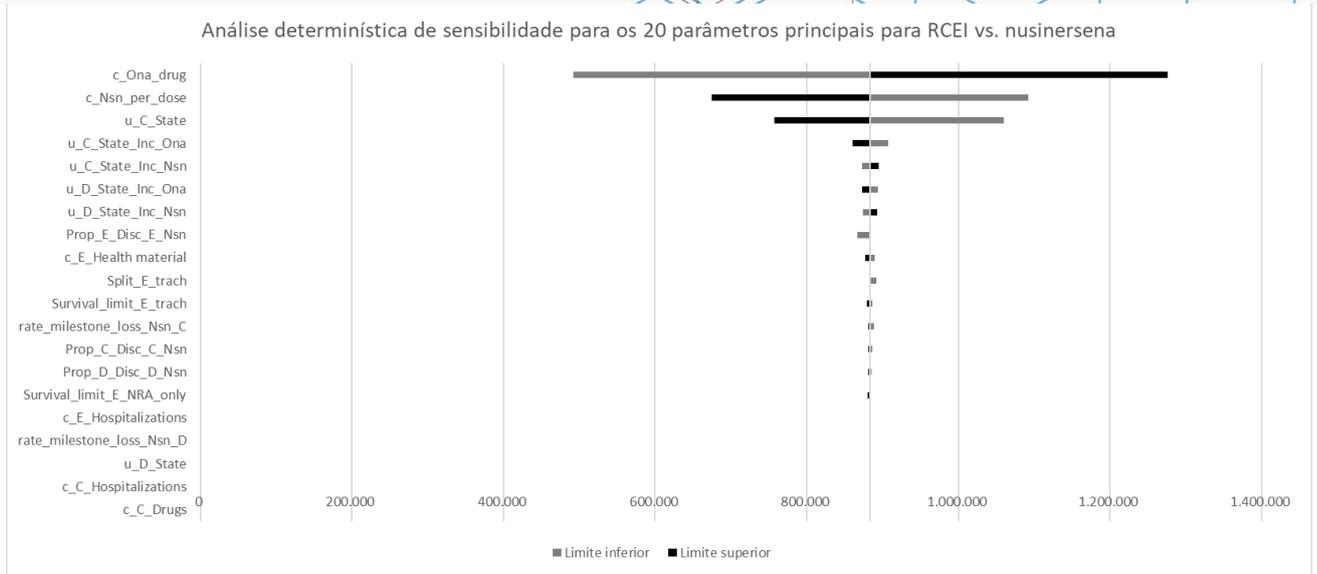


Figura 7. Diagrama de Tornado vs. nusinersena

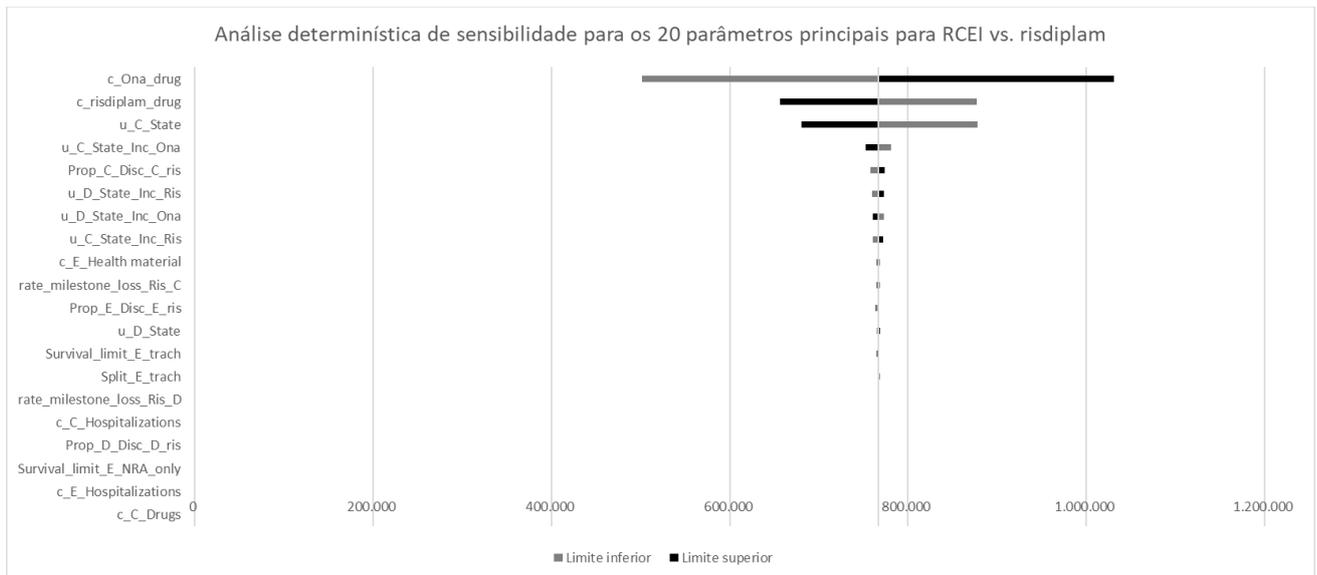


Figura 8. Diagrama de Tornado vs. risdiplam

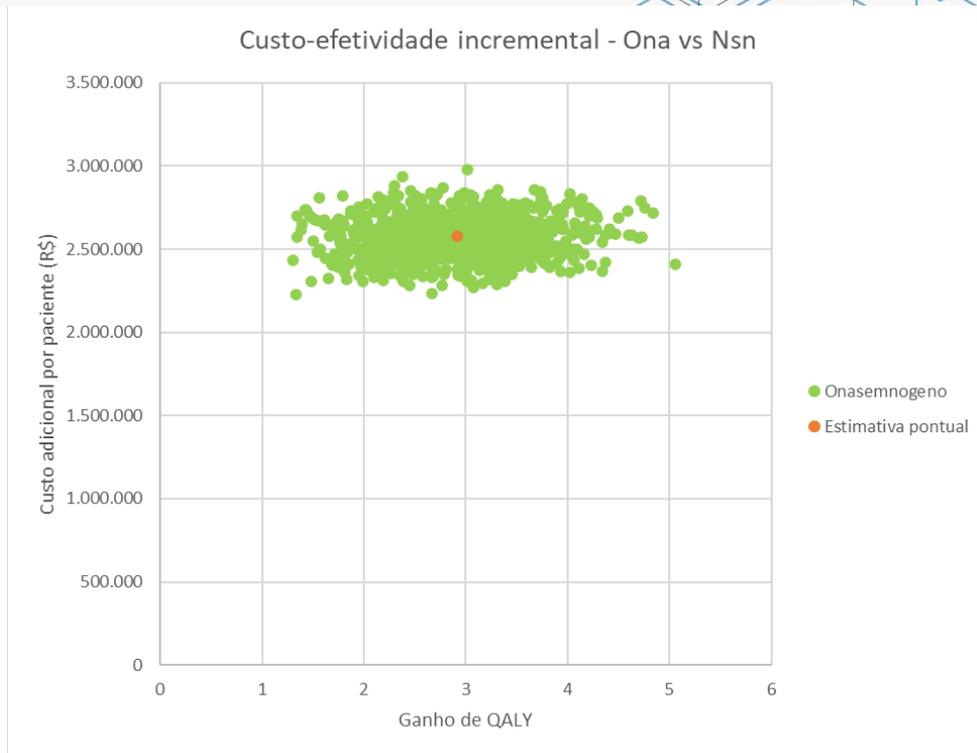


Figura 9. Gráfico de dispersão vs. nusinersena

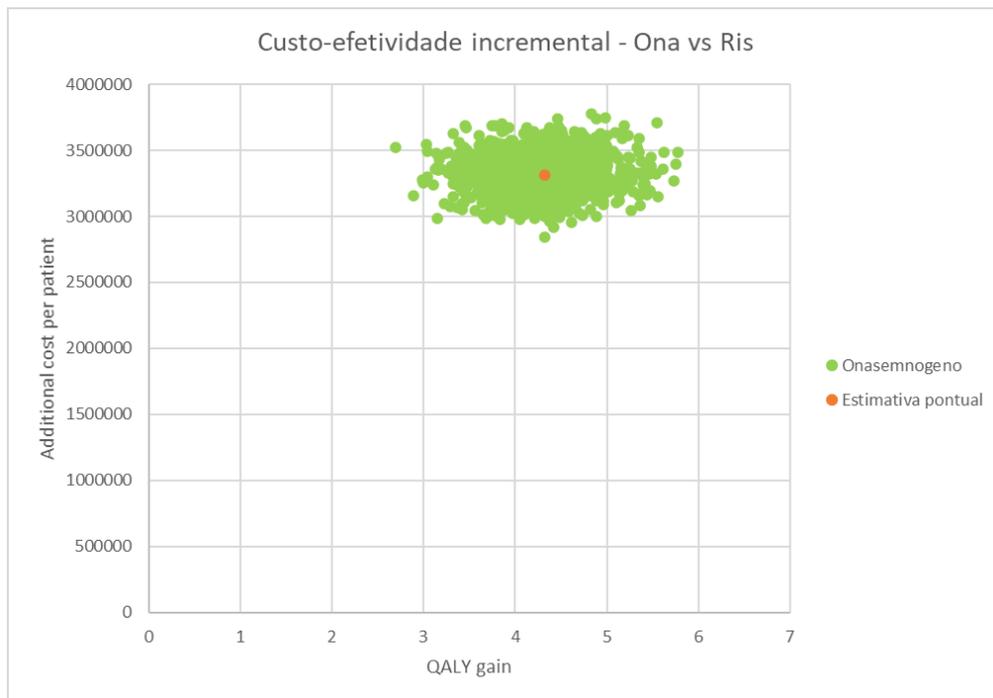


Figura 10. Gráfico de dispersão vs. risdiplam

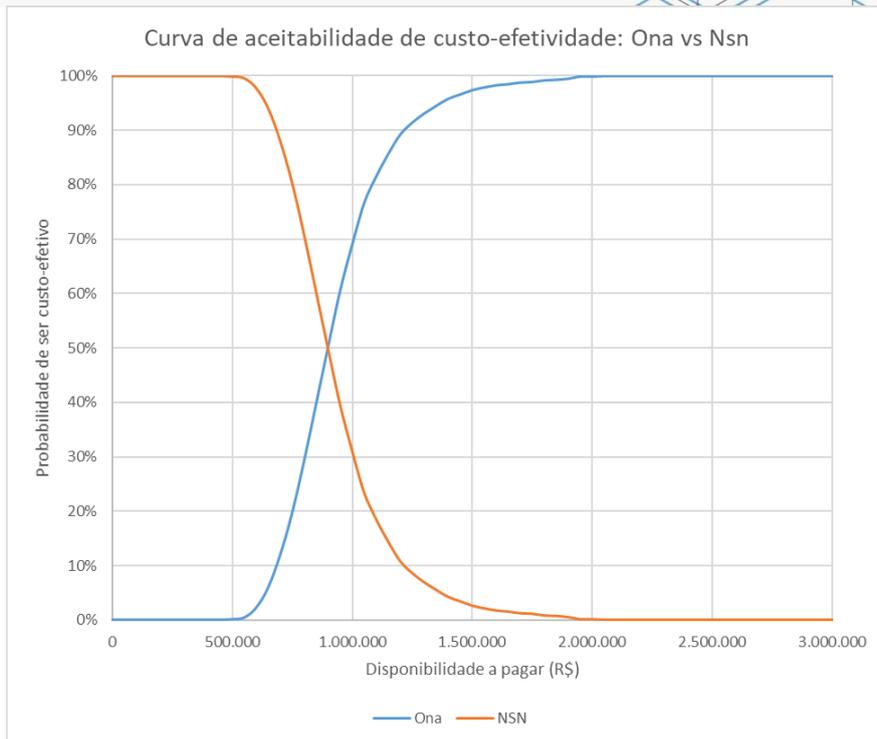


Figura 11. Curva de aceitabilidade vs. nusinersena

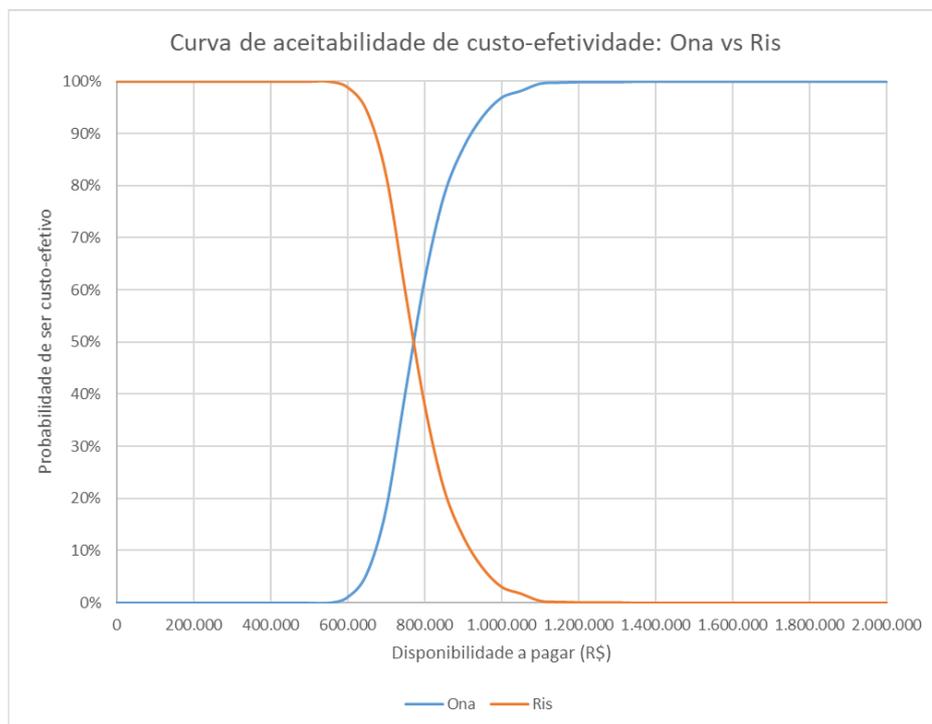


Figura 12. Curva de aceitabilidade vs. risdiplam

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

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

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de pacientes pediátricos com AME e idade menor de 2 anos com mutações bialélicas no gene SMN1 com diagnóstico AME tipo I ou mutações bialélicas no SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, o demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO). Para a análise da população prevalente foi realizada uma análise no Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (SIA/SUS) e foram identificados 110 pacientes com até 2 anos de idade e que receberam o tratamento entre julho e dezembro de 2021. Assumiu-se que no Ano 1 da análise, 66/110 pacientes (60%) irão se manter em tratamento com nusinersena e 40% irão migrar para outra terapia. Para os pacientes novos foi realizado uma abordagem epidemiológica para a estimativa. Foi identificada na literatura a incidência de AME (59) de 10 casos para 100.000 nascidos vivos. Essa taxa foi aplicada a população brasileira, que o IBGE estima em 2023 seja de 2.871.011 nascidos vivos, resultando em 287 pacientes brasileiros com AME.

De acordo com a literatura (60), pacientes com mutações bialélicas no gene SMN1 com 1 ou 2 cópias do gene SMN2 possuem uma probabilidade de 99,9% de desenvolver AME tipo I ou II; e pacientes com mutações bialélicas no gene SMN1 com 3 cópias do gene SMN2 possuem uma probabilidade de 90% de desenvolver AME tipo I ou II e apenas 10% de probabilidade de desenvolvem AME tipo 3. Sendo assim, considerou-se que os pacientes com AME tipo I e II já representam a totalidade dos pacientes na indicação proposta (mutações bialélicas no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2).

Considerando que a AME tipo I e tipo II correspondem a 87% de todos os casos de AME (59), estimou-se 249 pacientes (na indicação proposta) no ano de 2023. O mesmo racional de número de pacientes novos foi realizado para os demais anos. Também foi aplicado como premissa uma taxa de diagnóstico de 50% no Ano 1 da análise com um incremento anual de 5% para os demais anos. O demandante não justificou porque assumiu essa premissa de proporção de diagnósticos com nenhum dado da literatura, tampouco discutiu esse pressuposto mais a fundo. Essa incerteza na análise pode subestimar os resultados, já que mais pacientes estariam usando o medicamento de fato do que o calculado. A tabela 7 e 8 resume o cálculo populacional apresentado.

