

## ATA DA 143ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA CONITEC

Comitê de Medicamentos

**Membros do Comitê Presentes:** SECTICS/MS, SAES/MS, SAPS/MS, SGTES/MS, ANS ANVISA, CNS, CONASS, CONASEMS, AMB e NATS.

**Ausentes:** SE, SESAI, SVSA e CFM.

As reuniões da Conitec têm ocorrido, desde a 107ª Reunião Ordinária, em formato híbrido. Essa reunião foi gravada em vídeo e está disponibilizada no sítio eletrônico da Comissão.

07 de agosto de 2025

**Assinatura das atas das 141ª e 142ª Reuniões Ordinárias e da 23ª Reunião Extraordinária da Conitec.**

**Informe sobre a retificação do registro de deliberação da tafenoquina.**

**Apreciação das contribuições de consulta pública do infliximabe para o tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.**

**Título do tema:** infliximabe para o tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

**Tecnologia:** infliximabe subcutâneo.

**Indicação:** tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Celltrion Healthcare.

**Recomendação preliminar da Conitec para informações adicionais:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com nova

recomendação preliminar favorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento de pacientes adultos com DC perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia.

**Consulta Pública (CP) nº 39/2025:** disponibilizada no período de 30 de maio de 2025 a 18 de junho de 2025.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 39/2025:** Realizada por consultor técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) e colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

**ATA:** A pauta foi iniciada com a contextualização realizada pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Em seguida, a empresa deu início a apresentação sobre a DC e seu comprometimento perianal, ressaltando o impacto dessa doença na qualidade de vida dos pacientes. A importância da incorporação do infliximabe subcutâneo (SC) foi enfatizada pela escassez de alternativas terapêuticas e por seu melhor perfil farmacocinético, que inclui elevados níveis séricos contínuos e menor imunogenicidade. Adicionalmente, foram expostos os benefícios da tecnologia para diferentes fenótipos da doença. Ressaltou-se que os maiores beneficiados são pacientes com falhas secundárias ao tratamento, com dificuldades de acesso a centros de infusão ou que precisam de níveis séricos mais altos, como nos casos de complicações perianais. Na sequência, o especialista reforçou os desafios de pacientes com comprometimento perianal e as vantagens do perfil farmacocinético da via subcutânea, defendendo os benefícios clínicos e a relevância da incorporação. O representante da SECTICS abriu espaço para perguntas, mas não houve manifestações. Em seguida, o consultor técnico do DGITS, após declarar não possuir conflito de interesse com a matéria, reiterou a contextualização e apresentou a análise qualitativa das contribuições da consulta pública (CP). Das 927 contribuições recebidas, 98% foram favoráveis à incorporação da tecnologia. Os principais argumentos favoráveis à incorporação incluíram a efetividade, a eficácia, a segurança, o efeito prolongado, a comodidade posológica, o aumento da qualidade de vida, a melhor adesão ao tratamento, a ampliação das opções terapêuticas para a condição de saúde, a garantia de acesso igualitário, o custo-benefício, a redução da sobrecarga dos serviços de saúde, a redução dos custos do tratamento tanto para o paciente quanto para o Sistema Único de Saúde (SUS) e a minimização da sobrecarga da DC. Dos participantes, 53% relataram ter experiência com a tecnologia, sendo 44% com infliximabe intravenoso (IV) e 9% com o subcutâneo (SC). Ambos os medicamentos apresentaram semelhanças em efeitos positivos e facilidades, destacando-se a eficácia, a baixa ocorrência de eventos adversos, o aumento da qualidade de vida e da efetividade em relação ao controle da doença, e ao controle e a manutenção da remissão. Especificamente para o infliximabe SC, foram mencionados como benefícios o menor risco de resistência, o efeito prolongado, a maior adesão ao tratamento, a possibilidade de monoterapia, a redução dos custos do tratamento e a comodidade posológica, que inclui a administração, o armazenamento, o uso domiciliar e a autoadministração. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, a falha terapêutica, os eventos adversos e a dificuldade de acesso foram ressaltados para ambas as formulações. Para o infliximabe IV, foram pontuados os cuidados com o armazenamento e o descarte. Já para o infliximabe SC, as dificuldades se concentraram na necessidade de refrigeração e de se dirigir a um centro de infusão. Em relação aos efeitos negativos e

dificuldades, foram mencionados para o infliximabe IV a baixa efetividade e adesão, os problemas logísticos, a necessidade de acesso aos centros de infusão, o tempo de infusão, a exposição do paciente às infecções, os custos da infusão e a falta de profissionais qualificados. Já para o infliximabe SC, as dificuldades citadas foram a necessidade de treinamento e a dificuldade na autoaplicação, além do curto intervalo de uso. Ademais, 60% dos contribuintes relataram ter experiência com outros medicamentos para o tratamento da DC, sendo os mais citados o adalimumabe, a azatioprina, a mesalazina, o certolizumabe, entre outros. Os efeitos positivos desses outros medicamentos incluíram eficácia, segurança, comodidade posológica, facilidade de acesso, melhoria na qualidade de vida e efetividade no controle da doença e na manutenção da remissão. Entre os efeitos negativos foram relatados a baixa efetividade, a falha terapêutica, a ausência de resposta, a recidiva, os problemas logísticos, os eventos adversos e a dificuldade de acesso em virtude de atrasos e faltas do medicamento, além do alto custo. Como considerações finais, as contribuições reforçaram a similaridade de eficácia, segurança e efetividade entre o infliximabe IV e SC, mas destacaram a formulação SC pela comodidade posológica e melhor adesão. Também foi ressaltado que, apesar das poucas manifestações de pacientes com DC perianal, todas foram positivas, e as contribuições de profissionais de saúde apontaram para um maior benefício da forma SC. Em seguida, o colaborador do NATS/HCPA contextualizou o tema e apresentou as evidências clínicas e estudos econômicos provenientes da consulta pública (CP), que incluiu 7 anexos técnico-científicos. No que diz respeito às evidências clínicas, foram destacados a eficácia e segurança do infliximabe SC, os benefícios operacionais e assistenciais da via de administração, a maior autonomia do paciente com redução de custos indiretos com deslocamentos, impacto sobre a produtividade e melhoria na qualidade de vida, a ampla aplicabilidade da tecnologia e a redução de custos totais com a aplicação em até 30% ao longo de um ano. Adicionalmente, foram apresentados os posicionamentos favoráveis à incorporação do medicamento da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP), da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) e da Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (AGRJ). As entidades fundamentaram suas análises em evidências clínico-científicas, histórico-regulatórias, econômicas e/ou logísticas. O posicionamento favorável de um pesquisador também foi mencionado, o qual se baseou em dados *unpublished* do estudo ISLISIS para evidenciar a eficácia da tecnologia em monoterapia e seu potencial para uma ampla gama de pacientes com DC. Na sequência, foram apresentadas as contribuições do fabricante, que reforçaram a eficácia do infliximabe SC com evidências complementares focadas na DC perianal, citando três estudos que demonstraram remissão clínica elevada, aumento de níveis séricos e boa resposta terapêutica, mesmo em pacientes refratários, com a eficácia mantida após a transição da via de administração IV para SC. Foi destacada que a mudança na via de administração não resultaria em uma perda significativa da resposta clínica. A avaliação global indicou que, embora nenhuma contribuição tenha contemplado todos os critérios de inclusão da pergunta para o relatório, as evidências complementares reforçaram as informações sobre a eficácia da tecnologia. Essas evidências, mesmo que parciais, apontaram favoravelmente para a viabilidade clínica e a segurança da formulação SC em pacientes com doença perianal. Iniciada a sessão de perguntas, o representante da Associação Médica Brasileira (AMB) ressaltou que a DC perianal é um desafio crescente,

apontando a dificuldade no diagnóstico e o problema do acesso ao tratamento, muitas vezes motivado pela vergonha que os pacientes sentem em buscar ajuda. Em seguida, o representante solicitou que fosse relatada a visão dos especialistas em relação à jornada atual do paciente. Em resposta, o especialista relatou um aumento crescente de novos casos de DC perianal mundialmente, mencionando fatores ambientais, alimentação, tabagismo, radiação e poluição como prováveis causas. Ainda, destacou que a dificuldade no diagnóstico é devido ao largo espectro da DC e alertou que a inflamação prolongada sem o devido tratamento pode levar a complicações irreversíveis e à necessidade de cirurgias. O representante da SECTICS e o representante da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES) também levantaram questões sobre a variabilidade nos níveis séricos com a mudança da via de administração, e a viabilidade de delimitar a indicação da tecnologia para pacientes com DC perianal, em um primeiro momento, respectivamente. O especialista explicou que, na administração IV, a concentração do medicamento decai com o tempo, enquanto na via subcutânea o nível sérico se mantém mais constante devido a questões farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Acrescentou, ainda, que essa constância auxilia na redução de produção de anticorpos neutralizantes. Em resposta ao segundo questionamento, manifestou-se favorável à restrição para a DC perianal, vendo-a como uma estratégia logística, com vistas, a uma ampliação do uso, futuramente. Em seguida, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) solicitou esclarecimentos acerca da restrição de população para a demanda. O representante da SECTICS informou que a deliberação inicial para incorporar o infliximabe SC foi favorável, não havendo restrição de população. No entanto, o plenário manifestou preocupação com a transição do infliximabe IV para o SC, dada a preferência da população que ainda se beneficiava com a formulação IV. Considerando essa questão, bem como a opinião de especialistas que indicaram a necessidade de prioridades de uso da tecnologia e o investimento público na transferência de tecnologia do infliximabe IV, o relatório foi devolvido à Conitec para nova discussão, com o objetivo de buscar evidências que sustentassem uma restrição populacional. A demanda foi então levada à consulta pública (CP). O representante do Conass, por sua vez, indagou se a restrição visava priorizar os casos mais graves da doença, considerando uma possível falta do medicamento para todos. O representante da SECTICS esclareceu que a restrição populacional estava ligada ao investimento público já realizado na tecnologia intravenosa. A preocupação era que, com a incorporação ampliada do infliximabe SC, os investimentos feitos para a produção nacional da formulação IV pudessem ser perdidos. O representante do Conass questionou essa lógica, alegando que os recursos públicos não têm fins lucrativos e são destinados ao bem da população. O representante da SECTICS concordou, mas reiterou que a incorporação ampliada resultaria na perda dos investimentos. O representante do Conass, então, perguntou se o infliximabe IV de produção nacional teria um custo menor que a versão SC não produzida nacionalmente. O representante da SECTICS confirmou a informação. Em seguida, o representante do Conass alegou entender a justificativa, mas questionou qual seria o objetivo ou o benefício principal da restrição. Em resposta, o especialista lembrou que o infliximabe SC é utilizado para a fase de manutenção, enquanto a fase de indução é feita pela via IV. Portanto, não seria possível extrapolar todo o tratamento para a via SC. Em seguida, o representante do Departamento de Assistência