Tabela 7. Estimativa de Pacientes novos para AME

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
População brasileira*	216.187.587	217.555.231	218.931.527	220.316.530	221.545.234
Projeção de recém nascidos – taxa (por mil) [†]	13,27	13,06	12,85	12,65	12,45
Número de recém nascidos projetados	2.871.011	2.843.515	2.815.222	2.786.603	2.757.920
Número de pacientes com genótipo de AME (10 casos/100.000) [‡]	287	284	281	279	276
Número de pacientes na indicação proposta (87%) [§]	249	247	244	242	239
Pacientes diagnosticados (Ano 1/Ano 2/Ano 3/Ano 4/Ano 5: 50%/55%/60%/65%/70%)	125	136	146	157	167
Pacientes novos elegíveis a terapias	125	136	146	157	167

Tabela 8. Pacientes novos e pacientes em manutenção estimados

	Ano 1 (2023)	Ano 2 (2024)	Ano 3 (2025)	Ano 4 (2026)	Ano 5 (2027)
Pacientes novos	125	136	146	157	167
Pacientes em manutenção	110				
Total	235	136	146	157	167

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

Destes 70 pacientes em tratamento, foi aplicada uma proporção de 32% (42% de 58/76) que já haviam sido tratados com nusinersena por conta de perda ou estagnação de conquista de marcos motores do estudo (61). Estimando assim, um total de 22 pacientes que migram de manutenção de nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque no Ano 1 da análise. O mesmo racional de migração de pacientes em manutenção de nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque, foi atribuído para a migração de nusinersena para risdiplam (n = 22). Em cenário sem onasemnogeno abeparvoveque, considerou-se que todos os 44 pacientes migrariam para risdiplam. Não foi referenciado nenhuma

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

Tabela 9. Estimativa de número total de pacientes em manutenção por terapia modificadora da doença no ano 1 no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Número de pacientes	Ano 1)	
	n	%
Onasemnogeno abeparvoveque	22	20%
Nusinersena	66	60%
Risdiplam	22	20%
Total*	110	

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

Tabela 10. Distribuição dos pacientes novos entre as terapias modificadoras da doença no cenário com onasemnogeno abeparvoveque.

Tratamentos	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Onasemnogeno abeparvoveque	35,0%	45,0%	55,0%	60,0%	65,0%
Nusinersena	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%
Risdiplam	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

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

Tabela 11. Número de pacientes estimados com onasemnogeno abeparvoveque.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share onasemnogeno abeparvoveque	35%	45%	55%	60%	65%
Pacientes novos c/ onasemnogeno abeparvoveque	41	61	80	94	109
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS)	110	-	-	-	-
Market share onasemnogeno abeparvoveque	20%				
Pacientes que migram p/ onasemnogeno abeparvoveque	22	-	-	-	-
Total de Pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	66	61	80	94	109
Market share geral	28,0%	45%	55%	60%	65%

Tabela 12. Número de pacientes estimados com nusinersena.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share nusinersena	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5
Pacientes novos c/ nusinersena	41	37	33	31	29
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS)	110	-	-	-	-
Market share nusinersena	60%				
Pacientes que continuam com c/ nusinersena	66	-	-	-	-
Total de Pacientes entrantes com nusinersena	107	37	33	31	29
Market share geral	45,4%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

Tabela 13. Número de pacientes estimados com risdiplam.

Descrição	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Número de pacientes novos com AME	125	136	146	157	167
Market share risdiplam	32,5%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5
Pacientes novos c/ risdiplam	41	37	33	31	29
Pacientes que estavam em uso de nusinersena no SUS	110	-	-	-	-
Market share risdiplam	20%				
Pacientes que migram para risdiplam	22	-	-	-	-
Total de Pacientes entrantes com risdiplam	63	37	33	31	29
Market share geral	26,6%	27,5%	22,5%	20,0%	17,5%

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

Tabela 14. Análise de cenários exploratórios de impacto orçamentário.

Cenários exploratórios	Base	Min	Máx
Pacientes em manutenção – Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1	40%	20%	60%
Pacientes em manutenção – 100% dos pacientes que migram de nusinersena para outra terapia vão para onasemnogeno abeparvoveque	50%	-	100%
	35%	20%	50%
Pacientes novos –	45%	30%	60%
% difusão de Zolgensma em pacientes novos (Ano 1 / Ano 2/ Ano 3/ Ano 4 / Ano 5)	55%	40%	70%
	60%	45%	75%
	65%	50%	80%

Resultado do impacto orçamentário

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

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

Tabela 15. Estimativa de custos do cenário sem onasemnogeno abeparvoveque

Descrição	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Nusinersena - custos de aquisição do medicamento	83.553.540	95.347.858	110.780.406	130.495.149	150.624.134
Nusinersena - custos de Administração	161.744	184.576	214.450	252.614	291.580
Risdiplam – custos de aquisição do medicamento	20.450.778	36.064.467	58.964.977	73.027.990	86.795.755
Custos médicos com AME	2.775.620	5.376.216	7.648.075	10.062.321	12.610.621
Custo total	106.941.682	136.973.116	177.607.908	213.838.073	250.322.089

Tabela 16. Estimativa de custos do cenário com onasemnogeno abeparvoveque

Descrição	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Onasemnogeno abeparvoveque - custos de aquisição do medicamento	375.467.795	349.843.740	460.792.834	540.109.633	622.316.402
Onasemnogeno abeparvoveque - custos de Administração	23.074	21.499	28.317	33.192	38.243
Nusinersena - custos de aquisição do medicamento	63.867.014	62.238.164	62.099.211	66.680.745	70.363.322
Nusinersena - custos de Administração	123.635	120.481	120.212	129.081	136.210
Risdiplam – custos de aquisição do medicamento	12.110.922	20.801.829	32.279.680	37.242.691	40.616.871
Custos médicos com AME	2.745.092	5.055.867	6.889.806	8.749.878	10.659.485
Custo total	454.337.532	438.081.580	562.210.060	652.945.221	744.130.534

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

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

Impacto Orçamentário	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Cenário com Onasemnogeno abeparvoeque	454.337.532	438.081.580	562.210.060	652.945.221	744.130.534
Cenário sem Onasemnogeno abeparvoeque	106.941.682	136.973.116	177.607.908	213.838.073	250.322.089
Incremental	347.395.850	301.108.463	384.602.152	439.107.148	493.808.445

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

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

Tabela 18. Análises de cenários exploratórios de impacto orçamentário.

Cenário	Resultados	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Caso base	Impacto incremental (R\$)	347.395.850	301.108.463	384.602.152	439.107.148	493.808.445
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoeque	66	61	80	94	109
Pacientes em manutenção - Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1 Cenário de baixa migração	Impacto incremental (R\$)	287.056.386	303.558.929	387.710.804	441.489.218	495.756.756
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoeque	55	61	80	94	109
Pacientes em manutenção - Taxa de migração (switch) de nusinersena para outras terapias no Ano 1 Cenário de alta migração	Impacto incremental (R\$)	408.440.859	298.758.927	381.401.797	436.725.523	491.912.021

	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	77	61	80	94	109
Pacientes em manutenção – 100% dos pacientes que migram de nusinersena para outra terapia vão para onasemnogeno abeparvoveque	Impacto incremental (R\$)	468.768.784	296.239.951	378.171.444	434.157.420	489.703.032
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	88	61	80	94	109
Pacientes novos – % difusão de Zolgensma (Ano 1 a Ano 5) Cenário de baixa migração	Impacto incremental (R\$)	250.394.396	200.171.425	280.684.379	331.602.006	383.308.504
	Número de pacientes com onasemnogeno abeparvoveque	47	41	58	71	84
Pacientes novos - % difusão de Zolgensma (Ano 1 a Ano 5) Cenário de alta migração	Impacto incremental (R\$)	444.420.810	402.045.502	488.519.925	546.612.289	604.308.386

Condições de pagamento e compartilhamento de risco

O demandante apresenta uma proposta para viabilizar a incorporação de onasemnogeno abeparvoveque ofertando a possibilidade de parcelamento do pagamento do valor do tratamento por paciente da seguinte forma: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela).

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

- parcelamento de pagamento (por paciente da seguinte forma: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela));
- acompanhamento dos pacientes em instituição (ões) escolhida (s) pelo Ministério da Saúde e treinada(s) pela Novartis;
- após a infusão serão medidos os seguintes desfechos: morte ou necessidade de ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença;
- na ocorrência de qualquer um dos desfechos mencionados, as parcelas de pagamento faltantes serão canceladas.

O demandante salienta que essa proposta de compartilhamento de risco deve ser entendida como uma etapa inicial de implementação do primeiro real acordo de compartilhamento de riscos no SUS.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

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

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

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

Scottish Medicines Consortium (SMC)

No SMC, em fevereiro de 2021, o medicamento foi recomendado para pacientes com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou pacientes pré-sintomático com AME com mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2, onde se espera que os pacientes desenvolvam AME tipo I.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis^{TM9}, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2). A busca foi realizada em agosto de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

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

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

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

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

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de onasemnogeno abeparvoveque em indivíduos com AME tipo I possui evidências favoráveis de efetividade no desfecho crítico de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), com estimativas de grande magnitude nos seguimentos de 12 e 24 meses (aproximadamente 95%). Tais estimativas são semelhantes ao tratamento oral com risdiplam e divergem substancialmente do que se observa na história natural da doença sem o uso de um tratamento farmacológico específico (aproximadamente 29% em 12 meses) ou até mesmo com a terapia específica com nusinersena disponível no SUS (aproximadamente 61% em 12 meses). Adicionalmente, o tratamento foi efetivo em promover o alcance de marcos do desenvolvimento motor, obtendo estimativas potencialmente superiores às observadas em outras terapias incorporadas ao SUS, com aproximadamente 80% dos pacientes com AME tipo I atingindo níveis altos de resposta motora, comparado a 56% em uso de risdiplam. No caso de pacientes pré-sintomáticos, os níveis de respostas foram ainda maiores, alcançando 100% dos pacientes com duas ou três cópias do gene SMN2. Tais respostas não ocorrem na história natural da doença, sendo considerados aqui como desfechos importantes para a tomada de decisão. O risco de viés associado ausência de randomização e grupos comparadores, a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral e a evidência indireta de estudos limitados ao tipo I e duas cópias de SMN2 possuem impacto na certeza das evidências para a pergunta clínica deste relatório, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA (⊕⊕⊖⊖) nos desfechos críticos e importantes.

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

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

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

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

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

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

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 22/06/2022 a 03/07/2022. 501 pessoas se inscreveram e as representantes foram definidas a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real acessível a todos os inscritos. Uma das representantes, porém, não pôde estar presente devido a questões de saúde de sua filha, que é paciente com a condição clínica em questão.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Outra pergunta apresentada disse respeito ao desenvolvimento motor da paciente, isto é, se está compatível com a sua idade. A representante coloca que ele ainda está abaixo do esperado, pois com dois anos e cinco meses ela já deveria

andar, correr e pular, o que não é possível no momento. Atualmente, a criança anda bem com apoio, seja com andador, de mãos dadas ou se apoiando em objetos. O andar sem apoio é que foi iniciado agora, pois há mais ou menos um ou dois meses a paciente vem obtendo mais equilíbrio e se sentindo mais segura para começar a se soltar e andar sozinha, no entanto, esse marco ainda não foi alcançado.

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

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

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoides.

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

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 58 foi realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Foram recebidas 1.288 contribuições, sendo 53 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 1.235 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das

contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 53 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 34 tiveram seu conteúdo analisado, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 5 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, e 48 não concordaram.

Perfil dos participantes

A maioria dos indivíduos que contribuiu nos formulários técnico-científico eram profissionais de saúde do sexo feminino concentrados na região Sudeste na faixa etária de 25 a 59 anos.

Tabela 19 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 58, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	47 (94%)
Paciente	0 (0)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	7 (14)
Profissional de saúde	26 (55)
Interessado no tema	14 (30)
Pessoa jurídica	3 (x)
Empresa	1 (33)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	2 (66)
Sociedade médica	0 (0)
Outra	0 (0)

Tabela 20 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 58, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	

Feminino	37 (70)
Masculino	16 (30)
Cor ou Etnia	
Amarelo	2 (4)
Branco	39 (74)
Indígena	0 (0)
Pardo	12 (23)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	7 (13)
25 a 39 anos	22 (42)
40 a 59 anos	22 (42)
60 anos ou mais	1 (2)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	3 (6)
Sul	17 (33)
Sudeste	27 (52)
Centro-oeste	5 (10)

Evidências clínicas

Ao todo, foram recebidas 31 contribuições relacionadas aos aspectos das evidências clínicas do Relatório de Recomendação da Conitec. Após exclusão de uma contribuição duplicada, e de seis outras contribuições não especificadas, o conteúdo das contribuições foi analisado e agrupado nos principais temas a seguir.

Grande magnitude de efeito

Foram recebidas contribuições que destacam a grande magnitude de efeito em termos de sobrevida global, sobrevida livre de ventilação permanente e alcance de marcos motores do tratamento com onasemnogeno

abeparvoecem comparação à história natural da AME. Tais aspectos já haviam sido citados no Relatório preliminar, sendo ratificados pelas contribuições.

“Reforçamos aqui o perfil de eficácia da terapia: SLE de 91%-100%, 73-96% com CHOP-INTEND > 40 pontos, 96% ganharam pelo menos 4 pontos na escala CHOP-INTEND.”

“Todos os estudos clínicos (START, LT-001, STR1VE-US, STR1VE-EU), estudos de comparação indireta , (DABBOUS, 2019, BISCHOF, 2021, RIBERO, 2022) e estudos observacionais (WALDROP, 2020, CHAND, 2021, , WEISS, 2021, D’SILVA, 2022) apresentados mostram um perfil de eficácia muito robusto e satisfatório”

“Apesar do pequeno número de pacientes tratados neste estudo clínico (15), os resultados de eficácia são muito consistentes, pois afastam-se de forma marcante da evolução natural da doença, que é a inexorável e rápida perda das funções motoras. Portanto, a eficácia não pode ser subvalorizada neste grupo”

Cabe, entretanto, destacar que algumas contribuições destacaram a necessidade de se considerar também os dados do estudo STR1VE. Tal estudo será descrito em tópico específico de “Novas evidências” desta consulta.

Relato de casos com experiência clínica positiva

Foram recebidas contribuições de especialistas que relatam casos, não publicados, com experiência positiva em relação aos principais desfechos apresentados no relatório preliminar. Tais experiências são consistentes com os desfechos observados nos estudos clínicos considerados na discussão inicial da Conitec.

“Foram avaliados 3 pacientes que fizeram uso de Onasemnogeno abeparvoeque através da escala CHOP INTEND, Iniciaram a medicação aos 16 meses, 21 meses e 18 meses. antes da medicação pontuaram 56, 44 e 28 pontos respectivamente. Após medicação 61 (após 8 meses), 53 (após 6 meses) e 43 pontos (após 9m)”

“Tenho experiência de 2 pacientes (de 1 a 2 anos) que receberam a medicação, ambos obtiveram melhora clinica importante adquirindo marcos do desenvolvimento como sentar, falar, melhora da força principalmente membros superiores, melhora do padrão respiratório e alimentação oral.”

“A nossa experiência prática de acompanhamento clínico de 5 pacientes que realizaram terapia gênica revela que os mesmos ganharam marcos motores, ganharam pontuação na escala CHOP INTEND, reduziram o número de aspirações de via oral, reduziram a incidência de internações por afecções



respiratórias e reduziram o tempo de ventilação. Nenhum deles apresentou hepatite grave fatal ou microangiopatia trombótica.”

Limitações de evidências em doenças raras

Foram recebidas contribuições que destacam as limitações metodológicas inerentes à pesquisa clínica em doenças raras, citando-se a dificuldade de obter tamanhos amostrais e grupos comparadores robustos. Tais limitações e seu contexto em doenças raras, fez parte da análise preliminar da Conitec ao analisar o grau de certeza das evidências e ponderação de suas conclusões.

“O desenvolvimento e a incorporação de terapias para doenças ultrarraras, como AME, só será viável se os diferentes atores (como a CONITEC) entenderem a importância de aceitar desenhos de estudo adaptativos e evidências oriundas de estudos que não sejam ensaios randomizados controlados.”

“A inexistência de grupo placebo no início do estudo clínico pode ser compreendida pela lógica da ética médica. Considerando-se a AME tipo 1 uma emergência médica cuja não intervenção terapêutica implica rápida progressão de fraqueza muscular e óbito, e considerando-se ser a medicação de administração única, incluir um grupo placebo, que não se beneficiaria do tratamento, parece comprometer o preceito fundamental da vida e o princípio de não fazer mal ao paciente”

“Depois da aprovação de outras terapias modificadoras da doença, não seria justificável um estudo controlado randomizado”

Consistência de achados com dados de mundo real

Foram recebidas contribuições que destacam a consistência dos achados na pesquisa clínica com as estimativas obtidas de estudos em um contexto de mundo real. Tais evidências e suas limitações fizeram parte do conjunto de evidências incluído na análise preliminar da Conitec.

“Há artigos com casuística de vida real, 76 pacientes da Alemanha e 21 crianças australianas, que tiveram melhor resultado que os pacientes com outros medicamentos modificadores da doença”

“As evidências foram demonstradas em diversos estudos pivotais e de vida real em diversos países do mundo.”

Cabe, entretanto, destacar que foram compartilhados alguns dados de um registro de pacientes não publicado, implementado pelo Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (INAME). Tais dados não estavam disponíveis na análise preliminar da Conitec e serão descritos em tópico específico de “Novas evidências” desta consulta.

Manutenção de efeitos em longo prazo

Foram recebidas contribuições que destacam a existência de evidências sobre a manutenção de efeitos em longo prazo (5 anos), citando-se os dados disponíveis dos estudos de extensão. Tais evidências e suas limitações fizeram parte do conjunto de evidências incluído na análise preliminar da Conitec.

“É eficaz, com dados disponíveis de 5 anos de seguimento, demonstrada no quesito sobrevida e em evitar ventilação permanente, e permitindo alcance de marcos motores antes não vistos.”