Farmacêutica (DAF) abordou os valores atualmente pagos para a aquisição do infliximabe IV. O representante do Conass, por sua vez, afirmou que sua argumentação, baseava no relatório, apontava uma economia de recursos com a incorporação do SC, o que gerava uma divergência de informações com o que foi dito pelo representante do DAF. O representante do DAF alegou que, ao se considerar apenas o custo do produto, a economia seria maior com o infliximabe IV, mas o relatório levou em conta outros fatores, como transporte. O representante do Conass, por sua vez, argumentou que, embora o custo do produto seja maior, ele não gera um custo total elevado. O especialista lembrou que a dose do infliximabe SC é fixa, independentemente do peso do paciente, ao contrário da formulação IV. O representante da SECTICS novamente reforçou o argumento sobre o investimento público na produção nacional do infliximabe IV. O representante do Conass defendeu que a decisão deveria ser tomada do ponto de vista da população, e não do sistema de saúde. O representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) concordou com o ponto de vista, mas levantou uma reflexão sobre a distinção entre o que é melhor para o país e o que é melhor para o sistema, ilustrando como exemplo as vacinas. Em seguida, o colaborador do NATS/HCPA apresentou dados de custo do primeiro ano de tratamento, sendo de R\$ 21.087,68 para o infliximabe IV e de R\$ 25.116,09 para o infliximabe SC, além do impacto orçamentário para ambas as vias de administração. Iniciada a votação, o representante do Conass apresentou recomendação favorável à incorporação da tecnologia, mas contra a restrição de seu uso a uma população específica, alegando falta de evidências que justificassem essa limitação. Ainda, salientou uma contradição no relatório em relação ao nível de evidência, argumentando que a decisão não deveria ser tomada com base em um baixo nível de evidência para um mesmo princípio ativo. O representante da SECTICS reiterou que o secretário, buscando maior segurança para sua decisão, optou por solicitar novas evidências que embasassem a restrição. Ainda, explicou que poderiam ser tomadas três decisões, sendo elas a de recomendar a incorporação para toda a população (retornando o tema ao secretário), recomendar a não incorporação ou a incorporação com restrição de população. Em seguida, o representante dos NATS abordou a opinião de especialistas em outras reuniões, que afirmaram que a eficácia do infliximabe IV e SC para a população geral com DC era similar, mas a formulação SC ofereceria um melhor benefício clínico para pacientes com DC perianal. O colaborador do NATS/HCPA confirmou a informação. Em seguida, o representante da SAES se posicionou a favor da incorporação com restrição populacional, mas ressaltou a necessidade de maior transparência na apresentação dos dados. A seu ver, a magnitude do impacto nos investimentos da transferência tecnológica deveria ser mais clara para uma tomada de decisão mais segura. O representante do Conselho Nacional de Secretarias municipais de Saúde (Conasems) apresentou recomendação favorável à incorporação, sem restrição de população. O representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES) foi favorável em relação à restrição, alegando haver evidências para a tomada de decisão. Os demais representantes da SECTICS, da AMB, da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) também apresentaram recomendação favorável à incorporação em relação a restrição do uso da tecnologia a uma

população específica. Os representantes do CNS e dos NATS abstiveram-se de votar, devido a conflito de interesses.

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 143ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de agosto de 2025, deliberaram, por maioria simples, recomendar a incorporação ao SUS do infliximabe subcutâneo para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, com fístula perianal complexa, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1026/2025.

**Apresentação das contribuições de consulta pública do cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.**

**Título do tema:** cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

**Tecnologia:** cloridrato de fingolimode.

**Indicação:** primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naives.

**Solicitação:** Ampliação de uso.

**Demandante:** EMS S/A (“EMS”).

**Recomendação preliminar da Conitec:** os membros do Comitê de Medicamentos, reunidos na 139ª reunião ordinária realizada em 3 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade pela submissão da matéria à consulta pública, com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do cloridrato de fingolimode no SUS para o tratamento de primeira linha de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR) de baixa a moderada atividade, virgens de tratamento (*naive*) ou em troca entre terapias de primeira linha. A decisão foi baseada na identificação de incertezas econômicas, além de incertezas quanto as evidências que sustentam o posicionamento da tecnologia como primeira linha.

**Consulta Pública (CP) nº 42/2025:** disponibilizada no período de 30/05/2025 a 18/06/2025.

**Apresentação das contribuições recebidas na CP nº 42/2025:** realizada por técnica do DGITS e colaborador do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats) do Instituto de Medicina Social da UERJ-IMS/UERJ.

**ATA:** Inicialmente, a empresa demandante, EMS, apresentou alguns aspectos do dossiê como alguns achados das revisões sistemáticas incluídas e também uma análise de custo-minimização que foi submetida na Consulta Pública. Esclareceram que a tecnologia é de moderada a alta eficácia e uso via oral, enquanto os outros medicamentos de alta eficácia são infusionais e no Brasil há dificuldade de fazer infusão. Destacou que o fingolimode é uma droga que já está no mercado é de fácil posologia, moderada a alta eficácia desde o início

do tratamento. No que diz respeito aos aspectos econômicos, foi apresentada uma análise de custo-minimização, que teve como objetivo colocar todos os medicamentos comparadores numa equivalência terapêutica e analisar exclusivamente os custos desse tratamento. A análise considerou um horizonte de 2 anos e o fingolimode em comparação aos medicamentos de primeira linha apresenta-se de forma relevante. Sobre o impacto orçamentário destacaram que concordam com as análises dos pareceristas acerca do *market share* inicial estar muito agressivo, trazendo então esse *market share* para um cenário menos agressivo. Aplicando os novos valores de *market share* no impacto orçamentário e considerando que o fingolimode retiraria mercado exclusivamente dos medicamentos de maior custo (betainterferonas e acetato de glatirâmer), sem alteração na participação de mercado de fumarato de dimetila e teriflunomida, obtem-se um cenário mais favorável com um incremental de R\$ - 140 milhões em 5 anos. Por outro lado, considerando os mesmos valores e *market share*, porém, retirando todos os comparadores em igual proporção, num cenário equivalente ao inicialmente apresentado pelo demandante à Conitec, em 5 anos o incremental seria de R\$ - 22 milhões. O demandante finalizou a apresentação destacando que a incorporação da tecnologia trás economia de recursos ao SUS independente do cenário apresentado. Posteriormente, em resposta ao plenário o demandante esclareceu que não houve mudança no preço proposto, continuando o preço do último pregão, e sim apenas alterações nos parâmetros do modelo econômico. Na sequência, a técnica do DGITS realizou a apresentação da análise qualitativa das contribuições da Consulta Pública sobre esse tema. Relembrou a recomendação inicial, que foi desfavorável, principalmente, porque há incertezas econômicas em relação às terapias já incorporadas e também algumas incertezas com relação ao uso do fingolimode em primeira linha, como a motivação para a indicação em primeira linha, as vantagens em relação a administração do fingolimode e se o tratamento em primeira linha seria efetivo para o controle dos surtos e da progressão da doença. Foram recebidas 593 contribuições, dessas 98% manifestam-se favoráveis à incorporação da tecnologia, 1% foi desfavorável justificando que o medicamento não apresentaria a mesma efetividade na primeira linha; e 1% não tinha opinião formada. 38% dos respondentes indicaram já ter tido experiência com a tecnologia, entre eles 67% eram pacientes. No que diz respeito às opiniões sobre incorporação do fingolimode os principais argumentos trazidos se referiram à efetividade, especialmente em relação ao controle das crises e a redução da progressão da doença; comodidade posológica; ampliação de acesso para a primeira linha; qualidade de vida; segurança no tratamento e redução de custo e ampla indicação. Sobre os efeitos positivos e facilidades com o uso do fingolimode ressaltaram a efetividade; a comodidade posológica; segurança e qualidade de vida. Quanto aos efeitos negativos e dificuldades, destacaram os eventos adversos; necessidade de monitoramento; dificuldade de acesso; falhas terapêuticas e dificuldade de distribuição. Em relação a outras tecnologias utilizadas no tratamento da esclerose múltipla, 69% dos respondentes relataram já ter feito uso dessas alternativas, entre elas natalizumabe, os interferons, fumarato de dimetila e acetato de glatirâmer. Sobre os feitos positivos e facilidades dessas outras tecnologias foram citadas a efetividade; qualidade de vida e a facilidade de acesso. Por sua vez, para os efeitos negativos e dificuldades foram citados os eventos adversos; dificuldade para administração e a falha terapêutica. Posteriormente, o colaborador do Nats iniciou

a apresentação das contribuições de consulta pública relativas às evidências e análise econômica. Contextualizou as evidências sobre o fingolimode que demonstrou superioridade em relação ao acetato de glatirâmer, interferon beta-1a, interferon  $\beta$ -1b e teriflunomida na Taxa Anualizada de Surto (TAS) e na frequência de surtos em 24 meses, sem diferença significativa na progressão da incapacidade. Comparado ao fumarato de dimetila, os resultados foram semelhantes. A segurança foi equivalente entre fingolimode e a maioria dos comparadores, exceto pelo menor número de eventos adversos graves em relação ao interferon beta-1a. A qualidade metodológica dos estudos variou de criticamente baixa a alta, e a certeza da evidência foram baixa ou muito baixa, devido a comparações indiretas e à falta de distinção entre graus de atividade da doença. Sobre a análise econômica, lembrou que, embora o fingolimode tenha leve superioridade clínica sobre a teriflunomida, seu custo incremental é elevado, com RCEI entre R\$ 65.937,00/QALY (considerando o valor proposto pelo demandante, R\$ 8,71) e R\$ 242.872,00/QALY (considerando o valor da Parceria pelo Desenvolvimento Produtivo-PDP), sendo custo-efetivo em pouco mais da metade dos cenários simulados. Ressaltou que os resultados devem ser interpretados com cautela, pois os dados de eficácia provêm de ensaios clínicos de curto prazo, sem refletir a efetividade ao longo do curso da esclerose múltipla. Quanto as contribuições relacionadas ao tópico evidências científicas, as contribuições nesse tópico se concentraram em destacar os resultados do estudo de Masjedi et al. (2021), um ensaio clínico randomizado (ECR) conduzido ao longo de 24 meses em pacientes recém-diagnosticados com esclerose múltipla, sem, no entanto, especificar de forma clara se os participantes apresentavam o tipo remitente-recorrente da doença (EMRR), por esse motivo esse estudo não foi considerado. Além disso, os desfechos avaliados (progressão da incapacidade, lesões cerebrais e reações adversas) mostraram-se semelhantes entre o uso de fingolimode e o de fumarato de dimetila. Estudos submetidos pelo demandante foram excluídos segundo os critérios previamente estabelecidos na estratégia PICOS revisada como: estudo observacional retrospectivo ou prospectivo; comentário sobre o uso de fingolimode; revisão narrativa da literatura; estudo de coorte que analisou dados de pacientes provenientes dos registros nacionais de esclerose múltipla. A respeito das contribuições sobre a parte econômica, houve uma contribuição questionando quatro pontos sobre a análise crítica. O primeiro ponto discutido foi a penalização em utilidade por evento de surto. O valor, anteriormente linear em todo o modelo (0,07), foi ajustado para 0,09 nos seis primeiros ciclos, conforme dados da referência bibliográfica. Foi identificado um erro na apresentação gráfica (Tabela 6), já corrigido no relatório atualizado. A alteração não impactou de forma significativa a comparação entre fingolimode e fumarato de metila. Também foi pontuado sobre a análise de custo-minimização que não foi considerada pois as evidências não são precisas quanto a igualdade na efetividade do fumarato de dimetila e do fingolimode de modo que possa justificar uma análise exclusiva de custos. O terceiro ponto tratou da premissa adotada pelo demandante de que haveria uma redução mínima de 50% no *market share* dos injetáveis, considerada exagerada. Além disso, o demandante propõe um impacto orçamentário considerando apenas os custos do medicamento, que não foi considerado pelas mesmas razões de não haver justificativa para a realização de estudo de custo-minimização. Com a alteração do decréscimo de utilidade (de 0,07 para 0,09) o fingolimode não apresentou mais uma dominância

absoluta, mas ainda assim continuou se apresentando como uma estratégia não custo-efetiva segundo a perspectiva do SUS. O colaborador do Nats reiterou que, na apreciação inicial, foi registrado que havia uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) para o fingolimode e que 50% da aquisição pelo Ministério da Saúde se daria por meio dessa parceria. Essa cota, bem como o valor do medicamento via PDP, deveriam ser consideradas nos cálculos de impacto orçamentário. Dessa forma, foi apresentada uma nova análise de custo-efetividade, considerando que 50% das aquisições seriam realizadas via PDP, pelo valor do instrumento TED nº 08/2025 (R\$ 31,75), e os outros 50% pelo preço proposto pelo demandante. Nessa nova análise, o fingolimode continuou se apresentando como uma alternativa não custo-efetiva em comparação ao fumarato de dimetila. Também foram refeitas as análises para o comparador teriflunomida, atualizando o desconto de utilidade para 0,09 e considerando apenas o valor de R\$ 8,71 (proposto pelo demandante), o fingolimode apresenta um valor de custo-efetividade abaixo dos R\$ 120 mil/QALY, mostrando-se custo-efetivo em relação à teriflunomida. Por outro lado, ao considerar 50% das aquisições via PDP, a custo-efetividade do fingolimode ultrapassa o limiar de aceitabilidade, tornando-se uma tecnologia não custo-efetiva sob a perspectiva do SUS. Para as análises de impacto orçamentário, no cenário considerando apenas o valor de R\$ 8,71, o fingolimode representa ao final de 5 anos uma economia de aproximadamente R\$ 60 milhões para o SUS. E considerando os valores de aquisição de R\$8,71 (50%) e o valor da PDP, R\$ 31,75 (50%), o fingolimode apresenta um gasto de R\$ 7 milhões incrementais. Portanto como considerações finais, destacou-se que a análise de custo-efetividade foi ajustada na parametrização da perda de utilidade por surto nos seis primeiros ciclos, sem alterar a interpretação da eficiência relativa entre fingolimode, fumarato de dimetila e teriflunomida; o fingolimode não se mostrou custo-efetivo na perspectiva do SUS (comparador: fumarato de dimetila); há incerteza quanto à superioridade do fingolimode em efetividade, pois os dados de probabilidade de surto provêm de evidência indireta e a probabilidade anual de surto para fumarato de dimetila foi extrapolada, e por fim, com o valor de R\$ 31,75, o fingolimode se mantém dominante frente aos injetáveis, mas menos custo-efetivo que os orais (fumarato de dimetila e teriflunomida). Após a finalização da apresentação do Nats, o Plenário fez questionamentos à especialista do tema, que respondeu que os pacientes que iniciam mais precocemente com medicamento de moderada a alta eficácia apresentam um curso melhor da doença. Reforçou que cada vez menos pensam em usar as medicações de primeira linha hoje preconizadas no Brasil como acetato de glatirâmer e os interferons e que com o fingolimode os pacientes evoluem com menor progressão. Além disso mais de 50% dos pacientes não aderem ao tratamento com fumarato de dimetila em virtude dos eventos adversos, sobre a teriflunomida destacou que existe a teratogenicidade. Destacou que as outras medicações poderiam ser usadas para pacientes com síndrome radiológica isolada ou com síndromes clínicas isoladas e que a tendência é considerar fingolimode para a maioria dos pacientes com esclerose múltipla. Destacou que aproximadamente 20% dos pacientes usariam as outras medicações. O representante do Conselho Nacional dos Secretários de Saúde (Conass), destaca que em termos de custo, o fingolimode apresenta custo superior apenas em relação aos medicamentos orais (fumarato de dimetila e teriflunomida), sendo necessário maior efetividade para ser considerado custo-efetivo. As evidências de superioridade do fingolimode, comparado ao

fumarato de dimetila, quanto à eficácia são de baixa qualidade, mas pode haver maior efetividade no mundo real devido à melhor aderência dos pacientes. A relevância dessas evidências de efetividade prática e seu impacto na análise de custo-efetividade foram destacadas como pontos importantes para decisão. Na sequência, o colaborador do Nats destaca que a principal dificuldade metodológica é utilizar dados de efetividade confiáveis. Os manuais da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia de Saúde (Rebrats) recomendam basear estudos de impacto orçamentário e avaliações econômicas em evidências de alta qualidade, como revisões sistemáticas e ensaios randomizados. Embora reconheça que ambientes controlados podem diferir da prática clínica, foi esclarecido que, neste caso, não é possível incorporar dados de efetividade no estudo de custo-efetividade para esse caso. Foi destacado, pelo representante do Conass, que, do ponto de vista de prova de conceito, os estudos pivotais demonstram eficácia do fingolimode, mas a questão central é sua comparação com outras drogas. Ressaltou a importância de considerar evidências de efetividade no mundo real, especialmente quando há diferenças relevantes de aderência entre tratamentos. Foi enfatizado que nem todas as evidências de mundo real têm a mesma qualidade; contrastes causais claros e ajustes adequados que aumentam a confiabilidade. Questionou, portanto, se existem dados concretos sobre a diferença de aderência entre o fingolimode e os comparadores no mundo real que possam ser considerados na avaliação de custo-efetividade. A médica especialista destacou que a literatura e a prática clínica confirmam dificuldades de adesão ao fumarato de metila, com cerca de 30% dos pacientes interrompendo o uso logo no início, principalmente devido a efeitos adversos. Muitos pacientes que persistem necessitam de medicações adicionais (ex.: loratadina, AAS) para tolerar o tratamento, situação semelhante à observada com os interferons, que apresentam eficácia limitada e exigem suporte contínuo. Foi ressaltado também que o fumarato pode causar linfopenia, diferentemente de outras terapias como o fingolimode, em que os níveis linfocitários se normalizam rapidamente após suspensão. No caso do fumarato, há relatos de pacientes que levam de 2 a 3 anos para recuperar os níveis normais. A especialista reforçou que a adesão descrita em estudos científicos corresponde aos dados observados em sua prática clínica. O colaborador do Nats destacou que a variável mencionada não foi considerada na proposta do demandante. Dessa forma, do ponto de vista do demandante, não seria possível identificar a diferença apontada pela especialista na prática clínica. Ressaltou ainda que o grupo não encontrou evidências de diferença significativa entre o fingolimode e o fumarato de metila, seja nos ensaios clínicos ou na revisão sistemática. Também esclareceu que esse dado já está contemplado na análise de efetividade do medicamento, considerando a existência de diferentes tipos de análise. Destacou ainda que, do ponto de vista da evidência científica, trata-se de uma questão de fronteira. O representante do Conass ressaltou a importância da modelagem para adaptar os resultados dos ensaios clínicos à realidade, lembrando que estes refletem eficácia em condições de boa aderência, o que pode não ocorrer no mundo real. Ressaltou que, caso existam dados que demonstrem diferenças significativas de aderência entre ensaios clínicos e prática clínica, isso deve ser incorporado às análises de efetividade. Questionou se, na revisão de literatura realizada, foram buscados especificamente estudos comparando a aderência no mundo real com a dos ensaios clínicos, a fim de validar ou refutar a observação da especialista.

Em resposta, o colaborador do Nats esclareceu que os estudos sobre aderência não foram incluídos na análise porque não respondiam diretamente à pergunta PICO, por não apresentarem robustez metodológica comparável a ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálises. Informou, entretanto, que existem trabalhos apontando tanto maior adesão ao fingolimode quanto resultados semelhantes entre fingolimode e fumarato. Evidenciou que seria necessário realizar nova análise para quantificar esses estudos, mas reforçou que, no recorte inicial, foram excluídos por não atenderem ao critério de desfecho estabelecido. Além disso, destacou que não é possível afirmar conclusivamente sobre o impacto da aderência fora do contexto dos critérios adotados e que o desfecho analisado não é considerado primário ou mais robusto, e que, portanto, não foi foco principal da análise, não sendo possível fornecer uma resposta definitiva. O representante do Conass acrescentou que embora inicialmente não houvesse obrigação de considerar a questão da aderência, a colocação da especialista, que citou conhecer trabalhos sobre o tema, gera desconforto em não ter avaliado essa variável de forma mais aprofundada. Destacou a importância de confirmar, por meio de síntese metodológica robusta, se a diferença entre ensaios clínicos e prática real pode impactar de maneira significativa a efetividade. Enfatizou que, em geral, os ensaios clínicos superestimam a aderência, mas sem invalidar o uso da redução de risco neles observada. Alertou, contudo, que este caso pode representar uma situação especial que exigiria atenção diferenciada. Dando continuidade a discussão a representante do DGITS apresentou um panorama sobre a esclerose múltipla, destacando que é a doença rara mais avaliada pela Conitec, com 17 avaliações até meados de 2024. Ressaltou que o tratamento evoluiu de um esquema por linhas para uma abordagem baseada na atividade da doença, com diversas opções de medicamentos disponíveis. Questionou a especialista sobre o perfil de uso dos medicamentos, observando que, conforme os dados de monitoramento do Ministério da Saúde, uma proporção significativa de pacientes ainda utiliza interferon, assim como o glatirâmer e a teriflunomida. Destacou que o uso de interferons apresenta um decréscimo lento, enquanto o glatirâmer e a teriflunomida se mantêm relativamente constantes, o fumarato de dimetila apresenta tendência de crescimento e o fingolimode também registra aumento no uso, ressaltando a interrupção de aproximadamente 15% entre pacientes que já falharam em outras terapias. Destacou que a especialista mencionou que 80% dos pacientes iniciariam tratamento com fingolimode e 20% com outras terapias, observando que essa estimativa contrasta com o histórico da doença nos últimos cinco anos, já que uma parcela significativamente maior de pacientes continua utilizando as demais alternativas terapêuticas incorporadas. Solicitou à especialista que comentasse sobre o fato de o fumarato apresentar 30% de desistência no uso inicial e risco de linfopenia, enquanto o fingolimode apresenta questões cardíacas. Questionou ainda quais grupos de pacientes realmente se beneficiariam do fingolimode, considerando a estabilidade de uso das demais drogas e o padrão desigual de consumo no país (60% na Região Sudeste, 20% no Sul, 10% no Centro-Oeste e 1% no Norte e Nordeste). Indagou também se a estimativa de 80% de uso inicial do fingolimode poderia estar superestimada, uma vez que esses dados não parecem refletir os padrões reais de utilização no Brasil, segundo informações do monitoramento. Em resposta aos questionamentos realizados, a especialista destacou que ainda existe um uso muito elevado de medicamentos