“Verificam-se evidências científicas que corroboram a eficácia a curto e médio prazo (5 anos) e segurança, tanto em ensaios clínicos controlados como em estudos de vida real.”

“dados de acompanhamento de 5,2 anos reforçam os benefícios clínicos da terapia no longo prazo.”

Importância do diagnóstico e tratamento precoce

Foram recebidas contribuições que destacam a importância diagnóstico precoce e o pronto estabelecimento do tratamento específico visando prevenir a evolução de danos neurológicos e motores. Nestas contribuições, cita-se ainda a inclusão do diagnóstico de AME no rol de doenças a serem identificadas pelo Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) (teste do pezinho). Tais considerações foram agregadas à análise do conjunto de evidências incluído na análise preliminar da Conitec.

“A terapia gênica tem se mostrado mais eficaz e mais segura quanto mais jovem e menos sintomático é o paciente”

“[...] sabendo que teremos a ampliação do teste do pezinho para AME antecipada para 4º etapa, não faz sentido não ter esta tecnologia, e todos os recém diagnosticados possam ter a oportunidade de viver e viver sem medo [...]”

“Fator importante é que, no teste do pezinho faremos o diagnóstico em bebês pré-sintomáticos e com o diagnóstico genético confirmatório de AME, antes dos 30 dias de vida.”

Cabe, ressaltar que algumas contribuições destacaram a necessidade de se considerar também os dados do estudo STR1VE, o qual trata justamente da população pré-sintomática com diagnóstico e tratamento precoce. Tal estudo

será descrito em tópico específico de “Novas evidências” desta consulta. Em relação à inclusão do diagnóstico de AME no Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), a LEI Nº 14.154, DE 26 DE MAIO DE 2021, em vigor desde maio de 2022, prevê em sua quinta etapa de expansão, a inclusão do diagnóstico de AME. Tal implementação nacional, entretanto, é realizada somente após a publicação das normativas do Ministério da Saúde. Apesar da existência de iniciativas locais de Secretarias de Saúde, em consulta às normativas vigentes, a AME não faz ainda parte do rol nacional de doenças rastreadas no PNTN.

Ausência de evidências de superioridade

Foram recebidas contribuições destacando que, apesar da grande magnitude de efeito, não estão disponíveis evidências robustas que comprovem qualquer superioridade em termos de eficácia do tratamento com onasemnogeno abeparovéc em relação aos demais tratamentos incorporados ao SUS (risdiplam e nusinersena). Tais limitações foram consideradas na análise do conjunto de evidências incluído na análise preliminar da Conitec.

“Estudos comprovam a segurança e eficácia dos medicamentos disponíveis, mas não apontam a superioridade de um deles sobre os demais. A prescrição do medicamento deve considerar critérios clínicos, idade, estado prévio, custo, adesão, mecanismo de ação, forma de aplicação e escolha da família.”

“Concordamos com a CONITEC que a ausência de estudos com comparação direta entre estas terapias impede no momento a conclusão de que alguma destas terapias seja mais ou menos eficaz do que as outras. Análise indireta dos estudos pivotais das 3 terapias sugere fortemente que a eficácia é similar entre elas.”

Incerteza em relação aos dados de segurança

Foram recebidas contribuições destacando que o tratamento foi associado a importantes eventos adversos, incluído óbitos, e que as evidências atualmente disponíveis são incertas quanto ao grau de segurança do tratamento e suas consequências. Essas contribuições ressaltam ainda a necessidade do efetivo monitoramento dos pacientes em uma possível incorporação. Tais limitações foram consideradas na análise do conjunto de evidências incluído na análise preliminar da Conitec.

“[...] foram apontadas preocupações quanto a segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Sobre os relatos recentes de duas mortes (Rússia e Cazaquistão) de pacientes em uso desta terapia gênica, que exige uso de corticoides de longo prazo, também foi enfatizada a incerteza sobre sua segurança em pacientes com peso mais elevado, que estariam expostos a mais riscos com o uso de corticoides.”

“No entanto, devido a imunogenicidade do vetor viral, há necessidade de uso de corticoterapia em altas doses por pelo menos 2 meses. Eventos adversos graves tem sido relatados, incluindo alguns fatais. Mas acreditamos que tais eventos não deveriam impedir a incorporação da terapia, e que a construção do PCDT é de suma importância para orientar os médicos quanto a abordagem e condução destes eventos adversos e também na forma de seguir estes pacientes após a introdução da terapia.”

“É fundamental que os pacientes sejam monitorados regularmente por pelo menos 3 meses após a infusão da terapia gênica e por períodos mais longos, conforme indicação clínica”

Ainda dentro do aspecto de segurança, algumas contribuições destacaram a tendência de um perfil de maior mais segurança em casos de menor idade e peso corpóreo, como na instituição pré-sintomática do tratamento.

“[...] recomendação de incorporação com algum critério de limitação de público-alvo, mais reduzido do que o critério de bula, desde que não inferior a 12 meses de idade, que é a mediana de idade no diagnóstico genético da população do estudo epidemiológico do INAME, e poderia ser extrapolada para estimar a idade no diagnóstico da população de AME Tipo 1 no Brasil”

“Sendo assim, acredito que a terapia gênica, por sua eficácia, segurança e facilidade de administração (dose única), possa ser uma estratégia terapêutica contemplada no tratamento da AME e incorporada ao SUS, especialmente em pacientes menores de 1 ano e menores de 12 quilos.”

“Considero que a CONITEC deva seguir linha similar ao NICE, com acesso até 12 meses de idade, incluindo pré-sintomáticos, sendo que entre 7-12 meses o caso deverá ser liberado por comitês estaduais ou regionais a serem criados”

Comodidade posológica

Foram recebidas contribuições destacando a comodidade posológica do tratamento com onasemnogeno abeparvovec, baseado na administração de uma dose única do produto. Tal comodidade foi destacada nas considerações da análise preliminar da Conitec.

“Para além das evidências sobre eficácia, é importante destacar que a questão posológica: o fato de Zolgensma ser uma terapia de dose única torna esta medicação muito atrativa, especialmente quando consideramos que a outras duas terapias disponíveis devem ser administradas pelo resto da vida do paciente.”

“A terapia gênica, tem a grande vantagem de ser administrada em dose única.”

“Sendo assim, acredito que a terapia gênica, por sua eficácia, segurança e facilidade de administração (dose única), possa ser uma estratégia terapêutica contemplada no tratamento da AME e incorporada ao SUS [...]”

Outros aspectos

Além dos aspectos citados, algumas contribuições destacaram se considerarem aspectos além das evidências discutidas, citando-se o fato de ser uma “terapia inovadora” e pautada uma “esperança de cura”.

“o Zolgensma é a primeira terapia gênica desenvolvida para o tratamento da AME, uma doença rara e progressiva, - o medicamento foi avaliado e recomendado por diversas agências internacionais, - é uma terapia de dose única e que atua na causa raiz da AME”

“A medicação é a única chance de vida”

Novas evidências

A seguir, são descritas as evidências compartilhadas pelas contribuições da Consulta Pública que não haviam sido consideradas na análise preliminar da Conitec. Um ponto consistente entre as contribuições encaminhadas foi o destaque à necessidade de considerar também os resultados recentemente publicados do estudo SPR1NT. Tal estudo não havia sido incluído na versão preliminar do relatório. Contudo, a partir dos argumentos apresentados, observa-se que, apesar de não se tratar de pacientes diagnosticados com AME tipo I, seriam pacientes com a confirmação das mutações e presença de até 3 cópias do gene SMN2. Avalia-se que a característica se enquadra na indicação completa apresentada pelo demandante, sendo assim, agregadas ao relatório as informações do estudo SPR1NT, descritas abaixo:

Ensaio clínico SPR1NT (NCT03505099)

Os artigos publicados por Strauss (2022) trazem os principais resultados do estudo SPR1NT (NCT03505099), um estudo de fase III, multicêntrico em seis países (Austrália, Bélgica, Canadá, Japão, Reino Unido e Estados Unidos da América), de braço único para investigar a eficácia e segurança do onasemnogene abeparvovec para crianças pré-sintomáticas com mutações bialélicas SMN1 tratadas com ≤ 6 semanas de vida. O estudo analisou os pacientes em 2 coortes de acordo com o número de cópias do gene SMN2.

Coorte 1 (2 cópias do do gene SMN2)

A coorte 1 do estudo STR1VE incluiu 14 pacientes lactentes pré-sintomáticos com mutações genéticas confirmadas e duas cópias de SMN2. A idade média na aplicação da dose foi de 20,6 (DP: 7,9) dias, com peso médio de 3,6 (DP: 0,39) Kg, sendo 71% do sexo feminino. O estudo teve seu início em 2018, completando o seguimento em dezembro de 2020.

Ao final do acompanhamento de 18 meses, 100% (IC95%: 80,7 a 100, n = 14/14) das crianças sobreviveram livres de ventilação permanente. Todas atingiram o desfecho primário de se sentar independente por pelo menos 30 segundos, comparado com nenhum dos 23 pacientes não tratados com AME tipo 1 na Coorte PNCR ($P < 0,0001$). Adicionalmente, todas as crianças desenvolveram marcos motores e 13 mantiveram o peso corporal ($\geq 3^{\circ}$ percentil OMS) até 18 meses. No desfecho de 40 pontos na escala CHOP-INTEND, todas as 14 crianças alcançaram este marco, comparado a nenhuma na história natural (Figura X).

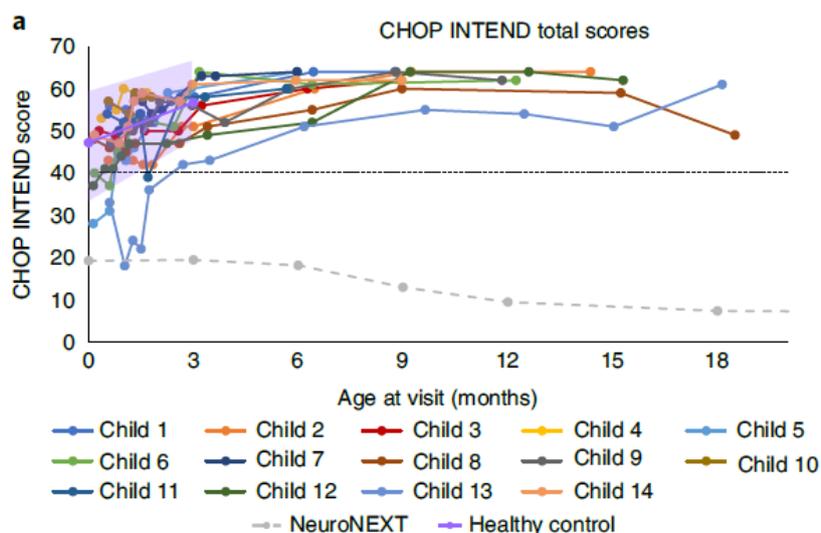


Figura 13. Função motora dos pacientes do estudo STR1VE avaliada pela escala CHOP INTEND. Fonte: Strauss (2022)

Em relação aos dados de segurança, cada criança experimentou pelo menos um evento adverso, e cinco (36%) tiveram pelo menos um evento adverso considerado grave. Sete hepatotoxicidades, com elevação de enzimas hepáticas, ocorreram em três de 14 (21%) crianças, sendo eventos leves ou moderados e resolvidos com modificação da dose de prednisolona. Três eventos de trombocitopenia ocorreram em três crianças, sendo todos leves e resolvidos sem intervenção.

Coorte 2 (3 cópias do do gene SMN2)

A coorte 2 do estudo STR1VE incluiu 15 pacientes lactentes pré-sintomáticos com mutações genéticas confirmadas e três cópias de SMN2. A idade média na aplicação da dose foi de 28,7 (11,68) dias, com peso médio de 4,1 (0,53) Kg, sendo 60% do sexo feminino.

Ao final do acompanhamento de 24 meses, 100% (IC95%: 81,9 a 100, n = 15/15) das crianças sobreviveram livres de ventilação permanente. Todas as 15 (100%) crianças atingiram o desfecho primário de ficar em pé independente por pelo menos 3 segundos em qualquer visita até 24 meses de idade (14 dentro da janela normal de desenvolvimento), comparado a 19 de 81 (24%) pacientes com AME na história natural do estudo PNCR. Ao todo, 14 crianças caminharam

independentemente (11 dentro da janela normal de desenvolvimento), em comparação com 17 de 81 pacientes (21%) no estudo PNCR.

Em relação aos dados de segurança, cada criança experimentou pelo menos um evento adverso, e três (20%) um evento adverso considerado grave. Treze hepatotoxicidades ocorreram em quatro de 15 (27%) crianças, sendo a maioria eventos leves ou moderados (exceto um evento de grau 3) e resolvidos com aumentos na dose de prednisolona. Três eventos relacionados à trombocitopenia ocorreram em duas das 15 (13%) crianças, sendo considerados leves ou moderados e resolvidos sem sequelas.

Registro do INAME

De acordo com a contribuição encaminhada pelo Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (INAME), cita-se que desde 2019, o INAME tem feito um levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME por meio de uma busca ativa em todas as regiões do Brasil. Com base nos seus registros, estima-se atualmente uma população de 1.509 pacientes, sendo 511 (34%) são do tipo 1; 508 (34%) são do tipo 2 e 367 (24%) são do tipo 3. A partir destes dados, cita-se que mais de 900 pacientes (cerca de 60% da população total) estão em tratamento com nusinersena. Tal estimativa diverge daquela apresentada na análise preliminar da Conitec, onde, segundo dados do DataSUS (07/2022), apenas 185 pacientes do Tipo 1 estariam recebendo o tratamento pelos critérios do PCDT no SUS (o que equivale a 36% do total de pacientes Tipo 1 mapeados pelo INAME). Como possíveis justificativas para esta divergência, o INAME algumas hipóteses em sua contribuição:

“os pacientes que tiveram acesso ao tratamento pela via judicial, antes da sua incorporação ao SUS, permanecem por esta via de acesso; o fato de o PCDT estabelecer a ventilação invasiva permanente como critério de exclusão levou os pacientes com essa condição (que no caso do Tipo 1 são muitos) a buscarem outras formas de acesso; alguns pacientes recebem o tratamento através da saúde suplementar.”

O INAME estima ainda que 108 pacientes estejam em tratamento com risdiplam (cerca de 7% da população total mapeada pelo INAME) e que, até o mês de setembro de 2022, pelo menos 119 pacientes no Brasil receberam o tratamento com onasemnogeno abeparvovec, sendo que mais de 70% dos pacientes tiveram o acesso pela via judicial contra o Poder Público (maioria contra a União). Destes pacientes, o instituto cita que:

“Dos 119 pacientes mapeados pelo INAME que receberam a terapia gênica, 3 (2,5% do total) foram a óbito, sendo que em dois casos o óbito aconteceu até 14 dias após a infusão, e em um caso o óbito aconteceu até 60 dias após a infusão. O INAME não tem informações completas ou detalhadas sobre a causa destes óbitos.”

Após o levantamento citado, o INAME conduziu o primeiro estudo epidemiológico brasileiro sobre AME, por meio de um registro autorrelatado de pacientes com atrofia muscular espinhal. O estudo, registrado na Plataforma Brasil e aprovado por comitê de ética (Número Protocolo CEP: 5100. Número do Parecer: 4.424.808), tem como investigadores o Dr. Edmar Zanoteli e o Dr. Rodrigo de Holanda Mendonça (FM-USP) e teve sua coleta de dados entre janeiro e dezembro de 2021, atingindo o total de 750 respondentes, dos quais 706 foram incluídos (Tabela 21).

Tabela 21. Características basais da população com atrofia muscular espinhal em acompanhamento pelo registro de pacientes do INAME.

Características	Total, N = 706 ¹	Tipo 1, N = 296 (42%) ¹	Tipo 2, N = 235 (33%) ¹	Tipo 3, N = 160 (23%) ¹	Outros, N = 15 (2.1%) ¹	Valor p ²
Idade (anos)	8.0 (3.0, 20.0)	3.0 (1.0, 6.0)	11.0 (6.0, 21.5)	26.0 (12.0, 36.2)	33.0 (1.5, 40.5)	<0.001
Sexo						0.071
Feminino	366 (51.8%)	146 (49.3%)	114 (48.5%)	98 (61.3%)	8 (53.3%)	
Masculino	339 (48.0%)	150 (50.7%)	120 (51.1%)	62 (38.8%)	7 (46.7%)	
Não especificado	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

¹Mediana (AIQ); n (%)

²Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

Fonte: Contribuição da INAME

Nesta população, a mediana de idade de diagnóstico genético dos pacientes do Tipo 1 foi de 12 meses, sendo que 49% dos pacientes do Tipo 1 tiveram diagnóstico até os seis meses de idade. Já a mediana da idade no diagnóstico dos pacientes do Tipo 2 foi de 36 meses. Não foram indicadas publicações ou endereços de acessos a outros dados e estimativas provenientes deste estudo.

Avaliação econômica

As contribuições sobre avaliação econômica versaram sobre os custos excessivos com o medicamento já existindo uma alternativa de tratamento no SUS e sobre a destaca eficácia do medicamento em estudos de outros países.