injetáveis no tratamento da esclerose múltipla no Brasil. E que acredita que muitos pacientes não estão realmente estáveis, sendo tratados por neurologistas não especialistas, caracterizando inércia terapêutica. Esse cenário contribui para piora da doença, aumento do risco de complicações e baixa adesão aos tratamentos. Foi enfatizado que, apesar de essas medicações diminuírem parcialmente a taxa de surtos, pacientes em longo prazo apresentam progressão significativa da incapacidade. Em centros de referência, pacientes tendem a utilizar medicamentos de alta eficácia, como fingolimode ou fumarato, quando há adaptação, contrastando com o padrão observado fora desses centros. A especialista apontou que a prescrição atual, muitas vezes, não reflete o melhor manejo da doença, sendo mantida por inércia terapêutica, mesmo diante de sinais de atividade da doença, como piora cognitiva ou funcional. Destacou ainda que a adesão inicial ao fumarato de dimetila pode ser limitada devido a eventos adversos, e que a estimativa de 80% de uso inicial do fingolimode poderia não refletir a prática clínica real, devido a inércia terapêutica de alguns profissionais prescritores. Reforçou que a opinião dos especialistas é que a incorporação de medicamentos de maior eficácia é necessária para otimizar o tratamento da esclerose múltipla, alinhada às evidências atuais sobre eficácia e segurança. Para finalizar, a especialista esclareceu que a estimativa de 80% de início com fingolimode corresponde à prática ideal observada em centros de referência, considerando médicos atualizados e bem informados. Entretanto, ao se levar em conta a presença significativa de inércia terapêutica por parte de outros médicos, essa proporção na prática real provavelmente é bem menor. A representante dos NATS destacou que caso a diferença de adesão entre o fingolimode e as demais terapias esteja subestimada, possivelmente aumenta o impacto orçamentário estimado em R\$ 7.000.000. Ela ressaltou que essa diferença de adesão pode ter maior relevância para o orçamento do que a própria efetividade. A representante do DGITS acrescenta que, na proposta apresentada pela empresa, a única medida para redução do impacto orçamentário foi a diminuição do market share, o que não condiz com a realidade observada pelos especialistas, gerando maior incerteza quanto aos resultados do estudo econômico. A representante da Associação Médica Brasileira (AMB) questionou a especialista sobre o impacto da inércia terapêutica na progressão da doença a médio e longo prazo, mesmo na ausência de surtos clássicos, e sobre como essa dinâmica pode influenciar o uso futuro de medicamentos imunobiológicos, considerando também a diferença de cobertura na saúde suplementar, que atualmente contempla os imunobiológicos, mas não os orais. Em resposta, a especialista falou que é muito importante que os pacientes sejam acompanhados por instrumentos que avaliem bem a progressão da doença, por exemplo avaliar o tempo de marcha e teste dos nove pinos. Ademais, destacou que a melhor forma é tratar no início de forma mais eficaz para evitar a progressão e que acredita que a maioria dos pacientes em uso dos interferons, glatirâmer, fumarato e teriflunomida estão em progressão. Não havendo mais questionamentos e seguindo para deliberação, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) recordou sobre dúvidas e incertezas em relação ao uso do fingolimode como primeira linha, tanto do ponto de vista clínico quanto econômico. Foi esclarecido que a distribuição de uso e os custos já foram ajustados nas análises, corrigindo subestimações anteriores. A representante dos Nats destacou aspectos relacionados à eficácia do fingolimode, lembrando

que as revisões sistemáticas indicam que o fingolimode provavelmente apresenta benefícios na redução da taxa anual de surtos quando comparado ao interferon, glatirâmer e teriflunomida (evidência moderada). Em comparação ao fumarato de dimetila, a certeza é menor devido à amplitude dos intervalos de confiança. Em relação à progressão da incapacidade, ainda não há evidência suficiente para afirmar impacto consistente. Também foi apresentada uma nova avaliação econômica, corrigida. Com isso, todas as pendências da reunião anterior foram resolvidas. O representante do Conselho Nacional de saúde (CNS) destacou que, ao comparar os valores de PDP (R\$ 35 versus R\$ 8), observa-se um impacto expressivo, gerando surpresa quanto à magnitude da diferença. Foi mencionada a quantidade de registros do fingolimode no Brasil, com levantamento preliminar indicando cinco, mas com expectativa de que seja maior. Foi reforçada a importância de considerar a melhoria do SUS e os valores econômicos ao avaliar a incorporação do fingolimode como primeira linha, ressaltando que o CNS já iniciou votação nesse sentido. Na sequência, o colaborador dos Nats, recorda que o market share começa com 12,4% e termina com 67,5%. O representante do Conass destacou que o fingolimode apresenta um dos menores custos entre as opções disponíveis e que sua efetividade, considerando adesão no mundo real, é favorável em comparação ao fumarato de dimetila. Ressaltou que a adesão pode conferir vantagem adicional, sem gerar impacto orçamentário significativo. Concluiu que, mesmo diante de incertezas, sente-se confortável com a ampliação do medicamento do ponto de vista de custo-efetividade, reconhecendo que o contexto clínico real justifica considerar fatores como adesão e modificadores de decisão. Considerando que provavelmente não há inferioridade, a adesão traz alguma superioridade. A representante da AMB, concorda com a incorporação, ressaltando que o fingolimode representa uma oportunidade frente aos medicamentos injetáveis disponíveis, considerando evidências de adesão e abandono de tratamento. Vota favorável à incorporação como primeira linha, destacando a expectativa de maior concorrência futura. A representante da SECTICS destaca que o medicamento já está previsto como segunda linha no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e que há dúvidas em relação a outras opções, principalmente considerando o custo potencialmente maior, ressaltando que há uma distribuição grande de uso entre os medicamentos de primeira linha. Mantém-se cautelosa quanto à mudança de posição, aguardando mais evidências, especialmente quando se compara o fingolimode ao fumarato de dimetila no desfecho surtos em que há uma certeza da evidência baixa e em relação aos eventos adversos o fingolimode apresentou-se como mais vantajoso, além disso há dúvidas sobre o custo ser mais elevado e clareza sobre impacto orçamentário. O representante da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES), destaca que não há segurança de que a superioridade clínica do fingolimode existe, nesse sentido não mudaria a recomendação inicial. O representante da Secretaria de Atenção Especializada (SAES) concorda que, se o cenário econômico fosse menos incerto, poderia considerar a inclusão como primeira linha. Ressalta a importância de entender o horizonte temporal da PDP, potenciais reduções de preço e futuras revisões de diretrizes nacionais, que provavelmente favorecerão a substituição de opções intravenosas pelas orais. Mantém cautela diante da falta de clareza econômica e de evidências de superioridade clínica, optando por não modificar a recomendação inicial. A representante dos Nats destaca as incertezas quando aos custos

de aquisição, que impacta tanto no orçamento quanto no custo-efetividade, incertezas quanto ao market-share e a inércia terapêutica, sobre a eficácia há uma certeza razoável quando aos surtos que impactam muito na população, na qualidade de vida dos portadores da doença. A representante da Sectics destaca que a aquisição considerando 50% pela PDP e 50% no pregão já torna a análise não custo-efetiva, e ampliando o fingolimode para primeira linha, considerando o market share de 12% que pode ser baixo, as drogas de primeira linha não são iguais, o impacto orçamentário vai ser incremental. Destacou que o preço apresentado pela empresa é menor que o preço que a mesma empresa pratica via PDP, por fim, a Sectics se posiciona desfavorável a incorporação em segunda linha. O representante do Conass, muda seu entendimento, considerando o valor da PDP que aumenta muito o impacto orçamentário, se posicionando desfavorável. A representante dos Nats se posiciona de modo desfavorável a incorporação. Os representantes da Secretaria de atenção Primária (SAPS) e da Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGETS) também se posicionam desfavorável a incorporação. Não havendo mais dúvidas ou questionamentos diversos, o Comitê de Medicamentos da Conitec concluiu a votação para deliberar sua recomendação. Como resultado, apenas os representantes os representante Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), CNS e AMB votaram favorável. Os demais votaram desfavorável a incorporação do fingolimode em primeira linha de tratamento. Como principais razões para manutenção do entendimento inicial, considerou-se as incertezas quanto ao impacto orçamentário e custo efetividade. Por fim, o Comitê deliberou mantendo seu entendimento tido na recomendação inicial sobre o pleito, que foi desfavorável à incorporação, por maioria simples.

**Recomendação:** Os membros presentes deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do cloridrato de fingolimode para o tratamento de primeira linha de pacientes com esclerose múltipla remitente recorrente, de baixa a moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naive. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1027/2025.

**Apreciação das contribuições de consulta pública do larotrectinibe para o tratamento de pacientes pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos positivos para fusão do gene NTRK.**  
Tema adiado para a próxima reunião.

**Apreciação inicial do asciminibe para o tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC).**

Tema retirado de pauta.

**Apresentação das contribuições de consulta pública do delandistrogênio moxeparvovec para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne;**

**Título do tema:** delandistrogeno moxeparveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne.

**Tecnologia:** delandistrogeno moxeparveque.

**Indicação:** Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne (DMD) e variante patogênica confirmada no gene DMD, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

**Solicitação:** Incorporação.

**Demandante:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Recomendação preliminar da Conitec:** Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, na 139ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 03 de abril de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento delandistrogeno moxeparveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD). O Comitê considerou que há incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática, e um custo elevado. Observou-se que os ganhos clínicos não superam os do tratamento convencional com corticosteroides e que faltam dados robustos que justifiquem a adoção da nova tecnologia.

**Consulta Pública (CP) nº 07/2024, disponibilizada no período de 06/06/2025 a 25/06/2025.**

**Apresentação das contribuições recebidas na CP por:** Técnico do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) / Colaboradores do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (NATS - HCPA)

**ATA:** A gerente executiva de estratégia médica da Roche iniciou sua apresentação agradecendo a oportunidade de dialogar sobre o tema. Pontuou que o medicamento em pauta teve a sua comercialização temporariamente suspensa em alinhamento com a Anvisa devido a eventos de segurança em pacientes não deambuladores. Ressaltou que a empresa está em diálogo com a Anvisa e atuando com o senso de urgência para avançar da maneira mais clara e transparente possível. Informou que, em razão dessa suspensão temporária, a empresa havia solicitado o adiamento da apreciação da incorporação do medicamento até que a Anvisa pudesse concluir as análises sobre a retomada da comercialização do medicamento no Brasil. A representante da empresa demandante seguiu apresentando os dados de segurança dos estudos clínicos de pacientes de 4 a 7 anos de idade com até 6 anos de seguimento, onde o perfil de segurança se mostrou consistente entre os estudos com eventos adversos previsíveis em relação ao tempo desde a infusão o que permite a sua identificação e gerenciamento precoces. Os eventos mais comuns foram os gastrointestinais, trombocitopenia e os eventos hepáticos que, em sua maioria, apresentaram intensidade leve a moderada. A miocardite e eventos musculares podem ser graves, mas foram manifestados por cerca de 1% dos pacientes

dos estudos então são eventos incomuns. Ressaltou que os dados de segurança são constantemente avaliados e a relação benefício-risco é constantemente analisada. Informou que recentemente houve a notificação de três fatalidades fora do Brasil, as quais foram pacientes não deambuladores por insuficiência hepática aguda relacionada ao tratamento. Trata-se de dois adolescentes de 15 e 16 anos de idade com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) previamente tratados com Elevidys, além de um paciente adulto de 51 anos com distrofia de cinturas que foi tratado com uma outra terapia gênica feita com o mesmo vetor de Elevidys. Tais eventos motivaram discussões com as agências regulatórias sobre as potenciais ações de redução ou mitigação do risco de insuficiência hepática aguda nesses pacientes. Destacou que a bula do Brasil inclui uma população distinta da aprovação das outras agências de pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade e que, globalmente, cerca de 900 pacientes já foram tratados em contexto clínico e comercial com Elevidys sendo cerca de 85% deles deambuladores. Em seguida, a representante da empresa trouxe algumas observações sobre pontos levantados na primeira reunião da Conitec sobre esse tema. O primeiro ponto trata da relevância dos dados e a evolução clínica dos pacientes, destacando os dados mais recentes não incluídos no dossiê (publicados posteriormente à submissão), os quais foram compartilhados em detalhes na contribuição da Roche na consulta pública. Mostrou dados da avaliação motora dos pacientes do estudo de fase 3 EMBARK dois anos após o tratamento em comparação a uma coorte de controle externo tratada apenas com corticoide, onde os pacientes tratados com Elevidys ganharam pontuação na escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) e se tornaram mais rápidos para se levantar do chão e para caminhar 10 metros em relação ao controle externo, o que mostra uma melhora funcional em relação à história natural nesse período de dois anos após a infusão. Adicionou que, além do benefício sobre a capacidade funcional, outro aspecto objetivo que confirma o benefício clínico do medicamento é a avaliação da saúde muscular pela determinação da porcentagem de gordura nos músculos, o que é um biomarcador da degeneração muscular. O último resultado compartilhado foi a curva da escala NSAA ao longo de 5 anos do estudo 101, que é o estudo com maior tempo de segmento dos pacientes. Os gráficos mostraram os pacientes individuais e a evolução de cada um deles, a representante destacou a continuidade do benefício clínico em 5 anos de seguimento com a manutenção da capacidade motora em contraposição à perda progressiva e irreversível em pacientes tratados somente com corticoide. Posteriormente, uma especialista médica da empresa Roche iniciou suas contribuições acerca do tema. Ressaltou sua experiência de mais de 30 anos cuidando de doenças neuromusculares, particularmente, a distrofia muscular de Duchenne. Explicou que a corticoterapia atua no processo inflamatório iniciado a partir do rompimento das células enquanto a terapia gênica atua trazendo para a fibra muscular uma microdistrofina que mantém a integridade dessas fibras, mantendo-as mais híidas durante o tempo de contração e relaxamento. Ressaltou que são dois mecanismos alvos de tratamentos diferentes em que ambos contribuem para a lentificação da doença. Posteriormente, outra representante da empresa demandante iniciou suas contribuições sobre o modelo econômico. Explicou que diversas análises de sensibilidade de cenário foram realizadas e enviadas na consulta pública demonstrando um baixo impacto na relação de custo-utilidade incremental, especificamente em relação ao horizonte temporal lifetime (tempo de vida do paciente),

pontuando que a abordagem é metodologicamente correta seguindo as diretrizes de análise econômica. Pontuou que o horizonte temporal adotado não significa que os pacientes do modelo têm a expectativa de vida de 70 anos, mas sim que eles seriam acompanhados por esse tempo. Posteriormente, apresentou a proposta de um pacote de soluções e de acordo de compartilhamento de risco também submetidos durante a consulta pública em linha com a estratégia adotada pelo Ministério na disponibilização de tratamentos com terapias gênicas. O pacote é dividido em três fases de forma a contemplar a jornada do paciente como um todo. Na fase de diagnóstico, contempla um teste molecular confirmatório de DMD, educação médica para determinação da elegibilidade do paciente e o programa de marcos motores para identificação dos primeiros sinais e sintomas. Já no momento da pré-infusão, a Roche propõe manter o fornecimento do teste de anticorpo para verificar a elegibilidade ao tratamento, realizar os exames pré-infusionais necessários e fornecer as duas ferramentas digitais para o gerenciamento da jornada do paciente e para estimular trocas e discussões entre os profissionais da saúde. Assim, seria possível manter a capacitação dos centros de referência e dos seus profissionais. Por fim, no momento pós-infusão, a Roche também propõe fornecer os exames de acompanhamento e promover a geração de dados e evidências. Ressaltou que diversas dessas iniciativas já estão em andamento com o intuito de garantir a segurança desses pacientes, sua correta elegibilidade e conformidades regulatórias. Posteriormente, apresentou uma proposta de acordo de compartilhamento de risco que é condicionada aos desfechos clínicos. Ressaltou que o acordo é baseado nos desfechos, tempo para se levantar do chão e andar ou correr 10 metros, por serem desfechos preditores da progressão da doença. Com relação ao pagamento, o valor do medicamento seria parcelado em 3 anos, sendo a primeira parcela no ato da infusão e as demais parcelas mediante a resposta do paciente nos dois desfechos em relação à sua linha de base. Nesse contexto, o não respondedor ao tratamento é aquele paciente que piorar o seu resultado nos desfechos abaixo da sua linha de base ou perder a deambulação ou vir a óbito relacionado tanto ao medicamento quanto à doença, em cada uma dessas medições anuais. Nesses casos, todas as parcelas remanescentes do pagamento serão cessadas. Portanto, o pagamento total da terapia ocorre somente para aqueles pacientes que respondem ao tratamento ao longo dos 3 anos. Os representantes reforçaram que os resultados dos estudos demonstram ganhos significativos e clinicamente relevantes, e que estão seguindo em contínuo diálogo com a Anvisa, acompanhando de perto todos os pacientes. Por fim, considerando a suspensão temporária da comercialização, reforçaram solicitação de postergar a decisão, de modo que a Anvisa conclua suas análises e, então, haja uma tomada de decisão coerente por parte dessa comissão. Após a apresentação da empresa, a coordenadora de monitoramento de tecnologias em saúde do DGITS, questionou a empresa sobre quantos pacientes foram incluídos no estudo de acompanhamento de cinco anos e por que o predito da história natural varia nos gráficos apresentados. Representante da Roche informou que o estudo 101 é o de maior seguimento, com quatro pacientes acompanhados individualmente por cinco anos. A população de comparação foi ajustada conforme idade e pontuação da escala NSAA na linha de base, o que explica diferenças entre os gráficos. Foi explicado que pacientes tratados mais jovens evoluem antes de entrar na fase de declínio motor, enquanto os mais velhos se aproximam mais rapidamente da perda funcional. A

manutenção do platô funcional foi apontada como padrão observado. Foi perguntado há quanto tempo o produto está no mercado e se existem coortes mais longas. Representante da Roche respondeu que os dados mais longos são do estudo 101 (cinco anos) e que, após aprovação pela Anvisa em dezembro de 2024, assumiu compromisso de realizar um estudo brasileiro de acompanhamento mínimo de 10 anos. Pontuou que os desfechos usados são preditivos de marcos importantes da evolução da doença, como o tempo para se levantar do chão e o teste de caminhada de 10 metros, e que sua piora ou o aumento do tempo para fazer esses movimentos tem uma relação direta com a proximidade da perda da deambulação. Foi discutido um gráfico do tempo para levantar-se do solo (TTR), que não pertence a estudos da Roche, mas sim a um artigo científico multicêntrico sobre preditores de perda de marcha em meninos com DMD. O gráfico mostra que, quando o TTR é maior que 5 segundos, há maior proximidade da perda da marcha, enquanto tempos menores (especialmente abaixo de 3,5 ou 2 segundos, como em crianças saudáveis) indicam menor risco imediato. Apesar de originalmente avaliados em crianças acima de 8 anos, esses parâmetros continuam sendo utilizados como preditivos também na faixa etária de 4 a 7 anos. No Brasil, centros de referência em doenças neuromusculares usam o TTR como base para iniciar conversas com famílias sobre o uso de cadeira de rodas. Um membro do Comitê de medicamentos comentou acerca dos desfechos substitutos apresentados em um gráfico pela empresa. Foi ressaltado que o gráfico busca validar o TTR como desfecho substituto, mas, ao final do seguimento, as curvas mostram probabilidades semelhantes de sobrevida livre do desfecho, sugerindo mais um adiamento da perda da marcha do que uma prevenção. Além disso, o fato de que ensaios clínicos não conseguem avaliar desfechos clínicos mais importantes no curto prazo levanta dúvidas sobre a magnitude real do benefício. Destacou que, embora possa haver benefício, ele não atinge o patamar de terapias gênicas de grande impacto. Essa magnitude modesta aumenta o peso dos questionamentos de segurança, sobretudo diante de eventos raros, como os três casos de insuficiência hepática observados. Em terapias de alto benefício, tais riscos podem ser mais aceitáveis; no entanto, com eficácia limitada, tornam-se mais críticos. A representante da Roche reconheceu as observações e argumentou que, na DMD, a perda da marcha acelera outros declínios funcionais (respiratórios e cardíacos). Portanto, manter a força por mais tempo pode retardar consequências mais graves. A empresa afirmou que as incertezas estão sendo abordadas, incluindo a implementação de um estudo de acompanhamento de 10 anos no Brasil, para gerar dados robustos sobre benefício clínico. Ressaltou ainda a alta necessidade médica não atendida e a inexistência de tratamentos que atuem diretamente na causa da doença. Membro do Comitê de medicamentos reforçou que a discussão de segurança deve considerar a pequena magnitude de benefício. A Roche respondeu que, na população-alvo (4 a 7 anos, deambulante), os dados de eficácia e segurança permanecem consistentes. Reconheceu que o número de pacientes tratados até agora (cerca de 900) é insuficiente para afastar totalmente dúvidas sobre eventos raros, mas ressaltou que se trata de uma doença rara, o que limita a base populacional. Foi destacado que, independentemente da raridade da doença, efeitos adversos graves e fatais não podem ser ignorados. Diante de um benefício modesto, o “ônus da prova” sobre a segurança é maior. Além disso, foi solicitado que a Roche reconhecesse que 900 casos não são suficientes para elucidar totalmente a relação das três mortes

com o tratamento. A Roche reiterou que a segurança é prioridade e que está aguardando a avaliação completa da Anvisa sobre as três mortes e demais dados da terapia. Somente após essa análise, e caso a agência mantenha a autorização de comercialização, a empresa acredita ser possível tomar uma decisão informada sobre incorporação. O membro do Comitê enfatiza que, embora exista evidência de benefício para o medicamento em questão, esse benefício é de magnitude modesta e não chega a se traduzir em impacto clínico facilmente demonstrável no curto prazo. Ele destaca que não se trata de ausência de evidência, mas sim de uma interpretação cautelosa sobre o tamanho do efeito. A médica da Roche ressaltou que não houve mortes relacionadas ao tratamento em pacientes deambuladores, particularmente na faixa etária de 4 a 7 anos (a que se restringe a indicação no Brasil). Ela aproveita para responder à pergunta anterior (qual seria a diferença clínica minimamente relevante), explicando que, na análise estatística, a diferença de pontuação na escala North Star variou de 2,3 a 2,9 pontos. Os pacientes do estudo 101 apresentaram melhora inicial superior ao limiar considerado clinicamente significativo (2,9 pontos em uma escala de 0 a 34) e mantiveram essa melhora por cinco anos de acompanhamento. Nos dados agregados de pacientes, a diferença em dois anos foi de 2,88 pontos, ou seja, dentro da faixa considerada clinicamente relevante. O membro do Comitê confirma que a diferença de 2,9 pontos foi associada a benefício clínico importante, e a equipe da Roche explica que, apesar de oscilações ao longo do tempo, os pacientes tratados não apresentaram declínio funcional significativo. Pelo contrário, mantiveram pontuação acima da linha de base, o que contrasta com o curso natural da doença — em que, mesmo com corticoides, a pontuação tende a cair gradualmente. Isso sugere preservação da capacidade motora máxima e manutenção do “platô” funcional obtido após o tratamento. Membro do Comitê pede esclarecimento sobre qual desfecho será usado no Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), e a Roche confirma que será o TTR (tempo para levantar-se do chão), além da capacidade de caminhar 10 metros. É destacada a necessidade de apresentar curvas de evolução para o TTR, já que a decisão do ACR se baseará nesse indicador, e de especificar claramente o que será considerado “manutenção” ou “melhora” no TTR, bem como a tolerância a variações de pontuação. Outro membro observou que a curva do TTR sugere pequeno tamanho de efeito e não previne a perda da deambulação, apenas a adia. Assim, trata-se de um desfecho substituto com pequena tradução clínica, embora útil para diferenciar prognósticos. Foi discutida a suspensão do uso do medicamento em pacientes não deambuladores devido a risco hepático. Perguntou-se se havia relação biológica entre deambulação e lesão hepática. A Roche pontuou que existe uma hipótese fisiológica apresentada que se relaciona à progressão da doença, que leva a acúmulo de gordura no fígado (esteatose) e possível efeito cumulativo do uso prolongado de corticoides. A Anvisa está analisando as três mortes ocorridas para avaliar a segurança na faixa etária aprovada no Brasil e possíveis medidas de mitigação de risco. Foi questionado por membro do Comitê de medicamentos sobre o ACR e o manejo clínico dos eventos adversos. A Roche ressaltou que o ACR foi desenhado para lidar com incertezas de desempenho, prevendo pagamentos condicionados à eficácia (manutenção da função, ausência de perda de deambulação e óbito). Entretanto, incertezas relacionadas à segurança, especialmente o manejo de eventos adversos, não foram contempladas na proposta inicial. A representante da empresa afirmou estar aberta a discutir ajustes