“[Razão de custo-efetividade elevada em relação a alternativas que podem ser consideradas boas.]”

“[Custo elevadíssimo do tratamento]”

“[Apesar de assegurar resultados extraordinários, é uma terapia de elevado custo. Estudos apontam que é uma estratégia custo-efetiva para crianças de até 2 anos de idade, em comparação com o uso crônico de outras estratégias como o Risdiplan® e o Spinraza.]”

‘[Na Itália durante 4 anos após a infusão não é feito Spinraza, os números são equivalentes]’

Contribuições da empresa fabricante

A contribuição do demandante apresentou resultados de um estudo de custo-efetividade realizado para o contexto dos Estados Unidos mostrando o onasemnogeno abeparoveque como dominante em relação ao risdiplan. Resultados de análise de custo-efetividade não são transponíveis entre países com sistemas de saúde tão diferentes principalmente no que concerne ao financiamento e organização da rede.

Além disso o demandante justificou que não fez uma fronteira de eficiência pois esta seria fortemente sensível a comparação de custos, o que para ele não representa o objetivo da discussão. Segue texto:

“...o uso de uma fronteira de eficiência para o contexto em questão seria fortemente sensível à comparação de custos entre as terapias, não representando o objetivo principal da discussão. Sendo assim, as análises de custo-efetividade foram endereçadas separadamente, tendo em vista apresentar as melhores evidências disponíveis até o momento, ou seja, uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC, Matching-Adjusted Indirect Comparison) para estimar o efeito do tratamento com onasemnogeno abeparoveque relativo ao tratamento com nusinersena em pacientes sintomáticos com AME tipo 1, com acompanhamento de até 24 meses, e outra análise de custo-efetividade de comparação indireta para o caso do risdiplan”

Apesar do demandante discordar do encurtamento do horizonte temporal ele concorda com a criação de cenários de análise que contemplem outros horizontes e ressalta os ganhos em QALY do medicamento nos horizontes de 10 e 25 anos sendo 1,16 QALY incremental e 2,28 QALY incremental respectivamente para o nusinersena. Para os risdiplan os ganhos de QALY incremental foram de 1,52 QALY e 3,31 QALY para 10 e 25 anos de horizonte respectivamente. Os resultados de custo-efetividade incremental desses cenários já foram relatados no relatório preliminar. Resultados com taxa de desconto 1,5% ao invés de 5% também foram mostrados e o ICER fica em torno de R\$230.876/QALY. O demandante que essa taxa de desconto é praticada pelo NICE no caso de doenças raras.

Impacto orçamentário

As contribuições relativas ao impacto orçamentário trataram do custo elevado tecnologia com a quantidade reduzida de pacientes a serem tratados bem como a existência de outros tratamentos no SUS para a doença dificultando

a eficiência alocativa. Dos que foram contra a recomendação foi mencionado que o medicamento é de dose única o que tornaria viável para o orçamento e questões relacionadas a redução de custos com judicialização.

“[Impacto orçamentário muito elevado, infelizmente, para tratar poucos pacientes que já contam com alternativas no SUS.]”

“[Existe opção de tratamento disponível, a qual já incorre em grande impacto orçamentário para o SUS, devido à alta razão de custo efetividade. Essa consegue extrapolar qualquer eficiência alocativa.]”

“[Novamente, reitero, uma medicação em dose única é muito mais viável para o orçamento que as drogas cujo uso é contínuo e ininterrupto por toda a vida].”

“[A terapia genica incluída ao SUS, proporcionará redução no custo total do tratamento, pagando menos pelo medicamento, sem custo judicial e melhor ganho de força e qualidade de vida para os pacientes com o tratamento precoce]”

Contribuição além dos aspectos citados

As contribuições relativas a outros aspectos citados relatam a experiência de profissionais de saúde que tratam de pacientes com a doença. Foram relatados resultados positivos em pacientes que tocaram o nusinersena pela intervenção avaliada no relatório, além de alguns comentários sobre efeitos colaterais.

“[Sob meus cuidados, três crianças foram tratadas com Zolgensma®. Todas estavam em uso de Spinraza® que foi suspensa após a terapia genica. Seguindo a recomendação da bula, todas receberam prednisolona (dois deles por 60 dias e um por 103 dias). A evolução clínica delas está de acordo com os estudos.]”

“[Ainda sobre efeitos colaterais: as crianças que fizeram isolamento após a infusão tiveram menos aumento de TGO e TGP. Tive 1 paciente com MAT que saiu com transfusão de sangue e plaquetas o ideal seria plasmaferese. Os cuidados pos zolgensma deveria ser o mesmo pos TMO]”.

Recomendação preliminar da Conitec

Os comentários relativos a recomendação preliminar do Conitec são a favor e contra a incorporação. Há críticas a idade de corte para uso do medicamento sugerindo ser abaixo de 6 meses e sinalizações quanto ao alto impacto

orçamentário considerando haver alternativas no SUS. Também há relatos sobre a resposta satisfatória do tratamento feita por profissionais de saúde.

“[Da forma que foram apresentados os resultados dos estudos e incorporação para pacientes até 2 anos, levando em consideração ao grande impacto econômico, não deve ser incorporado. Sugiro reavaliar a incorporação para pacientes até 6 meses de idade que apresentam resultados mais consistentes.]”

“[Impacto orçamentário muito alto, há alternativas disponíveis e incerteza se paciente continuará tratamento após o onasemnogeno com risdiplam ou nusinersena].”

“[Várias crianças que receberam o tratamento com Zolgensma tiveram excelente resposta, muito melhor que a resposta vista com os demais medicamentos modificadores da doença, e em período mais rápido].”

“[Sou fisioterapeuta e professora da UFRJ e realizo avaliações dos pacientes com AME tipo 1 que fizeram uso do Onasemnogeno abeparvoveque através da escala CHOP INTEND e as crianças apresentam melhora da sua capacidade funcional].”

Nova proposta de compartilhamento de risco do fabricante

O demandante manteve a proposta do dossiê da demanda e adicionou outros componentes. A proposta inicial consiste em:

- a) proposta de parcelamento: 50% na infusão (1ª parcela), 30% após 12 meses da infusão (2ª parcela) e 20% após 24 meses da infusão (3ª parcela);
- b) proposta de acordo de compartilhamento de risco: o parcelamento de pagamento conforme mencionado acima e o acompanhamento dos pacientes em instituição (ões) escolhida (s) pelo Ministério da Saúde e treinada(s) pela Novartis; a medição dos desfechos de morte ou necessidade de ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença e o cancelamento das parcelas de pagamento faltantes na ocorrência de qualquer um dos desfechos mencionados.

Adicionalmente foi incluído na proposta:

- c) A inclusão de um novo desfecho de eficácia da função motora para o tratamento dos pacientes elegíveis ao onasemnogeno abeparvoveque, a escala CHOP-INTEND;
- d) O volume máximo de tratamentos com onasemnogeno abeparvoveque a serem pagos pelo Ministério da Saúde, no limite de dois anos após a incorporação, garantindo o teto de orçamento.

O demandante adicionou ao modelo de compartilhamento de risco, o desfecho de ganho maior ou igual a 4 pontos na escala CHOP-INTEND. O critério será válido para o acompanhamento dos pacientes elegíveis ao uso de onasemnogeno abeparvoeque, conforme população prevista em bula. Desse modo com relação a eficácia do tratamento e o parcelamento a nova proposta pode ser sintetizada abaixo:

- i) Pagamento da 1ª parcela, referente à 50%, na infusão e avaliação basal da CHOP-INTEND;
- ii) Pagamento da 2ª parcela, referente à 30%, após 12 meses da infusão, com ganho igual ou superior a 4 pontos na escala CHOP-INTEND, em comparação com a avaliação basal;
- iii) Pagamento da 3ª parcela, referente a 20%, após 24 meses da infusão, com manutenção ou ganho da pontuação na escala CHOP-INTEND, em comparação com a avaliação de 12 meses após infusão.

O demandante também estipulou um número máximo de tratamentos que o Ministério deveria financiar, que ao ultrapassar o limite ele financiaria o resto. Para calcular esse número de tratamentos, ele calculou um cenário base com o seguinte racional:

População de Pacientes Incidentes:

- Incidência de AME de 1:10.000 nascidos vivos (287 pacientes);
- Percentual de pacientes elegíveis à indicação proposta, conforme bula (87%, 250 pacientes);
- Taxa de diagnóstico de acordo com o mapeamento realizado pelo INAME de 67%, representando, 168 pacientes;
- Taxa de market share de onasemnogeno abeparvoeque (Ano 1 = 50%, 84 pacientes; Ano 2 = 60%, 107 pacientes).

População de Pacientes Prevalentes:

- População prevalente em tratamento com nusinersena, até 02 anos de idade, de acordo com dados do DATASUS (julho de 2022), conforme relatado pela CONITEC na plenária do dia 17/08/2022 (135 pacientes);
- Taxa de conversão, considerando a pacientes tratados com outras terapias modificadoras da doença, com base no estudo de vida real publicado referente a uma coorte alemã, onde 42% dos pacientes que utilizaram onasemnogeno abeparvoeque após o tratamento com outra terapia, devido à justificativa de piora ou estagnação na função motora³¹ (56 pacientes).

Considerando a metodologia acima, no cenário base haveria 247 tratamentos durante os primeiros dois anos.

Dado as incertezas existentes nessa estimativa, um cenário alternativo foi calculado com a metodologia a seguir:

População de Pacientes Incidentes:

- Incidência de AME de 1:10.000 nascidos vivos 19,42-44 (287 pacientes);
- Percentual de pacientes elegíveis à indicação proposta, conforme bula 1 (87%, 250 pacientes);
- Taxa de diagnóstico de acordo com o mapeamento realizado pelo INAME de (67%, representando, 168 pacientes);
- Taxa de market share de onasemnogeno abeparvoeque (Ano 1 = 70%, 117 pacientes; Ano 2 = 80%, 143 pacientes).

População de Pacientes Prevalentes:

- População prevalente em tratamento com nusinersena, até 02 anos de idade, de acordo com dados do DATASUS (julho de 2022) (135 pacientes);
- Taxa de conversão, considerando a pacientes tratados com outras terapias modificadoras da doença, com base no estudo de vida real publicado referente a uma coorte alemã, onde 42% dos pacientes que utilizaram onasemnogeno abeparvoeque após o tratamento com outra terapia, devido à justificativa de piora ou estagnação na função motora (56 pacientes).

Nesse cenário o número de tratamentos nos primeiros dois anos após a incorporação seria de 316. Considerando os dois cenários, o demandante propõe: nos dois primeiros anos de incorporação no SUS, o volume máximo de 250 tratamentos; e o fornecimento de 40 tratamentos adicionais sem custo para o Ministério da Saúde, caso tal limite de 250 tratamentos seja ultrapassado no período determinado.

12.2 Contribuições de experiência ou opinião

Metodologia utilizada

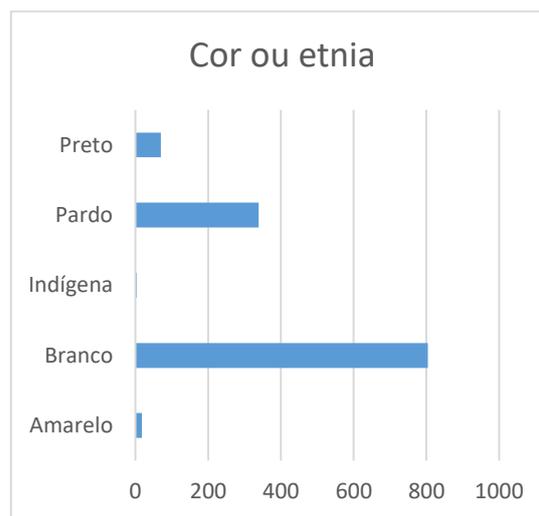
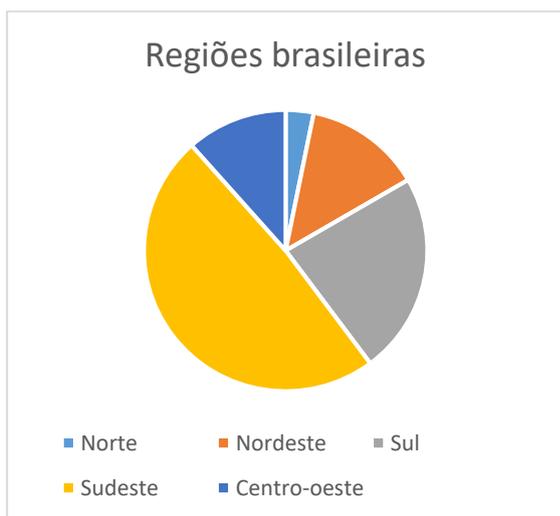
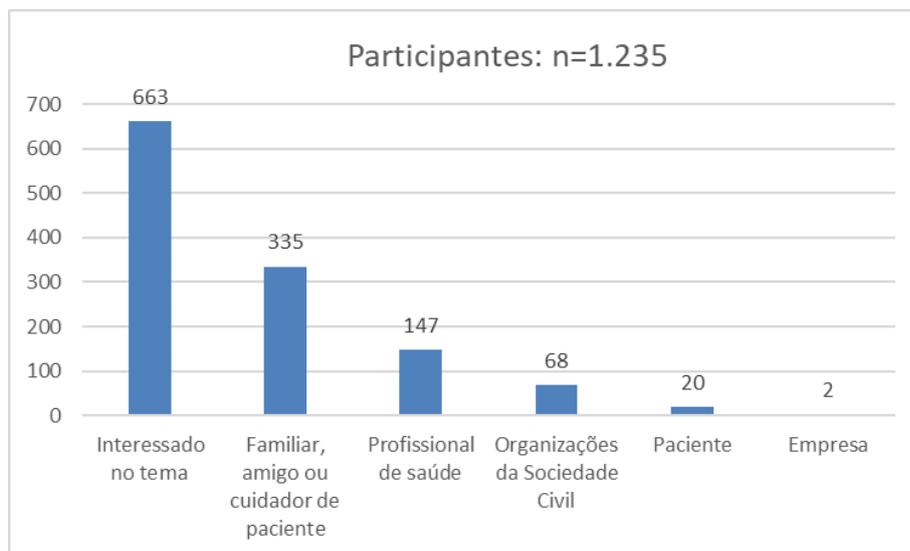
Para a análise qualitativa das contribuições de experiência e opinião no contexto da CP nº 58/2022 foi utilizado o método de codificação e categorização temática, a partir das respostas às perguntas abertas do formulário.

Para desenvolver a parte operacional da análise foi utilizado o software NVivo.

Análise

A CP 58/22 foi realizada entre o período de 13/09/2022 a 03/10/2022. Foram recebidas 1.235 contribuições de experiência e opinião, dentre as quais 1.165 (94,33%) vieram de pessoa física e 70 (5,66%) de pessoa jurídica. Participaram da consulta 147 profissionais de saúde, 335 familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, 663 interessados no tema, 20 pacientes, 02 empresas e 68 organizações da sociedade civil.

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por mulheres (n=921; 74,57%), brancas (n=804; 65%), com idade entre 25e 39 anos (n=602; 48,74%) e oriundas da região Sudeste do país (n=518; 41,94%).

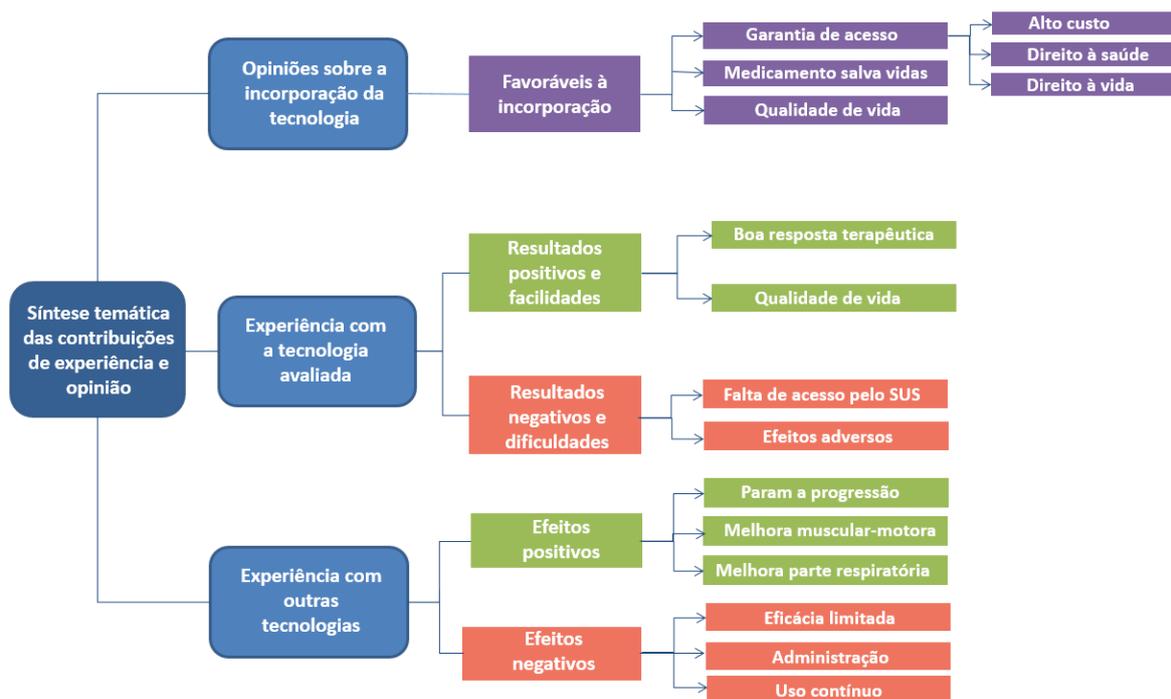


Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

A maioria dos respondentes (99%) discordou da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação.

As contribuições de experiência e opinião foram organizadas em torno de três eixos temáticos, relacionados às questões abertas do formulário:

1. Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação;
2. Experiência com a tecnologia em avaliação;
3. Experiência com outras tecnologias.



Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Em relação à incorporação da tecnologia em avaliação, as opiniões versaram principalmente sobre a importância de garantir o acesso ao medicamento, especialmente devido ao alto custo, algo que torna inviável a sua aquisição pela maioria das famílias. O direito à saúde e à vida também compreenderam formas recorrentes de argumentação. Outra opinião que obteve destaque foi a de que o medicamento “salva vidas” (Quadro 11).

Quadro 11. Eixo 1 - Opiniões sobre a incorporação da tecnologia em avaliação

Códigos	Trechos
Acesso	"Um medicamento com o potencial de salvar uma vida não pode ser comercializado por um preço tão alto, impossibilitando os pacientes de obtê-lo" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	"O direito à saúde não pode ser restrito de acordo com o tipo de comorbidade, se há tratamento disponível, há direito ao acesso." (Interessado no tema)
	"Acompanho a evolução de várias crianças que tiveram acesso ao tratamento, e é notável sua eficácia. E quanto mais precocemente administrado, melhores os resultados. Por isso que a disponibilidade no SUS, além de evitar a judicialização, trará menores gastos com as intercorrências" (Interessado no tema)

Códigos	Trechos
Salva vidas	<p>“Quem tem AME tem pressa. No momento, este é o único medicamento que cura a AME! O SUS deve salvar vidas!” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
	<p>“O medicamento pode salvar a vida de milhares de crianças que não tem outra esperança além do uso do Zolgensma. Todo indivíduo, de acordo com a Constituição Federal, tem direito à saúde. Esse assunto é sobre vida! A economia do Estado está preparada para incluir a todos.” (Interessado no tema)</p>
Qualidade de vida	<p>“É notório a evolução rápida dos pacientes com AME que utilizam essa medicação. A qualidade de vida melhora, a hipotonia diminui, ou seja, ganha muito mais movimentação dos membros” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
	<p>“Meu filho tem AME. Foi medicado aos 8 meses e hoje tem uma qualidade de vida muito melhor do que antes da medicação, depende menos de ventilação mecânica e passou a atingir Marcos motores como sentar. Observamos que quanto mais precoce as crianças tomam o Zolgensma mais ganhos e qualidade de vida” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Em relação à experiência com a tecnologia em avaliação, no âmbito dos resultados positivos e facilidades, destacou-se a menção aos bons resultados terapêuticos do medicamento, que promove ganhos em termos musculares e motores, melhora respiratória e na deglutição, promovendo a qualidade de vida (Quadro 12).

Quadro 12. Eixo 2 - Resultados positivos e facilidades da tecnologia em avaliação.

Códigos	Trechos
Bons resultados	<p>“Meu pequeno Levi que hoje está com 2 anos 4 meses (1 ano atrás tomou zolgensma), teve sua vida mudada, que melhorou tônus muscular, ganhou controle de tronco, melhorou na descarga de peso, estabilidade respiratória, se alimenta (pela) boca e, o melhor e mais incrível, não está perdendo movimento”(Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
	<p>“Minha filha passou a sustentar a cabeça, esticar os braços, estabilidade clínica, deglutição de saliva, passou a ficar mais tempo fora da ventilação mecânica, carrega objetos que antes era impossível, está começando a querer rolar, grita muito mais alto do que antes da medicação” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>

Códigos	Trechos
	NA MINHA EXPERIÊNCIA CLÍNICA, TODOS OS PACIENTES QUE FIZERAM USO DA MEDICAÇÃO TIVERAM RESULTADOS POSITIVOS COM GANHOS MOTORES E RESPIRATÓRIOS, O QUE NÃO OCORRE COM A EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA (Profissional de saúde)
Qualidade de vida	“Sou voluntária em algumas campanhas, e vejo bebês e crianças que receberam a medicação conseguirem movimentar seus dedos, mão, pés, pernas, sempre tendo uma evolução significativa, zolgensma salva vida, traz qualidade de vida aos pacientes, por isso precisamos da incorporação no SUS urgente” (Interessado no tema)
	“Minha filha tomou a medicação e desde então é outra criança. Com ganhos motores significativos, melhora na qualidade de vida, ganho de autonomia e independência. Hoje fica em pé com pouquíssimo apoio, tem melhora constante do equilíbrio, caminha com apoio e dá pequenos passos sem apoio” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Quanto aos resultados negativos e dificuldades com a tecnologia em avaliação, predominaram menções à impossibilidade de acesso à tecnologia pelo SUS, ao preço elevado e aos efeitos adversos / colaterais. Diversas contribuições mencionaram não perceber resultados negativos (Quadro 13).

Quadro 13. Eixo 2 - Resultados negativos e dificuldades da tecnologia em avaliação.

Códigos	Trechos
Falta de acesso	“A dificuldade é o acesso. O Zolgensma precisa ser aplicado antes da progressão da doença” (Interessado no tema)
	“Dificuldades: acesso ao medicamento devido ao custo elevado, necessidade de judicialização para aquisição do medicamento, necessidade de ambiente hospitalar especializado e com recursos avançados em saúde para administração do medicamento, perfil de segurança com eventos adversos graves” (Profissional de saúde)
Efeitos colaterais/ adversos	“Dependendo do caso há reações e são muito perigosas para a criança. Portanto é preciso acompanhar de perto. isso não invalida de maneira nenhuma o uso.” (Interessado no tema)
	“O paciente tem que utilizar corticoide e deve ser monitorado frequentemente nos primeiros meses após o tratamento devido a possíveis eventos adversos principalmente alterações hepáticas, plaquetopenia e microangiopatia trombótica” (Profissional de saúde)
	“A chance de efeitos adversos potencialmente graves” (Profissional de saúde)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Em relação a outras tecnologias, foram mencionados basicamente os medicamentos nusinersena e risdiplam. Com relação aos efeitos positivos desses medicamentos, foi mencionado que interrompem a progressão da doença e promovem melhora na parte muscular/motora e respiratória (Quadro 14). No âmbito dos efeitos negativos, os participantes da CP apontaram, principalmente, a eficiência limitada, as dificuldades referentes à administração e a necessidade de uso contínuo.

Quadro 14. Eixo 3 - Efeitos positivos outros medicamentos.

Códigos	Trechos
Melhora na parte muscular/motora	"Meu filho tomou 03 doses da spiranza e percebi alguns movimentos do meu filho foram regatados, percebi mais força na musculatura." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	"Tenho uma afilhada que toma Nusinersena e melhorou o padrão respiratório, ganhou força muscular nos braços e pernas, nos braços hojeela consegue fazer exercício dando ""socos"" o que não fazia antes da medicação,os sustentava pouco e nas pernas hoje consegue ficar em pé." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Paralisa a progressão da doença	"Paralização parcial da doença, porém não tão eficaz quanto o zolgesma" (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	"Spinraza ajudou a postergar a evolução da doença. Ajudou a não deformar." (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
	"Estabilidade da doença"(risdiplam) (Organização da Sociedade Civil)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Quadro 15. Eixo 3 - Efeitos negativos outros medicamentos.

Códigos	Trechos
Dificuldades relativas à administração	"Nusinersena: dificuldade de aplicação intratecal em colunas complexas. Risdiplam O controle do paciente e a certeza de adesão e uso correto da medicação no domicílio" (Profissional de saúde)
	(a aplicação do nusinersena) "é a cada 4 meses intratecal e muitas vezes a escoliose dificulta a aplicação" (Profissional de saúde)
	(risdiplam) "risco de esquecimento da tomada do medicamento, impossibilidade de nova administração em caso de perda da dose (vomito por exemplo)" (Profissional de saúde)
Resultados limitados	"Esses medicamentos apenas pausam o efeito degenerativo da doença, mas deixa o paciente sem melhoras significativas para a cura total, tornando o paciente dependente até o resto da vida do remédio" (Interessado no tema)

	“Pouca coisa mudou, mesmo tomando o spinraza, minha filha não sustentava a cabeça, não virava, não deglutia saliva, e as internações eram constantes” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)
Não cura a doença/uso contínuo	“necessidade de tomadas orais diárias (risdiplam)”. (Profissional de saúde)
	“O Spinraza somente retarda a doença e como precisa de doses continuadas por toda a vida, o custo dele a longo prazo acaba sendo maior, Fora que com a progressão da doença, o custo com internações, tratamentos, etc, só aumentam com o tempo” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

Fonte: Conitec, com base nas contribuições da CP nº 58 de 2022.

Em resumo, os argumentos favoráveis à incorporação da tecnologia predominaram largamente, sobressaindo considerações sobre a importância de garantir o acesso ao onasemnogeno abeparvoveque pelo SUS, por conta do alto preço e do direito à saúde e à vida. A boa resposta terapêutica do medicamento e o incremento que traz para a qualidade de vida foi sublinhada pelos participantes da CP, que mencionaram, como resultados negativos e dificuldades, a falta de acesso ao medicamento pelo SUS e os efeitos adversos.

Em relação a outras tecnologias, foram mencionados basicamente os medicamentos nusinersena e risdiplam, já disponíveis no SUS, que tiveram sua eficiência reconhecida em termos de redução da progressão da doença e da promoção de melhora na parte muscular/motora e respiratória. Entretanto, no âmbito dos efeitos negativos, esta mesma eficiência foi considerada limitada, vez que, de acordo com os participantes, eles não curam a doença. Em adição, também foram mencionadas a necessidade de uso contínuo e a forma de administração, especialmente do nusinersena, cuja aplicação é intratecal.

12.3 Avaliação global das contribuições recebidas

A evidência direta manteve avaliação de certeza de evidência baixa, ainda que acrescentado o estudo SPR1NT, que amplia a indicação de uso da terapia, mas permanece incertezas em relação ao benefício a longo prazo do tratamento. Dentre outras contribuições, foram encaminhadas novas análises de custo-efetividade pela empresa demandante, baseado no contexto da análise da terapia gênica nos Estados Unidos da América, o que não foi considerado adequado porque os resultados não seriam transponíveis em países com sistemas de saúde tão diferentes no que concerne ao financiamento e organização da rede. Além disso, o demandante manteve a proposta compartilhamento de risco, adicionando outros componentes. O objetivo foi reduzir as incertezas associadas a eficácia e segurança do medicamento, especialmente em longo prazo e no contexto de vida real, visando o acesso oportuno pelos pacientes.

Enfim, os membros do Plenário concordaram em solicitar informações adicionais sobre as dúvidas não esclarecidas durante a discussão, para encaminhamento de uma deliberação final da Conitec.

14. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na 114ª Reunião Ordinária, no dia 10 de novembro de 2022, deliberaram por unanimidade solicitar informações adicionais à empresa Novartis, fabricante e demandante da solicitação de avaliação de incorporação ao SUS da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque, indicada para o tratamento de AME. A recomendação final da Comissão foi adiada para a próxima reunião.

Os esclarecimentos com as respostas encaminhadas pelo demandante, resumidamente, foram enumerados:

1. Delinear quais os benefícios adicionais que a tecnologia apresenta em relação àquelas disponíveis no SUS que justifiquem o valor proposto para incorporação, além da sobrevida;

“[...]A administração em dose única é claramente um diferencial [...] há uma necessidade médica não atendida especialmente relacionada à função bulbar nos pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME), mesmo recebendo TMDs⁵.” [...] Os estudos qualitativos mostraram que os pacientes com AME relataram que as atividades que mais gostariam que fossem preservadas ou melhoradas foram as “funções respiratórias (melhora ou estabilização, incluindo tosse e deglutição)”¹¹. [...] Os estudos demonstram claros benefícios clínicos relacionados à função bulbar. Segundo o STR1VE-US (NCT03306277)¹⁴, 55% (12/22) dos pacientes alcançaram o marco de deglutição de líquidos finos, 86% (19/22) se alimentavam por via oral e 64% (14/22) mantiveram peso consistente com a idade. Já no estudo STR1VE-EU (NCT03461289)¹⁵, 39% (9/23) alcançaram o marco de deglutição de líquidos finos, 87% (20/23) se alimentavam por via oral e 65% (15/23) mantiveram peso consistente com a idade. [...] Os dados provenientes de estudos realizados em cenário de vida real corroboram os achados dos estudos citados acima e fornecem embasamento adicional sobre a efetividade do onasemnogeno abeparvoveque. [...] Em relação ao valor proposto para incorporação, foi realizada uma análise complementar a partir dos dados que foram previamente submetidos no modelo econômico para a CONITEC [...] De acordo com os resultados obtidos, podemos concluir que para o caso base, tanto o nusinersena quanto o risdiplam sofreram dominância estendida frente a proporção de tratamentos de terapia de suporte e onasemnogeno abeparvoveque. Portanto esta combinação entre os tratamentos (TS e onasemnogeno abeparvoveque) seria a mais eficiente para o sistema de saúde, entregando o mesmo QALY a um custo menor. Em resumo, o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque tem o potencial de transformar o curso natural da AME, além de melhorar a qualidade de vida do paciente e do cuidador, devido à diminuição das complicações respiratórias e nutricionais, conquistas de marco motores e redução de internações¹⁰.”

2. Qual a razão para o cenário observado, não apenas no Brasil, mas mundialmente, em que pacientes tratados com nusinersena migram para a terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque e, além disso, quantos pacientes continuariam fazendo uso de nusinersena após administração primária de onasemnogeno abeparvoveque;

“[...]Dados relacionados à migração entre tratamentos para AME (nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque) são provenientes de estudos de vida real e, na maior casuística publicada até o momento, os principais motivos foram relacionados à piora clínica da doença. Em relação à adição de outras TMDs em pacientes previamente tratados com onasemnogeno abeparvoveque, não há evidências que comprovem benefícios adicionais em relação a monoterapia. [...] 4 pacientes que iniciaram o uso de nusinersena após o período de 24 meses do estudo START2 foram na tentativa de maximizar os benefícios clínicos já conquistados, não adquirindo novos desfechos motores. [...] A maior coorte publicada até o momento³, descreve 76 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque, sendo que 76% (58/76) foram tratados previamente com nusinersena, que teve a sua administração suspensa após o tratamento com a terapia gênica [...] razões para



a migração para a terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque foram: 42% por estagnação ou piora da função motora; 32% por piora da função respiratória; 25% por piora da função bulbar e 16% por ônus da aplicação de nusinersena³. Na coorte australiana⁴, foram descritos 21 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque, sendo que 19 (90,4%) estavam em uso prévio de nusinersena. Em resumo, o cenário onde os pacientes migraram de nusinersena para onasemnogeno abeparvoveque foi por apresentarem piora dos sintomas clínicos³. Já o cenário onde os pacientes que estavam em uso de nusinersena, receberam onasemnogeno abeparvoveque e continuaram com uso de nusinersena, foi por opção da família com a esperança de aumentar os benefícios clínicos^{4,6}.”

3. Qual o impacto na sobrevida global (de 97%) e em ganhos motores resultante da migração do paciente entre as terapias nusinersena e onasemnogeno abeparvoveque;

“[...]Todos os pacientes dos estudos mencionados não haviam recebido qualquer tratamento prévio e se mantiveram em uso exclusivo de onasemnogeno abeparvoveque no período determinado do estudo. A sobrevida livre de eventos, [...] dos estudos START2, STRIVE-US3 e STRIVE-EU4, foi de 100% (15/15), 91% (20/22) e 97% (31/32), respectivamente.”

4. Prestar informações sobre o quantitativo de óbitos de pacientes em uso de onasemnogeno abeparvoveque registrados no Brasil e esclarecer se estão relacionados ao uso da terapia gênica;

“No mundo, mais de 2.300 pacientes foram tratados com onasemnogeno abeparvoveque incluindo os estudos clínicos, acesso expandido e comercialização. Neste mesmo cenário, 116 pacientes foram tratados no Brasil. [...] todos os eventos adversos que atendem os requerimentos da RDC 406/20202 são notificados para a ANVISA, nos prazos exigidos”.

5. Esclarecer, no que tange à elaboração do custo-efetividade, como foi endereçado o cenário de mundo real observado, em que cerca de 40% dos pacientes passam a utilizar o nusinersena após a aplicação única de onasemnogeno abeparvoveque;

“Considerando que não há evidências sobre eficácia e segurança de terapia combinada no tratamento da AME e, na ausência de protocolos clínicos que recomendem esta modalidade, o modelo de custo-efetividade apresentado para o onasemnogeno abeparvoveque avaliou apenas o uso desta terapia isoladamente e considerou, para o estabelecimento da porcentagem, o estudo LT-0011 (no qual 4 dos 10 pacientes, no período posterior de 24 meses do estudo START2, iniciaram o uso de nusinersena, sem perda de marcos motores, mas sim, na tentativa de maximizar os benefícios já alcançados anteriormente, com o uso de onasemnogeno abeparvoveque). [...] não há benefícios comprovados de segurança e eficácia para o uso de uma terapia após o tratamento prévio com outra. [...] Novartis endereça tal incerteza através da sua proposta de compartilhamento de risco.”