para incluir estratégias de mitigação ou custeio do manejo clínico de reações adversas. A representante da Roche enfatiza que todos os eventos adversos observados nos estudos foram manejáveis e que os mais graves, como os hepáticos e cardíacos, são raros. Destacou-se o compromisso da empresa com a farmacovigilância e a transparência, comunicando prontamente casos ao Ministério da Saúde e à comunidade médica. Há ainda um esforço conjunto para elaborar um consenso de segurança no Brasil, com participação de especialistas, visando guiar o manejo de eventos adversos e reforçar a segurança no tratamento. Membro do Comitê questionou a empresa sobre dados posteriores de eficácia dos dois ensaios clínicos. A empresa respondeu que em relação aos dados de eficácia, foram apresentados resultados de dois anos do estudo 103 (fase 3), nos quais o benefício clínico do tratamento se torna mais evidente em comparação ao primeiro ano. Para o estudo 102 (fase 2), há uma análise agrupada com dados de três anos envolvendo os estudos 101, 102 e 103, comparando-os a uma coorte de controle externo ajustada para múltiplas variáveis clínicas. Esses resultados mostram manutenção do benefício clínico e desaceleração da progressão da doença, confirmados também por dados de cinco anos de seguimento. Um membro do Comitê questionou à Roche acerca do controle externo apresentado nos estudos. Foi explicado que, por razões éticas, não é permitido manter pacientes por mais de um ano no grupo placebo quando há evidência de benefício clínico. Assim, os estudos 102 e 301 adotaram um desenho cruzado: após o primeiro ano, os participantes do grupo placebo passam a receber o tratamento. A partir desse ponto, o controle é feito com dados de pacientes de outros estudos (controle externo), ajustados por fatores como idade, altura, peso, escore NSAA, dose e tempo de uso de corticoides. Sobre a segurança, os dados disponíveis cobrem até seis anos de acompanhamento e não indicam novos eventos adversos significativos na população de 4 a 7 anos deambuladores. Foi reforçado que o estudo de fase 4 no Brasil acompanhará segurança e eficácia por pelo menos 10 anos. Membro do Comitê levantou uma questão sobre a influência do uso adicional de corticoides administrados antes e após a infusão da terapia gênica nos resultados dos estudos, já que o controle externo não recebeu essa dosagem extra. A resposta foi que tanto o grupo tratado quanto o grupo placebo receberam doses elevadas de corticoide por cerca de 60 dias para prevenir eventos imunomediados, iniciando um dia antes da infusão. Estudos mostram que o corticoide pode causar alterações transitórias, como redução da creatina quinase, mas esses efeitos não se sustentam a longo prazo. A médica da Roche reforçou que análises do grupo placebo com doses elevadas de corticoide não mostraram melhora funcional duradoura, descartando que esse fator seja responsável pelos benefícios clínicos observados. Foi esclarecido que, na fase de randomização, a dose e o tempo de uso de corticoides já eram equivalentes entre grupos. Durante o tratamento, o aumento temporário de dose (ajustado pelo peso da criança) ocorreu de forma proporcional nos dois grupos, com desmame gradual após 60 dias. No controle externo, não houve esse regime, mas os ajustes estatísticos consideraram tempo e dose de corticoide para permitir comparações justas. Outro membro do Comitê destacou que propostas de acordo de risco compartilhado não devem ser vistas apenas como recurso quando se prevê decisão desfavorável da Conitec, mas sim como iniciativas que façam sentido para ambas as partes. Ressaltou que a confiança da empresa no produto é um elemento-chave, e que neste caso a demanda original não partiu da Roche, mas sim

de outras instâncias. Foi levantada a dúvida sobre a razão de o ACR proposto ter duração de exatamente três anos, considerando que o acompanhamento prolongado conta apenas com quatro pacientes. Também foi questionada a escolha dos desfechos secundários que, embora relacionados à escala principal, talvez não apresentem correlação tão direta, o que justificaria esclarecer seu comportamento nesses mesmos quatro pacientes. Outro ponto debatido foi a divisão do pagamento por parcelas, aproximadamente 55%, 20%, 15% e 10%, que pode transmitir a impressão de que a empresa tem menos confiança nos resultados após os primeiros anos, já que a maior parte do valor é paga logo no início. A representante da Roche explicou que a principal motivação para propor o ACR foi garantir acesso formal e equitativo aos pacientes elegíveis. A proposta inicial, apresentada durante a consulta pública, foi simplificada devido à percepção de que havia barreiras e desafios significativos para implementação. Com a evolução das discussões e o entendimento de que seria possível superar tais obstáculos em colaboração com o Ministério da Saúde, a empresa apresentou um modelo mais completo. Sobre a duração de três anos, o critério foi baseado no acompanhamento de seus estudos clínicos: um estudo de fase 3 com dois anos de follow-up e uma análise integrada de três anos, além de paralelos com o acordo firmado para o Zolgensma. A empresa reforçou que o prazo não indica desconfiança na eficácia, mas disposição para dividir riscos e incertezas com o Ministério. Quanto às parcelas de pagamento, a Roche afirmou ter confiança de que a maioria dos pacientes alcançará os desfechos propostos e considerou o modelo pioneiro dentro da própria empresa, com o Brasil sendo o primeiro país a adotar esse formato. Posteriormente, representante do DGITS iniciou a apresentação dos resultados referentes à experiência e opinião na Consulta Pública nº 48/2025, que ficou aberta de 6 a 25 de junho de 2025. Foram recebidas 421 contribuições, sendo 420 válidas. A recomendação preliminar da Conitec havia sido desfavorável à incorporação, devido às incertezas sobre eficácia, perfil de segurança (com potenciais riscos de eventos adversos) e alto custo. A avaliação considerou que os ganhos clínicos não superavam o tratamento com corticoides e que faltavam dados robustos para justificar a adoção. A maioria dos participantes (410) apoiou a incorporação, com destaque para familiares, amigos ou cuidadores (277 respostas). Entre os que relataram experiência direta com a tecnologia (36 pessoas), havia familiares/cuidadores, profissionais de saúde e dois pacientes. Os argumentos favoráveis enfatizaram expectativas de melhoria da qualidade de vida, preservação de vidas, controle ou bloqueio da progressão da doença e aumento da sobrevida. Foram citados avanços motores como correr, pular, subir escadas, levantar do chão e maior velocidade funcional. Um profissional de saúde relatou que, acompanhando quatro experiências dos primeiros pacientes a serem infundidos no Brasil, ele observou a melhora da capacidade motora, atos como pular, subir e descer escadas, levantar-se do chão, correr e tornar-se altamente funcionais e velozes. Percebeu um ganho da atividade motora e força muscular já nas primeiras semanas pós-infusão. Outro ponto recorrente foi a percepção do medicamento como única opção capaz de modificar o curso da doença. O tema do acesso foi central: o alto custo foi apontado como barreira, e a incorporação via SUS foi vista como garantia do direito à saúde e forma de reduzir judicializações. Também se destacou o caráter inovador da tecnologia e a defesa de acordos de compartilhamento de risco para viabilizar preços mais adequados. Entre os posicionamentos desfavoráveis, predominou a crítica à falta

de evidências clínicas robustas, especialmente no perfil de segurança a longo prazo, e à ausência de comparação direta com terapias já disponíveis, como os corticoides. Houve menção à necessidade de mais estudos antes de incorporação. O impacto orçamentário elevado também foi apontado como fator de risco. Apenas uma contribuição foi classificada como sem opinião formada, expressando dúvidas tanto sobre eficácia quanto sobre projeções orçamentárias e sugerindo a análise de subgrupos de pacientes. Sobre a experiência com a tecnologia, os profissionais de saúde relataram melhorias significativas na função motora, medidas pela escala NSAA. Dois casos específicos foram destacados: um paciente que evoluiu de 29 para 33 pontos e outro de 22 para 26 pontos após seis meses, mantendo os ganhos nas avaliações subsequentes. Ambos também apresentaram melhor desempenho em testes cronometrados, como levantar do chão e caminhar 10 metros, alcançando tempos inferiores a cinco segundos. Houve relatos de ganho de força muscular, controle da progressão da doença, melhora na qualidade de vida e facilidade de uso devido à aplicação única da medicação. A tecnologia foi associada a boa tolerabilidade e ao potencial de alterar o curso natural da doença. Em relação aos aspectos negativos da experiência com a tecnologia, a principal limitação identificada foi a dificuldade de acesso, atribuída ao alto custo do medicamento. Entre os eventos adversos registrados, destacou-se um caso de elevação assintomática das transaminases, que foi revertido com ajuste da corticoterapia. Também foi citada a necessidade de acompanhamento especializado em centros de referência e de aumento da dose de corticoide em alguns casos. Já em relação à experiência com outras tecnologias sobre os medicamentos, os profissionais relataram uso frequente de corticoides. Também foram mencionadas vitaminas (como vitamina D e coenzima Q10), além de medicamentos voltados para sintomas cardíacos e respiratórios. As terapias de suporte incluíram reabilitação e ventilação mecânica. Os benefícios clínicos dessas abordagens envolveram desaceleração da progressão da doença com corticoides, preservação da função respiratória e cardíaca, manutenção da marcha, controle do processo inflamatório e ganho de força muscular. A melhora na qualidade de vida também foi citada, especialmente com o uso de atalureno. Sobre os aspectos negativos da experiência com essas outras tecnologias, os eventos adversos dessas tecnologias foram descritos como numerosos, previsíveis e, muitas vezes, debilitantes. Entre eles: ganho de peso, comprometimento do crescimento, osteopenia, fraturas, hipertensão arterial, resistência insulínica, catarata, imunossupressão e alterações neuropsiquiátricas. Com o uso crônico, esses efeitos são considerados inevitáveis, exigindo vigilância constante e impactando o bem-estar das crianças. Também foram citadas limitações como ausência de ação sobre a causa da doença, restrições de uso e dificuldade de acesso a alguns medicamentos não disponíveis no SUS. A equipe do Nats apresentou dados sobre as contribuições recebidas na consulta pública referente às evidências científicas e econômicas. Das 421 contribuições, 50 (11,9%) abordaram evidências clínicas e 25 (5,9%) trataram de avaliação econômica. Foram recebidos anexos como bulas oficiais, relatos de caso, exames genéticos, documentos de sociedades médicas como a Academia Brasileira de Neurologia e a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica, manifestações de órgãos oficiais como a Fiocruz e secretarias de saúde estaduais, associações de pacientes e entidades da saúde suplementar. Além disso, houve o envio de pôsteres e artigos científicos pelos fabricantes, mas sem dados novos capazes de alterar as

conclusões do relatório do Nats. Um resumo sobre custos destacou grande heterogeneidade nos custos não médicos. Associações como a Febrararas citaram estudos que apontariam custo-efetividade no longo prazo, mas não apresentaram referências, e a busca do Nats não encontrou evidências econômicas nesse sentido. A Federação Nacional de Saúde Suplementar manifestou-se contrária à incorporação, alegando relevância clínica limitada e risco à sustentabilidade do sistema de saúde. Alguns profissionais de saúde citaram a aprovação pela Anvisa como argumento pró-incorporação, mas o Nats destacou que o registro não equivale à incorporação pela Conitec. Outros reforçaram dados já constantes no relatório e um posicionamento final indicou que o mais efetivo, em termos de saúde pública, seria investir no desenvolvimento de linhas de cuidado específicas, não necessariamente na incorporação do medicamento. A análise incluiu discussões sobre o uso de corticoterapia de forma isolada em estudos e evidências apresentadas. Foi observado que o desfecho primário não foi atingido, embora houvesse uma tendência favorável nos desfechos secundários. Destacou-se, no entanto, a importância de cautela ao basear conclusões apenas em desfechos secundários, especialmente quando o primário não é alcançado. Houve comentários de que os dados de segurança sugeriam um perfil favorável, comparável ou superior a outras terapias gênicas já aprovadas. Também foi levantada a questão da ausência de especialistas com experiência direta em Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no grupo elaborador. Em resposta, destacou-se que havia integrantes com reconhecida atuação em doenças genéticas raras e participação de especialistas externos, sem vínculo com Conitec, para garantir a análise dos principais desfechos clínicos relevantes para a doença. O relatório teria se pautado estritamente na tecnicidade e na especificidade da doença. A Fiocruz apresentou dados de um relato de caso, ressaltando que o próprio desenho limita a generalização das conclusões. A Secretaria de Saúde de Minas Gerais foi contrária à incorporação, afirmando que são necessárias novas evidências. Já a Secretaria de Saúde de São Paulo trouxe sugestões como compra centralizada, criação de um registro nacional da doença e publicação de portarias para serviços de referência. A Academia Brasileira de Neurologia e a Sociedade Brasileira de Neurologia contestaram a suposta comparação feita entre uso de corticoides, alegando que isso não faria sentido embora o relatório não realizasse tal comparação. Essas entidades também defenderam o acompanhamento médico para eventos adversos, mas reconhecem que a monitorização não evita todas as ocorrências. Consideraram ainda que desfechos como o “tempo para levantar do chão” são bons indicadores clínicos. A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica também se posicionou contra a incorporação, recomendando reavaliação futura caso surjam novas evidências científicas mais robustas. Essa sociedade diz que, em relação aos eventos adversos, poderia ser feito um acompanhamento médico, mas infelizmente essa monitorização nem sempre evita a ocorrência de eventos adversos. Ademais, consideram que o uso de desfechos, como o uso de tempo de se levantar do chão, seria um bom indicativo de melhora clínica. E todos esses desfechos eles já foram desfechos apresentados dentro do relatório. A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica também foi contrária à incorporação e aponta como sugestão que novas evidências científicas sejam publicadas e o parecer de não-recomendação seja reavaliado quando novas evidências fossem publicadas, visto que as evidências que se tem atualmente são poucas para um melhor conhecimento

a respeito do medicamento. Posteriormente outra representante do Nats apresentou os dados enviados pela Sarepta e Roche. A Sarepta enviou dados de uma conferência nos EUA, compostos por pôsteres e apresentações orais. Embora tenha afirmado que os dados eram completos, não havia publicações científicas formais contendo todos os resultados, algo considerado fundamental para revisão. A Roche apresentou um relatório extenso (47 páginas) abordando evidências, avaliação econômica e modelos de compartilhamento de risco. No aspecto econômico, argumentou que extrapolar desfechos intermediários é prática aceita quando não há desfechos clínicos duros. O Nats reconheceu a prática, mas manteve a posição de que permanecem limitações e fragilidades metodológicas. A Roche questionou a forma como o horizonte temporal foi descrito no relatório, e o Nats admitiu que ajustará o texto para melhor clareza. A empresa também apresentou diferenças nos dados de expectativa de vida entre o material original e o apresentado na reunião, mas essas diferenças não alteraram as conclusões. Quanto aos desfechos anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AVG), o Nats esclareceu que a crítica não era à escolha dos indicadores, mas às fragilidades nos pressupostos do modelo. A Roche apresentou novos cálculos e análises de sensibilidade, alterando variáveis como horizonte temporal e persistência do benefício clínico, mas os resultados de custo-efetividade se mantiveram próximos aos originais (~5,5 milhões por ano ajustado pela qualidade). A apresentação avançou para esclarecer dúvidas sobre o uso de controles externos nos estudos apresentados pela empresa. Esses controles vieram de diferentes fontes: um registro de pacientes ambulatoriais em uso de corticoide, um registro de história natural sem menção sobre uso de tratamento, e outro registro com pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais, também sem descrição sobre uso de corticosteroides. Essa heterogeneidade nos controles foi compensada por meio de escores de propensão, uma metodologia estatística para aproximar as características do grupo controle às do grupo tratado. No entanto, os avaliadores destacaram que não tiveram acesso a dados completos para refazer cálculos como hazard ratio e que essas informações não foram publicadas. Em um dos pôsteres analisados, que avaliava a gordura na musculatura, foi mostrado que, em dois segmentos musculares, houve benefício em 52 semanas. Ao analisar o pôster completo, se nota que havia mais grupos musculares avaliados em 52 e 104 semanas. Apesar disso, não se observou diferença estatística significativa, pois havia sobreposição dos intervalos de confiança. Nos ensaios clínicos controlados, ambos os grupos, tratado e placebo, utilizaram corticoides continuamente. A dose usual, recomendada para pacientes com distrofia muscular de Duchenne, é de 0,75 mg/kg. No grupo tratado com terapia gênica, houve aumento temporário da dose para 1 mg/kg por 30 dias, relacionado ao protocolo da terapia. Esse aumento poderia ter algum impacto na resposta clínica dos pacientes, mas o modelo de comparação usado é amplamente aceito: a terapia padrão é mantida em todos os participantes, e a intervenção testada é adicionada sobre esse tratamento de base para comparação. Foi comentado que a coorte com seguimento prolongado não teve dados completos enviados. Segundo a empresa, com base em novos estudos — incluindo o Embark e os estudos 101, 102 e 103 combinados, houve recálculo da hazard ratio. Na análise original enviada o valor era de 0,62, mas no documento os valores mudaram tanto nas comparações contra placebo quanto contra controle externo. Essa alteração impactou o cálculo da razão de custo-utilidade,

que caiu para cerca de 2,3 bilhões de reais. Embora a empresa tenha enviado o modelo econômico e o cálculo de impacto orçamentário em planilhas Excel, não foram disponibilizados dados detalhados que permitissem entender plenamente como se chegou à nova hazard ratio. No cenário anterior, o impacto orçamentário estimado era de 9,3 bilhões em cinco anos; no novo cálculo, caiu para 9,2 bilhões, gerando uma economia projetada de cerca de 114 milhões no período. Entre a emissão do primeiro relatório e a nova análise, ocorreram três mortes relacionadas ao tratamento, incluindo uma no Brasil. Em 18 de setembro, o Food and Drug Administration (FDA) suspendeu os ensaios clínicos e interrompeu a remessa do medicamento. Inicialmente, a empresa Sarepta não aderiu à suspensão voluntária, mas o fez no dia 21. No dia 24, a European Medicines Agency (EMA) recomendou a recusa da autorização, fundamentando-se não apenas em questões de segurança, mas principalmente na ausência de evidência de eficácia suficiente — em especial, no não alcance do desfecho primário. No mesmo dia, a Anvisa suspendeu temporariamente a comercialização do medicamento. Em 28 de setembro, o FDA recomendou que a suspensão voluntária se aplicasse aos pacientes ambulatoriais, mas não aos não ambulatoriais, mantendo a observação contínua para ambos os grupos. Após a apresentação do Nats, membro da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde iniciou a análise crítica da proposta de acordo de compartilhamento de riscos enviado pela Roche. A explanação iniciou-se com uma contextualização sobre os acordos de compartilhamento de risco (ACR), explicando que esses acordos geralmente se dividem em duas categorias principais: acordos financeiros e acordos baseados em desempenho. Os primeiros são mais simples e frequentes, envolvendo, por exemplo, descontos progressivos com o aumento do volume de compra ou a oferta de doses sem custo após certo limite. Já os acordos baseados em desempenho vinculam o pagamento à efetividade do tratamento, podendo incluir devolução do valor caso o paciente não responda ou manutenção do tratamento apenas para os respondedores. No âmbito do SUS, a incorporação condicionada a monitoramento, conhecida como acesso gerenciado, foi regulamentada por portaria em 2022. Esse modelo prevê a reavaliação da tecnologia após um prazo determinado, podendo ser associada ou não a acordos com fabricantes. Para auxiliar esses processos, foi criada uma subcomissão técnica específica para o acesso gerenciado dentro da Conitec. Essa subcomissão é composta por representantes do Ministério da Saúde ligados à análise e implementação de tecnologias, além de especialistas externos convidados conforme a necessidade. O fluxo interno definido para avaliação dessas propostas envolve análise técnica pela subcomissão, apresentação ao comitê, consulta pública e possibilidade de interação com o demandante para esclarecer dúvidas ou críticas. Apesar disso, a proposta em avaliação não seguiu totalmente esse fluxo, pois foi submetida há dois anos, o que levou a uma análise flexível da subcomissão dada a importância e sensibilidade do tema. A apresentação da análise crítica da ACR foi conduzida por outra representante da Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde, que iniciou declarando a ausência de conflitos de interesse e introduziu informações sobre a distrofia muscular de Duchenne, fundamentais para compreender os desfechos e a proposta de parcelamento do pagamento. A DMD é uma doença genética rara caracterizada pela ausência total da proteína distrofina, essencial para a estabilidade das fibras musculares. A doença apresenta fraqueza muscular progressiva e comprometimento motor que

evoluem para falência cardiorrespiratória. A capacidade de ambulação é perdida geralmente após os 13 anos, com dificuldades motoras iniciais entre 2 e 3 anos e melhora transitória entre 3 e 6 anos (fase chamada “lua de mel”). Após essa fase, ocorre declínio linear da força muscular entre 6 e 11 anos, culminando no uso de órteses por volta dos 10 anos e cadeira de rodas entre 11 e 13 anos. A cardiomiopatia aparece principalmente na adolescência, sendo a principal causa de óbito junto com as complicações respiratórias. Poucos pacientes sobrevivem além da terceira década de vida. O tratamento em questão é uma terapia gênica recombinante que utiliza um capsídeo viral adeno-associado para entregar um transgene de microdistrofina aos músculos esqueléticos e cardíacos, com aplicação em dose única. A proposta da Roche é um acordo de compartilhamento de risco baseado em desempenho, cujo pagamento está condicionado à avaliação clínica de eficácia. O desempenho seria avaliado por dois testes funcionais cronometrados: o tempo para se levantar do chão e o tempo de caminhada e corrida de 10 metros. Esses testes seriam aplicados em quatro momentos ao longo de quatro anos: antes da infusão (linha de base) e em três avaliações anuais subsequentes — 12, 24 e 36 meses após a infusão. O valor total proposto para a tecnologia é aproximadamente R\$ 11.700.000, mantido desde a submissão inicial. O pagamento seria parcelado em quatro partes: 55% no momento da infusão e as demais parcelas condicionadas à obtenção dos resultados nos testes nos três anos seguintes, distribuídas em 20%, 15% e 10% respectivamente. A definição de paciente não respondedor inclui aqueles que apresentam piora no desempenho dos testes em relação à linha de base, perda da capacidade de andar (não conseguir andar 10 metros em até 30 segundos) ou óbito relacionado ao medicamento ou à doença. A proposta de acordo prevê o pagamento parcelado da tecnologia condicionada à manutenção ou melhora nos testes funcionais. Após a infusão, o pagamento inicial corresponderia a 55% do valor total (aproximadamente R\$ 100,5 milhões). Caso o paciente mantenha ou melhore a capacidade deambulatoria e não venha a óbito relacionado à terapia ou à doença, as parcelas subsequentes seriam pagas em 12 meses (20% do valor), 24 meses (15%) e 36 meses (10%), totalizando o valor de cerca de R\$ 11,7 milhões. Se em qualquer momento do acompanhamento o paciente não responder, os pagamentos seriam suspensos. Além do acordo financeiro, a Roche propôs um pacote de soluções para a jornada do paciente, que incluiria a criação conjunta com o Ministério da Saúde de um Programa Nacional de Cuidado à Distrofia Muscular de Duchenne. Esse programa contemplaria diagnóstico, teste para anticorpos antiadenovírus, desenvolvimento de um aplicativo (MediWallet), realização de um estudo observacional de longo prazo pós-autorização focado em segurança e efetividade, criação de um registro nacional para coleta de dados e capacitação multiprofissional dos centros de referência. Também está prevista a elaboração de um protocolo para o manejo precoce de eventos adversos relacionados à terapia. Importante destacar que essas ações já estariam em curso para utilização da tecnologia. A análise crítica do acordo evidenciou que a proposta não endereça adequadamente as principais incertezas levantadas na avaliação inicial. Embora o teste para levantar-se do chão (TTR) tenha apresentado melhora estatisticamente significativa, essa melhora foi de baixa magnitude (menos de um segundo) e de moderada certeza, inferior aos efeitos da corticoterapia tradicional. Além disso, o TTR foi avaliado apenas em 52 semanas, não comprovando efeitos de longo prazo na progressão da doença. Foi destacado que o acordo

deveria incluir a avaliação da tradução do aumento da expressão da microdistrofina em melhora funcional motora a longo prazo, além de incorporar desfechos cardiorrespiratórios, sobrevida, perda de ambulatória e qualidade de vida. O acompanhamento proposto de três anos é considerado insuficiente para avaliar os efeitos de longo prazo. Além disso, as incertezas relacionadas à segurança não foram abordadas pelo acordo, apesar do risco aumentado de lesão hepática grave, miocardite e miosite autoimune, especialmente em pacientes com determinadas deleções no gene DMD, para os quais há escassez de evidências. Foram citadas três mortes relacionadas à toxicidade hepática — duas com a terapia avaliada e uma com tecnologia semelhante que utiliza o mesmo vetor viral. No aspecto econômico, o preço da tecnologia permanece inalterado e o parcelamento proposto carece de justificativa técnica, sendo que 75% do valor total seria pago nos primeiros 12 meses, período correspondente ao acompanhamento clínico disponível. Além disso, o preço é equivalente ao valor atualmente pago via judicialização, não representando, portanto, uma vantagem financeira para o SUS. O acordo foi submetido para avaliação na Subcomissão de Acesso Gerenciado em 30 de julho de 2025, apesar de não ter seguido o fluxo formal previsto para propostas dessa natureza. A subcomissão optou por seguir com a avaliação, dada a relevância do tema. As conclusões principais foram que não há efetivo compartilhamento de riscos, pois as condições propostas não favorecem nem o SUS nem os pacientes usuários. A divisão do pagamento carece de fundamentação, e os desfechos escolhidos são insuficientes para a avaliação do impacto clínico da terapia. Também foi destacada a necessidade de inclusão de desfechos relacionados à função cardíaca, pulmonar e muscular, além da complexidade da administração da tecnologia que não está contemplada na proposta. Embora o pacote de soluções incluído na proposta preveja a criação de um programa nacional, ele já está em implementação e não apresenta inovações trazidas pela empresa, faltando clareza sobre responsabilidades entre as partes. Também foi salientado que qualquer registro nacional para a doença deve conter informações realmente relevantes para os pacientes. O especialista convidado reforçou que o ACR apresentado não trata as principais incertezas sobre a eficácia clínica a longo prazo, especialmente a relação entre expressão da microdistrofina e desfechos clínicos relevantes. Além disso, alertou para o elevado risco orçamentário, considerando a estimativa de 474 pacientes a serem tratados anualmente no Brasil e um impacto inicial subestimado de 25% do market share, sugerindo que o impacto real pode ser superior a R\$ 2,3 bilhões. O especialista também ressaltou que 75% do valor do tratamento seria pago no primeiro ano, não mitigando o risco financeiro do SUS. Para a doença em questão, um acordo com base em desempenho deveria ser de longo prazo, o que pode ser pouco viável para a administração pública, indicando a necessidade de um modelo diferente de negociação. Durante a discussão, foi ressaltado que os acordos de compartilhamento de riscos (ACRs) devem ser avaliados individualmente, considerando as especificidades da doença, o tipo e a duração dos desfechos avaliados, bem como a forma de mensuração desses desfechos. Foi destacada a dificuldade em estabelecer uma margem objetiva para o que seria considerado um ganho ou manutenção do desfecho “tempo para se levantar do chão”, o que implica a necessidade de um método padronizado para avaliação na prática clínica. Entretanto, o ambiente real do tratamento apresenta limitações para essa padronização, diferente do ambiente controlado dos ensaios clínicos, onde a coleta de dados é

sistemática e realizada por equipes treinadas. Assim, considerou-se que, para a distrofia muscular de Duchenne, a mensuração via acordo de desempenho pode não ser adequada, sendo preferível a manutenção de estudos clínicos controlados de longo prazo para melhor compreender a eficácia do tratamento e sua correlação com a evolução natural da doença. Um membro do Comitê complementou que, diferentemente de outras doenças raras que apresentam incertezas clínicas mais evidentes, neste caso há evidências moderadas a baixas de que o tratamento com a tecnologia em análise não demonstra superioridade clínica em relação ao uso isolado de corticosteróides. Portanto, a utilidade de um ACR neste cenário é questionável, pois o benefício clínico não está claramente demonstrado. Foi também enfatizado que, em um eventual acordo, as condições deveriam ser definidas pelo sistema de saúde, e não pela empresa fabricante. A sugestão foi que o pagamento inicial do medicamento não deveria ser tão elevado, exemplificando que iniciar um acordo pagando 50% do valor no ato da infusão é incomum e provavelmente inviável. Especialista em Genética Médica e Pediatria foi convidado a contribuir com a discussão. Ele destacou o enorme interesse da comunidade médica em encontrar um tratamento eficaz e seguro para a distrofia muscular de Duchenne, ressaltando o impacto devastador da doença para pacientes e familiares, que enfrentam uma trajetória prolongada e sem perspectivas curativas até o momento. Respondendo à questão sobre a variabilidade genética da doença, o especialista explicou que o gene responsável pela produção da distrofina, é o maior gene humano relacionado a doenças genéticas, apresentando enorme variabilidade e múltiplas possibilidades de mutações, incluindo deleções, duplicações e inserções. Dessa forma, não é possível afirmar com certeza que todas as mutações respondam de igual forma à terapia, especialmente no futuro, à medida que novos tipos de mutações forem identificados. Entretanto, com base nos dados atuais, cerca de 700 a 900 pacientes tratados no mundo não apresentaram evidências de resposta negativa a mutações diferentes das já conhecidas que causam maior risco de efeitos adversos, como a miosite grave. A terapia em questão apresenta a vantagem de não ser mutação-específica, podendo ser aplicada em diversas mutações, ao contrário de outras terapias em desenvolvimento que são específicas para mutações particulares. Quanto à estrutura de acompanhamento dos pacientes no Brasil, reconheceu que o acolhimento e o manejo de doenças raras ainda são recentes e desafiadores no país, com centros de referência ainda em desenvolvimento e parcialmente habilitados. No entanto, ressaltou que isso é uma dificuldade comum a várias doenças raras e que já existem centros de referência que acompanham pacientes tratados com terapias semelhantes, o que sugere que a estrutura existente não seria um impedimento para o uso da terapia analisada. Por fim, enfatizou que, embora haja limitações estruturais, elas não são maiores do que aquelas enfrentadas em outras doenças tratadas no país, permanecendo à disposição para eventuais esclarecimentos adicionais. Após as contribuições do especialista convidado, membro do Comitê trouxe à tona um posicionamento sobre as limitações do ACR proposto pela empresa. Ele destacou que o ACR, como instrumento, deve ser usado para endereçar incertezas que podem ser solucionadas por esse mecanismo, mas que, no caso dessa tecnologia para distrofia muscular de Duchenne, as incertezas são de longo prazo e dificilmente serão sanadas por um ACR baseado em eficácia e efetividade clínica no curto prazo. Na sequência, foi aberta a palavra para deliberação entre os membros. Outro membro do Comitê destacou a dificuldade de

avaliar o medicamento diante das pendências em relação à segurança. Ele expressou desconforto com a suspensão do medicamento e a falta de clareza sobre sua segurança, o que dificulta qualquer análise conclusiva. Também abordou a complexidade e a necessidade de tempo para negociar um ACR de fato viável, ressaltando que um acordo genuíno demanda múltiplas reuniões e negociações para ajustar aspectos financeiros e de riscos. Na sequência, representante da Defensoria Pública da União fez um registro relacionado à decisão judicial sobre o medicamento, comentando que o ministro responsável negou o pedido de adiamento da análise da tecnologia, o que permite que a avaliação prossiga, ainda que fosse possível a conveniência de um adiamento diante da relevância do evento. Fez um registro sobre o processo legal que envolve a avaliação da tecnologia pela Conitec. Ele destacou que a legislação atual prevê prazos para essa avaliação, o que limita a possibilidade de adiamento indefinido do processo. Além disso, mencionou que, apesar da confidencialidade de parte do processo judicial no STF, decisões públicas indicam que houve um acordo entre a União e a empresa, com prioridade formal para análise na Conitec, o que restringe a possibilidade de atrasos na deliberação. Por isso, avaliou que não há objeção para a continuidade da deliberação nesta sessão, apesar da relevância do tema e do cenário complexo. Os participantes destacam que a decisão sobre a incorporação da tecnologia não se limita à segurança, mas envolve também incertezas significativas quanto à eficácia. Mesmo com eventual decisão definitiva da Anvisa, a dúvida sobre resultados positivos permaneceria. É lembrada a experiência anterior com um Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) em outra terapia gênica, cujo fechamento levou dois anos por aceitar inicialmente uma proposta pouco detalhada. Essa vivência reforça a necessidade de que futuros ACRs sejam mais transparentes, claros e objetivos, explicitando contrapartidas e responsabilidades das empresas, servindo de referência para casos semelhantes no futuro. O Comitê de Medicamentos reconhece a urgência de pacientes com distrofia muscular de Duchenne, assim como o sofrimento das famílias, mas ressalta que a oferta precoce de uma tecnologia exige ao menos uma hipótese razoável de eficácia e segurança. No caso do Elevidys, ainda não há indícios claros de benefício e existem riscos significativos, incluindo eventos adversos graves e até óbitos nos estudos. A avaliação mostra incerteza tanto nos resultados clínicos quanto na relação benefício–risco. Apesar do desejo de atender os pacientes, os dados atuais não são suficientemente maduros para uma recomendação favorável. A decisão foi construída com base em extensa análise técnica, resultando em posição desfavorável à incorporação. Entre os motivos: evidência de eficácia pouco robusta (com ganhos inconsistentes no estudo apresentado), condições desfavoráveis no termo de compartilhamento de risco, e um modelo que repassaria ao sistema apenas 25% do risco ao final de um ano. Ressalta-se que a decisão não se fundamenta em eventos recentes que motivaram pedido judicial de adiamento, mas no conjunto de evidências e análises acumuladas. Votaram desfavoravelmente os membros representantes da SECTICS (Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde), SAES (Secretaria de Atenção Especializada à Saúde), SGTES (Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde), Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), Conass (Conselho Nacional de Secretários de Saúde), Conasems (Conselho Nacional de Secretarias Municipais de

Saúde), AMB (Associação Médica Brasileira) e representantes dos NATS (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde), o voto favorável foi do representante do CNS (Conselho Nacional de Saúde).

**