6. Esclarecer como foi calculado o número de pacientes que seriam beneficiados com a incorporação da tecnologia e a motivação do número que foi apresentado em Reunião ser considerado confidencial;

“[...]Entende-se que há incertezas quanto à taxa efetiva de diagnóstico de AME no país, devido à limitação de dados que poderiam ser utilizados como referência para o cálculo. No entanto, para o exercício em questão, considerou-se a premissa de taxa de diagnóstico de 67% no ano 1 da análise, com um incremento anual de 5% no ano seguinte. Este percentual de diagnóstico reflete o mapeamento realizado pelo INAME em sua contribuição para a consulta pública². Segundo a associação, até maio de 2022, 1452 pacientes de AME foram identificados no país. Desta forma, diante da prevalência estimada de 12 pacientes a cada 100.000 habitantes³, a proporção de pacientes mapeados resultaria em 67%. Encontra-



se, portanto, 168 novos pacientes no ano 1 e 178 no ano 2². No cenário base, a taxa de market share de onasemnogeno abeparvoveque utilizada para o cálculo de volume máximo de pacientes foi de 50% no ano 1 e 60% no ano 2. Para o cenário alternativo, tais valores foram de 70% no ano 1 e 80% no ano 2. Diante de tais cenários, o número final de pacientes que poderia ser tratado com onasemnogeno abeparvoveque, nos dois primeiros anos de incorporação, seria equivalente à soma dos pacientes incidentes dos dois primeiros anos de incorporação e os pacientes considerados prevalentes. Sendo assim, o cenário base de pacientes elegíveis ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, durante os dois primeiros anos após a incorporação, seria de 247 pacientes; já no cenário alternativo, o total seria de 316 pacientes. [...] a população prevalente em tratamento com nusinersena, com até 02 anos de idade é de 135 pacientes⁵. Uma taxa de conversão de 42%, foi considerada para a migração dos pacientes tratados com nusinersena para o tratamento com a terapia gênica - mesma proporção de conversão observada em estudo de vida real referente a uma coorte alemã na qual os pacientes migraram devido à piora ou estagnação na função motora⁴. Desta forma, o cálculo resulta em 56 pacientes.”

7. Apresentar justificativas para os pontos divergentes da proposta Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), uma vez que foi sugerido pelo Ministério da Saúde um parcelamento em cinco anos (corroborando com o tempo de seguimento dos pacientes tratados em estudos com a tecnologia), e a proposta apresentada pela empresa consiste em parcelamento em três vezes, o que corresponde a dois anos após a administração da terapia gênica; e

“A Novartis atualiza a sua proposta de parcelamento atendendo integralmente a sugestão do DGITS/SCTIE/MS, com pagamento em 5 parcelas, devendo incidir correção monetária a partir da 2ª parcela, da seguinte forma:

- a. Pagamento da 1ª parcela, referente à 20%, na infusão;
- b. Pagamento da 2ª parcela, referente à 20%, após 12 meses da infusão;
- c. Pagamento da 3ª parcela, referente a 20%, após 24 meses da infusão;
- d. Pagamento da 4ª parcela, referente a 20%, após 36 meses da infusão;
- e. Pagamento da 5ª parcela, referente a 20%, após 48 meses da infusão.”

8. há interesse da empresa em enviar nova proposta de ACR contemplando as sugestões feitas pelo DGITS/SCTIE/MS?

“Sim, a Novartis, através da sua proposta atualizada de ACR, detalhada neste documento, endereça em grande parte as sugestões feitas pelo DGITS/SCTIE/MS. [...] ratifica o pleito inicial de incorporação de onasemnogeno abeparvoveque, conforme previsto em bula aprovada pela ANVISA², reconhecendo a importância da urgência do diagnóstico precoce e o impacto da idade de início do tratamento para os melhores desfechos clínicos, independente da terapia utilizada, considerando que a AME é uma doença progressiva e com potencial de perda irreversível³. As justificativas para a incorporação da terapia gênica para pacientes até dois anos de idade são: • Benefícios clínicos: conforme apresentado na questão 1 deste documento, o onasemnogeno abeparvoveque demonstra benefícios adicionais à melhora na sobrevivência, como marcos motores, função bulbar e qualidade de vida do paciente⁴, para pacientes até 24 meses de idade^{5,6,7,8}; • Pacientes em uso de terapias modificadoras de doença (TMD), com piora clínica e necessidade de melhora na função bulbar⁵; • Dados brasileiros evidenciam um atraso no diagnóstico, conforme mapeamento apresentado pelo INAME na contribuição da consulta pública de onasemnogeno abeparvoveque, onde a mediana de diagnóstico para pacientes de AME do tipo I é de 12 meses⁹; • A inclusão de AME no Programa Nacional de Triagem Neonatal está prevista para a 4ª fase de implementação, a partir de 2024¹⁰. Dessa forma, a empresa entende que não se deveria limitar o acesso a pacientes até 6 meses de idade ao onasemnogeno abeparvoveque, terapia que atua na causa raiz da doença². [...] a nova proposta ofertada pela Novartis contempla o cancelamento das parcelas de pagamento faltante, caso seja comprovado que o paciente não tenha atingido os desfechos definidos no contrato de risco compartilhado, conforme a seguir: i. Pagamento da 1ª parcela, referente à 20%, na infusão e avaliação basal da CHOP-INTEND; ii. Pagamento da 2ª parcela, referente à 20%, após 12 meses da infusão, com ganho igual ou superior a 4 pontos na escala CHOP-INTEND, em comparação com a avaliação basal; iii. Pagamento da 3ª parcela, referente a 20%, após 24 meses da infusão, com manutenção ou ganho da pontuação na escala CHOP-INTEND, em comparação com a avaliação de 12 meses após infusão; iv. Pagamento da 4ª parcela, referente a 20%, após 36 meses da infusão, na ausência de perda do máximo marco motor alcançado; v. Pagamento da 5ª parcela, referente a 20%, após 48 meses da infusão, na ausência de perda do máximo marco motor

alcançado^b.[...] As parcelas deverão ser corrigidas pela inflação, com base no IPCA (Índice Nacional de Preços ao Consumidor), nos termos dos arts. 2º e 3º da Lei nº 10.192/01^a. Essa definição deverá ser descrita no momento da contratação, em consonância com a Lei nº 14.133/2021, que estabelece o reajuste como uma cláusula necessária em todo contrato. A Novartis [...] assumiu o compromisso com a ANVISA de monitorar a longo prazo os pacientes tratados com terapia gênica, fornecendo relatórios periódicos à agência. [...] a Novartis está disposta a atender a sugestão do Ministério da Saúde em relação ao custeio de monitoramento dos pacientes, mediante apresentação de orçamento detalhado e a concordância entre as partes. Adicionalmente, a empresa reconhece a importância do diagnóstico precoce para melhor desfecho clínico para os pacientes. Assim, a Novartis oferece um abatimento de 3% sobre o PMVG vigente na tabela CMED¹² para contribuir na implementação do Programa Nacional de Triagem Neonatal para a AME já previsto nas ações estratégicas do Ministério da Saúde¹⁰.

Em resumo, a proposta atualiza de ACR apresentada pela Novartis endereça as solicitações realizadas pelo Comitê ao longo do processo de avaliação do onasemnogeno abeparvoeque, conforme apresentado na tabela a seguir.

Critérios do ACR	Sugestões DGITS/SCTIE	Proposta Novartis	Scorecard
População	AME tipo 1, pacientes de 0-6 meses, sem terapia prévia	Pacientes de 0-2 anos, AME tipo 1 e 2 com até 3 cópias do gene SMN2, com ou sem terapia prévia. <i>Sendo que a utilização de ZOL em pacientes com terapias prévias, deveria se dar por perda de benefício clínico e com definição de critérios em PCDT.</i>	
Parcelas	5 parcelas (20% infusão, 20% em 12 meses, 20% em 24 meses, 20% em 36 meses e 20% em 48 meses)	Atualizado para 5 parcelas (20% infusão, 20% em 12 meses, 20% em 24 meses, 20% em 36 meses e 20% em 48 meses)	
Desfechos e Parcelamento	Morte, ventilação mecânica permanente, evento grave, falha de tratamento, escala CHOP-INTEND ou não alcançar marco motor pré-definido. Cancelamento das parcelas faltantes na ocorrência de um dos desfechos definidos.	Atualizado em consulta pública. Desfechos definidos: morte, ventilação mecânica permanente, escala CHOP-INTEND (+4 pontos e manutenção do benefício). Cancelamento das parcelas faltantes na ocorrência de um dos desfechos definidos.	
Monitoramento	Comitê de monitoramento definido pelo Ministério da Saúde e custeado pela empresa.	Atualizado. A Novartis está disposta a atender a sugestão do MS em relação ao custeio relacionado ao monitoramento dos pacientes mediante apresentação de orçamento detalhado e a concordância entre as partes.	
Volume máximo de tratamentos	Não solicitado	Atualizado em consulta pública.	

Fonte: reprodução do Ofício da empresa.”

Importante considerar que durante a discussão, o Plenário questionou a empresa demandante se a recomendação da Comissão endereçasse uma população diferente daquela indicada na proposta do ACR, a proposta de parcelamento e de desconto se manteriam inalteradas. Em resposta, a Novartis confirmou que sim, manteria seu posicionamento.

Informações adicionais também foram solicitadas à Anvisa. Trata-se de informações mais detalhadas das notificações registradas no sistema Vigimed para o medicamento onasemnogeno abeparvoveque. De acordo com dados do painel do Vigimed de acesso público, foram contabilizadas 22 notificações para esse medicamento entre 2018 e 2022. No filtro do painel, é possível observar a notificação de alguns casos com efeitos adversos graves (parada cardíaca, parada cardiorespiratória, pneumonia). Entretanto, a Secretaria-Executiva da Conitec entendeu que seria relevante obter informações mais precisas sobre os casos de eventos adversos graves como os identificados no referido painel, especialmente a relação temporal entre o uso do medicamento e a ocorrência do evento notificado.

Para o solicitado, foram encaminhadas à Secretaria-Executiva da Conitec duas Notas Técnicas (NT), com as seguintes informações destacadas a seguir:

Nota Técnica 43/2022/SEI/GSTCO/GGBIO/DIRE2/ANVISA - Gerência de Sangue, Tecido, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada:

“[...] Registro vinculado a Termo de compromisso da empresa: fornecimento de dados adicionais sobre risco e benefício para avaliação periódica da Agência. [...] Há 4 estudos sendo conduzidos pela empresa para acompanhamento de longo prazo em pacientes com AME. A empresa conduzirá também estudos pós-autorização para avaliar dados observados na população brasileira. [...] Riscos identificados relacionados ao medicamento: Hepatotxicidade (incluindo insuficiência hepática aguda, declínio transitório em contagem de plaquetas sem sequelas clínicas, microangiopatia trombótica e EA cardíacos (troponina elevada). [...] Até julho de 2022: 2.580 receberam Zolgensma no Mundo, incluindo 110 no Brasil. 4 dos 110 pacientes brasileiros tiveram desfechos fatais (3,6%) e 61 (2,5%) dos 2.470 pacientes de outros países. [...] Eventos relatados com mais frequência são consistentes com o perfil de segurança conhecido do produto.”

Conclusão da NT: Riscos seguem monitoráveis e controláveis, perfil risco/benefício favorável ao produto.

Nota Técnica 83/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA - Gerência de Farmacovigilância

*“Até 07/11/2022- 29 notificações relativas ao Zolgensma registradas no Vigimed/VigiLyze, sendo 3 com desfecho fatal. **Caso 1:** paciente 2 anos, óbito devido a infecção bacteriana gastrointestinal e sepse por Escherichia. Utilizou Zolgensma 2 meses antes do óbito. **Caso2:** paciente idade desconhecida, óbito devido a pneumonia por metapneumovírus. Não há informações sobre o tempo entre a utilização do Zolgensma e o óbito. **Caso 3:** paciente 16 meses, óbito devido a parada cardíaca, distúrbio mal definido, atelectasia, bradicardia, progressão da doença, alteração dos movimentos dos olhos, transtorno do sistema imunitário e alteração da cor do olho. Óbito 13 dias após a utilização do Zolgensma. Nos 3 casos, há uma ausência de informações cruciais para a adequada avaliação da causalidade. Não é possível atribuir os óbitos necessariamente ao medicamento, com base nas informações disponíveis sobre os casos. **Pós-comercialização: alteração de bula** feita para reforçar orientações adicionais de **monitoramento da função hepática** ao longo do tratamento com o medicamento relacionado a dois casos fatais de insuficiência hepática aguda em pacientes tratados com Zolgensma nos Estados Unidos.”*

Conclusão da NT: Frente às informações de segurança disponíveis até o momento, quais sejam, de notificações espontâneas suspeitas de eventos adversos a Zolgensma no Brasil, a GFARM considera que o **perfil benefício-risco do medicamento se mantém inalterado**.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário, presentes na 115ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 01 de dezembro de 2022, deliberaram, 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 em 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. Foi assinado o registro de deliberação nº 790/2022.

Os membros do Plenário consideraram para esta recomendação que, apesar de a proposta de incorporação e a bula da terapia gênica indicarem o uso do onasemnogeno abeparvoveque em pacientes de até 2 anos de idade, a evidência clínica disponível sobre eficácia e segurança sugere sucesso do tratamento apenas para uma população de até 6 meses de idade, não submetidas ao uso de ventilação mecânica invasiva permanente. Majoritariamente, os membros concordaram que os questionamentos feitos à empresa demandante foram esclarecidos satisfatoriamente. Consideraram adequada a análise de custo-efetividade apresentada pela empresa, onde a terapia gênica resulta em menor custo por QALY ganho em relação aos seus comparadores, terapia de suporte, nusinersena e risdiplam, ao longo do tempo. Nesta estratégia, foram equalizadas as sobrevidas das coortes entre as três tecnologias ativas, o que resultou em economia para o SUS, no uso de onasemnogeno abeparvoveque em 8 anos. Para os membros do Plenário, os itens sugeridos pelo Ministério da Saúde e incorporados à atualização da proposta do Acordo de Compartilhamento de Risco, apresentado pela empresa, também foram satisfatoriamente atendidos.



16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco.

Ref.: 25000.071928/2022-13, 0030670180. A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>. Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

17. REFERÊNCIAS

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

15. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatr (Rio J)*. 2010 Aug;86(4):261–70.
16. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018 Mar;28(3):208–15.
17. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TIEIEES. PORTARIA CONJUNTA Nº03, DE 18 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
18. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.
19. Novartis Biociências S.A. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Bula profissional. Anvisa; 2022.
20. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther*. 2022 Jun;Volume 16:1865–83.
21. Novartis Biociências S.A. Solicitação de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS) de ZOLGENSMA® (onasemnogeno abeparvoveque) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME). DOCUMENTO PRINCIPAL. 2022.
22. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017 Nov 2;377(18):1713–22.
23. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022 Jul 17;28(7):1390–7.
24. Chand DH, Mitchell S, Sun R, LaMarca N, Reyna SP, Sutter T. Safety of Onasemnogene Abeparvovec for Patients With Spinal Muscular Atrophy 8.5 kg or Heavier in a Global Managed Access Program. *Pediatr Neurol*. 2022 Jul;132:27–32.
25. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Ther*. 2022 May 24;
26. Guillou J, de Pellegars A, Porcheret F, Frémeaux-Bacchi V, Allain-Launay E, Debord C, et al. Fatal thrombotic microangiopathy case following adeno-associated viral SMN gene therapy. *Blood Adv*. 2022 Jul 26;6(14):4266–70.
27. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022 Jul;39:1–10.

28. 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*. 2022 Jul 17;28(7):1390–7.
29. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Brasília: Anvisa; 2021.
30. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am Stat*. 1998;52(2):119–26.
31. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes*. 2012 Dec 20;5(1):52.
32. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021 Jul 1;78(7):834.
33. 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*. 2021 Apr;20(4):284–93.
34. 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*. 2021 Oct;20(10):832–41.
35. Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther*. 2019 May 16;36(5):1164–76.
36. 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*. 2021 Oct 3;37(10):1719–30.
37. Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res*. 2022 Apr;11(5):347–70.
38. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics*. 2020 Sep 1;146(3).
39. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol*. 2021 Mar;74(3):560–6.

40. Chand DH, Zaidman C, Arya K, Millner R, Farrar MA, Mackie FE, et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Apeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *J Pediatr*. 2021 Apr;231:265–8.
41. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jan;6(1):17–27.
42. 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*. 2022 Mar 16;9(3):339–50.
43. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
44. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) [Internet]. NCT02913482. 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482>
45. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec 8;82(6):883–91.
46. Yazaki K, Sakuma S, Hikita N, Fujimaru R, Hamazaki T. Child Neurology: Pathologically Confirmed Thrombotic Microangiopathy Caused by Onasemnogene Apeparvovec Treatment for SMA. *Neurology*. 2022 May 10;98(19):808–13.
47. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
48. Latimer N. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DAT. Sheffield; 2011.
49. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 1997;146(1):67–72.
50. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec 8;82(6):883–91.
51. Gregoretto C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Pediatrics*. 2013 May 1;131(5):e1509–14.
52. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010 Jul;13(5):509–18.

53. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
54. BRASIL, Ministério da Saúde D. Termo de contrato Nusinersena: CONTRATO N° 48/2021. Processo nº 25000.111060/2020-30 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2021/ct-48-2021-nusinersena-2-4mg-ml-25000-111060-2020-30-16-03-2021-biogen.pdf>.
55. CONITEC CN de I de T no S. Relatório de Recomendação nº 709: Ridisplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Brasília; 2022.
56. Onis M. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr*. 2007 Jan 2;95:76–85.
57. Paula A, Etges S, Zanotto BS, Carmanin I, Ferrari RS, Lucia A, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil. 2021;
58. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. 2018;135.
59. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–15.
60. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *The American Journal of Human Genetics*. 2002 Feb;70(2):358–68.
61. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022 Jan;6(1):17–27.

18. APÊNDICE

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

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

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

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

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

Tabela S3 - Números ponderados por idade e proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados de onasemnogeno abeparveque para os pacientes vivos e livres de evento – Análise MAIC.

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Observado [†]						Incorporação de marcos motores aos ciclos do modelo de custo-efetividade [§]					
		Não senta		Senta mas não anda		Anda		Não senta		Senta mas não anda		Anda	
		n ^{##}	%	n ^{##}	%	n ^{##}	%	n ^{##}	%	n ^{##}	%	n ^{##}	%
1	6	21,58	87,8%	0,00	0,0%	0,00	0,0%	24,59	100,0%	0,00	0,0%	0,00	0,0%
2	12	17,74	72,1%	3,84	15,6%	0,00	0,0%	21,58	87,8%	0,00	0,0%	0,00	0,0%
3	18	10,65	43,3%	10,76	43,8%	0,17	0,7%	17,74	72,1%	3,84	15,6%	0,00	0,0%
4	24 ^{§§}	6,71	27,3%	14,26	58,0%	0,61	2,5%	10,65	43,3%	10,76	43,8%	0,17	0,7%
5	30 ^{§§}	5,44	22,1%	15,54	63,2%	0,61	2,5%	6,71	27,3%	14,26	58,0%	0,61	2,5%
6	36	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	5,44	22,1%	15,54	63,2%	0,61	2,5%

Tabela S4 - Proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados para os pacientes vivos e livres de evento no conjunto de dados agregados dos estudos START e STRIVE-US.

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda
3	6	100%	0%	0%
9	12	100%	0%	0%
15	18	75%	25%	0%
21	24	41%	56%	3%
27	30	28%	63%	9%
33	36	22%	69%	9%
45	48	22%	69%	9%
57	60	22%	69%	9%

Tabela S5 - Proporções calculadas de pacientes alcançando marcos motores para os pacientes vivos e livres de evento nos braços de nusinersena.

Ciclo	Idade no final do ciclo (meses)	Calculado dos estudos ENDEAR e SHINE [‡]			Modelo de incorporação de marcos motores aos ciclos do modelo de custo-efetividade [§]		
		Não senta	Senta mas não anda	Anda	Não senta	Senta mas não anda	Anda
		%	%	%	%	%	%
1	6	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
2	12	94,7%	5,3%	0,0%	100,0%	0,0%	0,0%
3	18	84,4%	15,6%	0,0%	94,7%	5,3%	0,0%
4	24	76,9%	23,1%	0,0%	84,4%	15,6%	0,0%
5	30	43,7%	56,3%	0,0%	76,9%	23,1%	0,0%
6	36	31,7%	68,3%	0,0%	43,7%	56,3%	0,0%
7	48	5,2%	92,2%	2,6%	31,7%	68,3%	0,0%
8	60	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	N/A ^{¶¶}	5,2%	92,2%	2,6%

[‡] Os dados de conquista de marcos motores são relatados por 'tempo de estudo' em oposição a 'por idade'. Portanto, a idade

Tabela S6 - Proporções de pacientes alcançando marcos motores no conjunto de dados agregados para os pacientes vivos e livres de evento no conjunto de dados agregados dos estudos FIREFISH Part 1 e FIREFISH Part 2

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	Não senta	Senta mas não anda	Anda
1	6	100%	0%	0%
2	12	100%	0%	0%
3	18	100%	0%	0%
4	24	63%	37%	0%
5	30	63%	37%	0%
6	36	55%	45%	0%

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

Ciclos	Idade no final do ciclo (meses)	no do ciclo	Onasemnogeno abeparvoeque			Nusinersena		
			D para C	C para B	B para A	D para C	C para B	B para A
1	6		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
2	12		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
3	18		17,80%	0,00%	0,00%	5,26%	0,00%	0,00%
4	24		38,65%	4,45%	0,00%	10,86%	0,00%	0,00%
5	30		36,21%	4,17%	0,00%	8,91%	0,00%	0,00%
6	36		6,20%	0,00%	0,00%	43,25%	0,00%	0,00%
7	48		0,00%	0,00%	0,00%	27,38%	0,00%	0,00%
8	60		0,00%	0,00%	100,00%†	83,50%	3,75%	0,00%

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

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	D para C	C para B	B para A*
1	6	0,0%	0,0%	0,0%
2	12	0,0%	0,0%	0,0%
3	18	25,0%	0,0%	0,0%
4	24	41,7%	12,5%	0,0%
5	30	28,6%	11,8%	0,0%
6	36	10,0%	0,0%	0,0%
7	48	0,0%	0,0%	0,0%
8	60	0,0%	0,0%	0,0%
9	72	0,0%	0,0%	0,0%

Tabela S8 - Probabilidades de um paciente vivo e livre de evento alcançar marcos motores no braço de tratamento de risdiplam.

Ciclo	Idade no final do ciclo (mês)	D para C	C para B	B para A
1	6	0,0%	0,0%	0,0%
2	12	0,0%	0,0%	0,0%
3	18	0,0%	0,0%	0,0%
4	24	37,3%	0,0%	0,0%
5	30	0,0%	0,0%	0,0%
6	36	12,2%	0,0%	0,0%

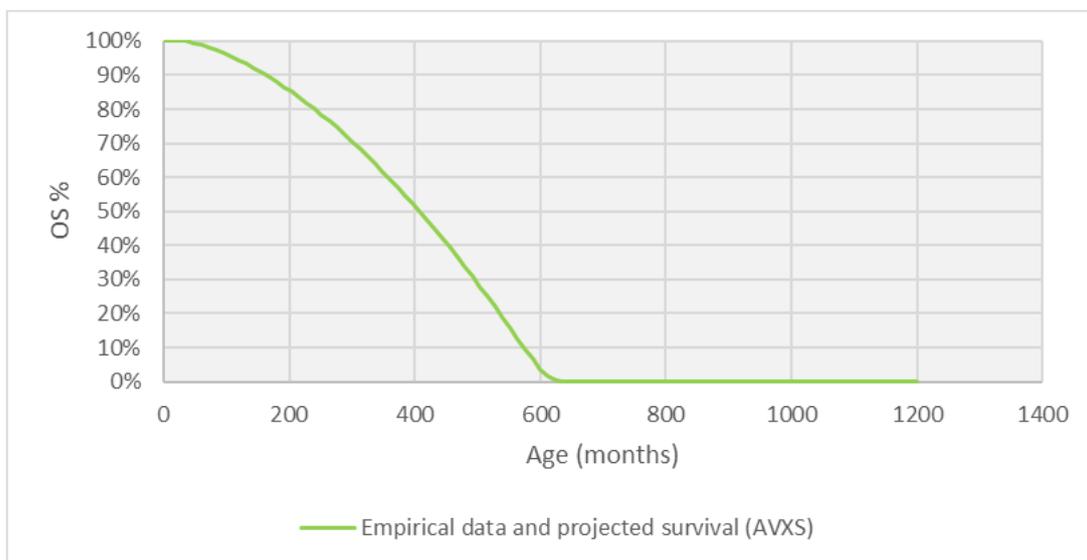


Figura S1 - Estado C, curva de sobrevivencia global para onasemnogen abeparvovec.

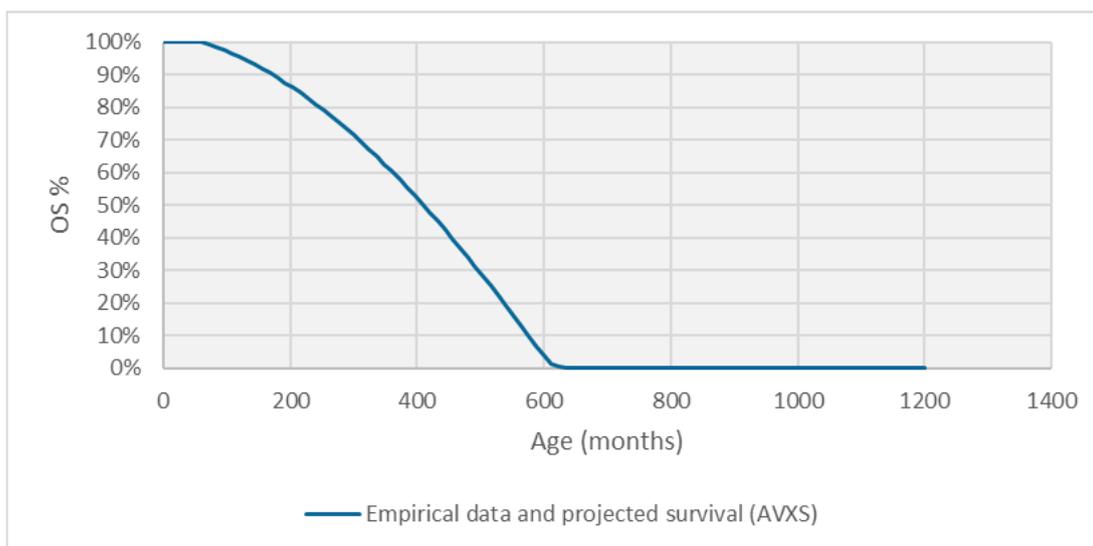


Figura S2 - Estado C, curva de sobrevivencia global para nusinersena.

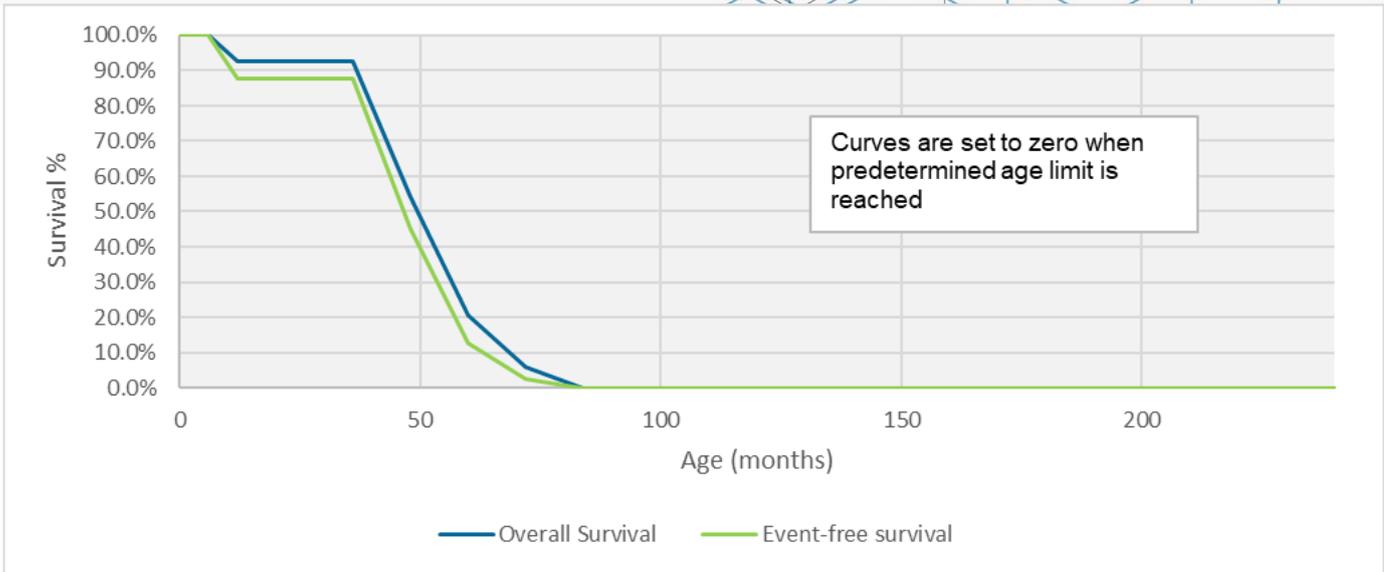


Figura S3 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para onasemnogeno abeparvoveque.



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

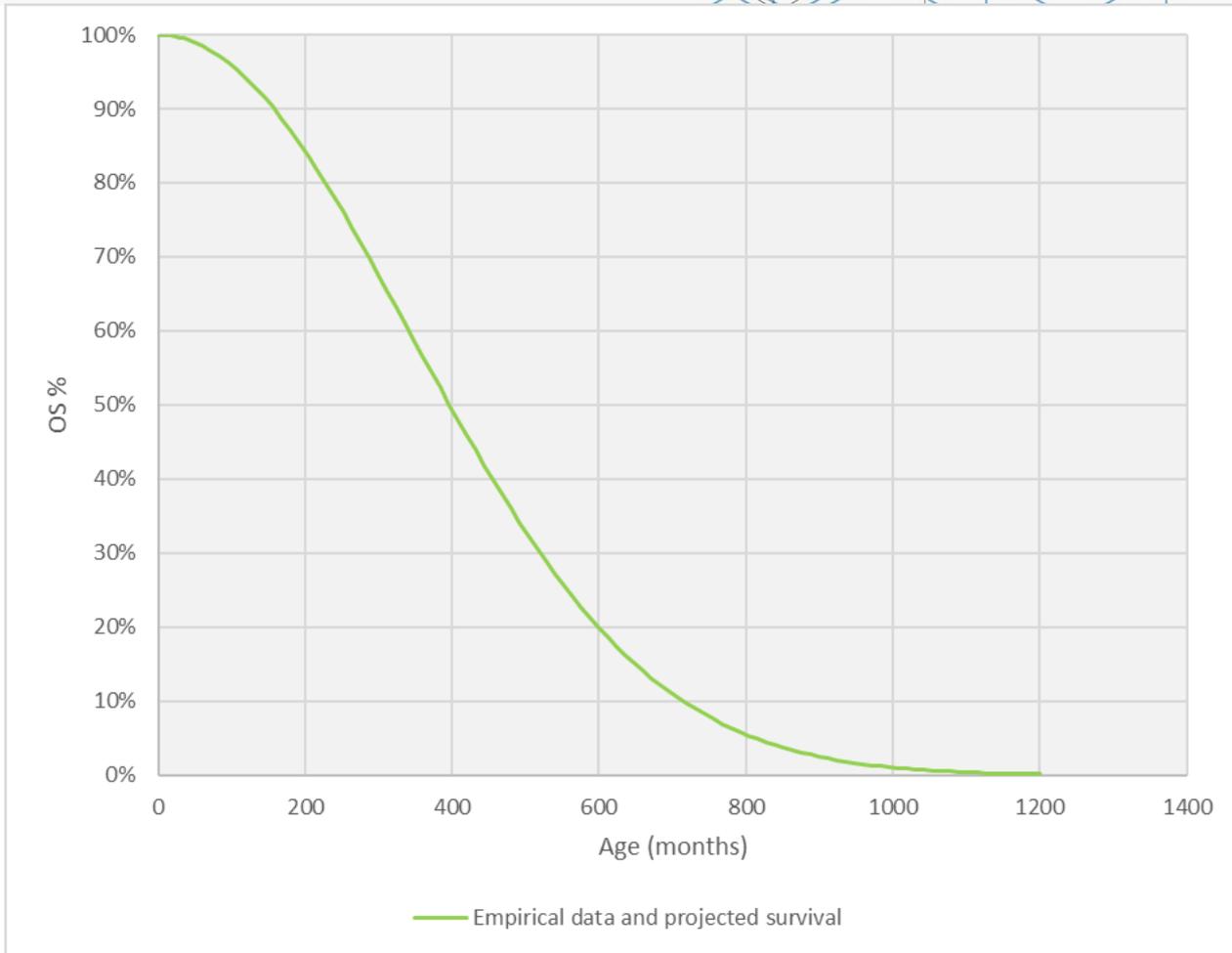


Figura S4 - Estado C, curva de sobrevivida global para onasemnogeno abeparvoveque.

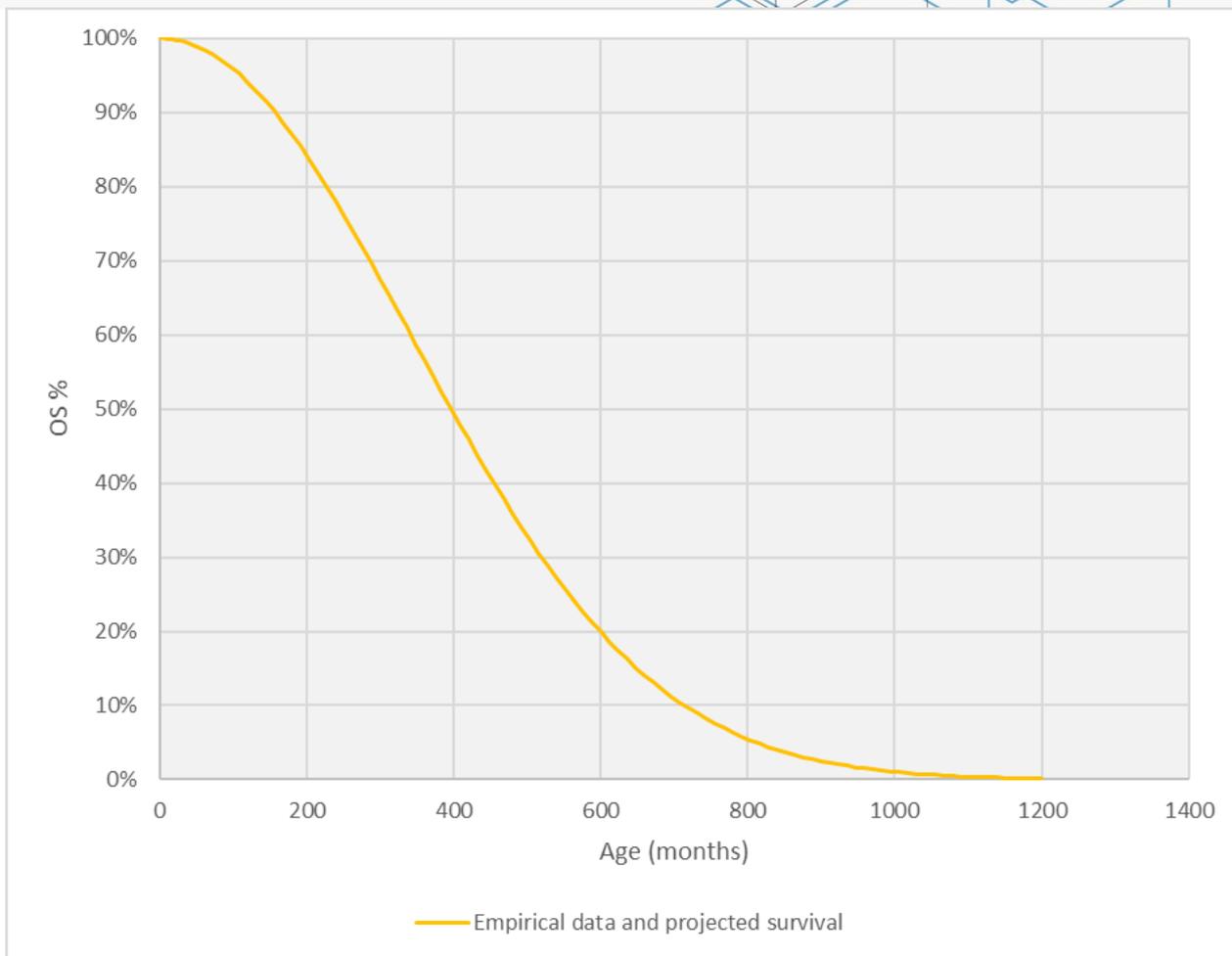


Figura S5 - Estado C, curva de sobrevivencia global para risdiplam.

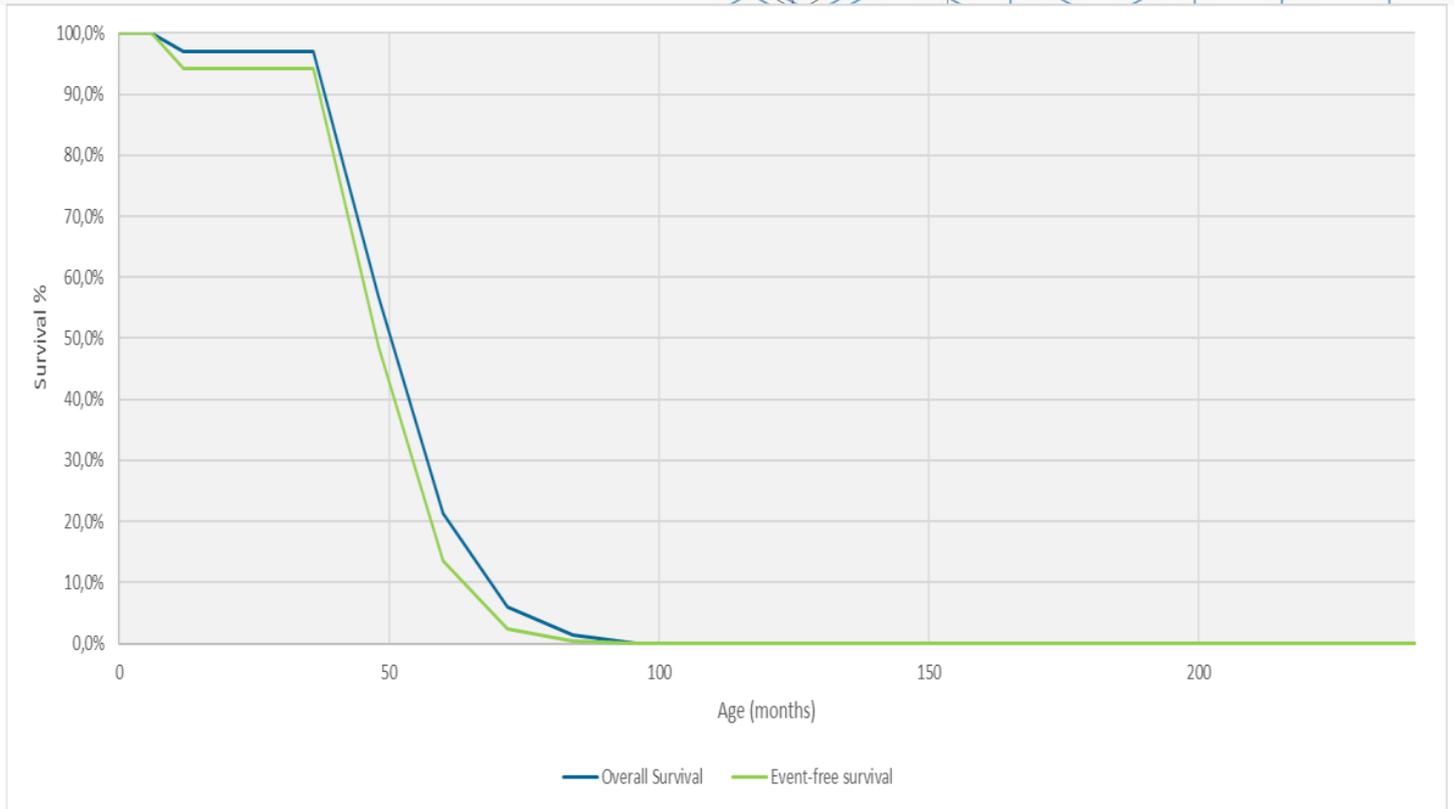


Figura S6 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para onasemnogeno abeparvoveque.

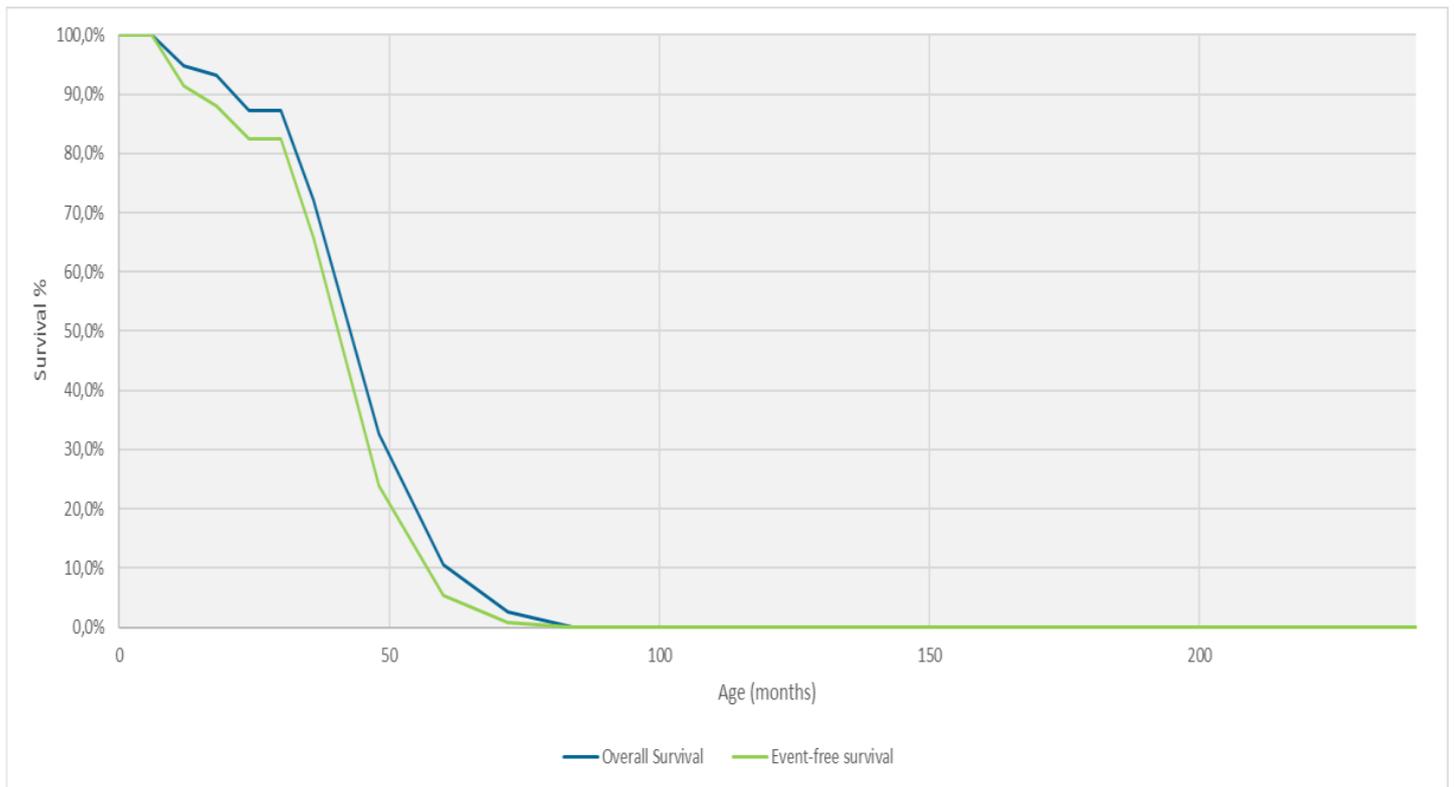


Figura S7 - Estado D, curvas de sobrevida global e sobrevida livre de evento para risdiplam.

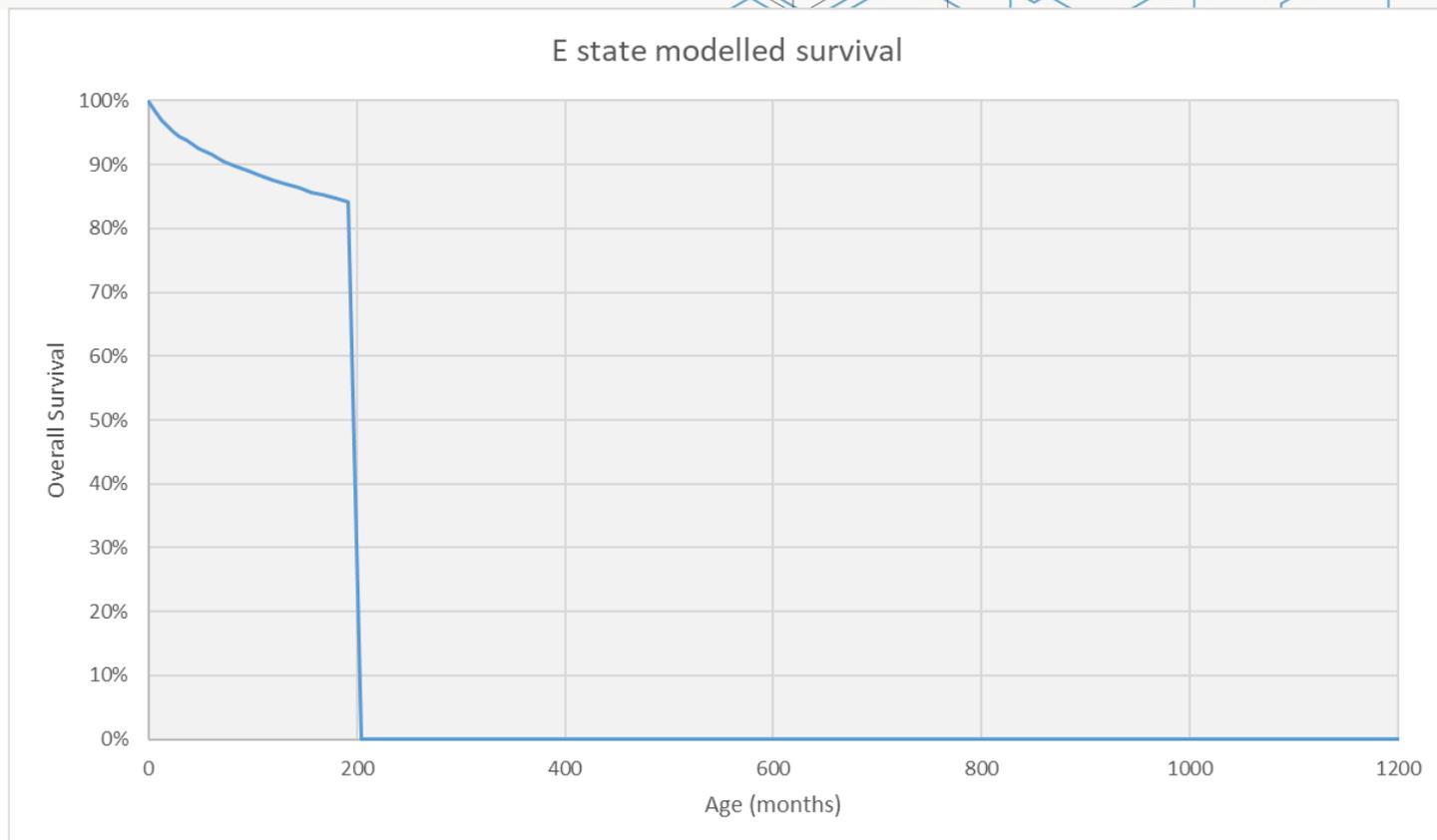


Figura S8 - Estado E, sobrevida global (todos os braços de tratamento).

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

Cenários	RCEI (R\$/QALY) -	
	Onasemnogeno abeparvoeque vs nusinersena	Onasemnogeno abeparvoeque vs risdiplam
Caso base	883.587	766.549
Taxa de desconto		
Custos efeitos em 0%	26.268	85.263
Custos em 0%, efeitos em 5%	918.223	278.207
Custos em 5%, efeitos em 0%	14.384	234.926
Custos e efeitos em 1,5%	218.926	230.876
Valores de utilidade		
Valores do estudo CHERISH (Thompson <i>et al.</i> , 2017)	1.367.241	794.328
Valores do estudo Lloyd <i>et al.</i> , (2017)	2.320.439	1.891.372
Uso do estudo brasileiro de Santos <i>et al.</i> (2021) nos estados A e B	889.212	785.948
Fonte alternativa de história natural da doença		
Uso do estudo de Finkel <i>et al.</i> (2017)	889.209	753.584

Uso do estudo de Sanctis <i>et al.</i> (2016)	891.660	757.515
Fonte de dados clínicos de onasemnogeno abeparvoveque		
MAIC Start 5s + STRIVE-US	790.461	-
ITC Start 30s + STRIVE-US e STRIVE-EU	765.444	894.012
ITC Start 30s + STRIVE-US	646.836	-
ITC Start 5s + STRIVE-US	578.725	691.743
Cenário exploratórios de eficácia		
Sobrevida melhorada para pacientes tratados com terapia gênica que se sentam: expectativa de vida normal para pacientes que se sentam (somente onasemnogeno abeparvoveque)	572.579	560.807
Sobrevida melhorada para pacientes que se sentam: tempo de vida normal para pacientes que se sentam	556.431	534.292
Um paciente adicional que se senta no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	618.506	660.121
Um paciente adicional que anda no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	619.977	661.530
Um paciente adicional que se senta e outro que anda no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	589.561	632.536
Quatro pacientes adicionais que se sentam e outros quatro que andam no estudo STRIVE-US depois de 18 meses (transição ocorre em ciclo que se encerra com 36 meses) - Análise ITC	456.278	501.698
Escores de desutilidade de cuidadores são aplicados ao longo da vida do paciente nos estados E, D e C (Tilford <i>et al.</i> , 2005)	864.826	772.960

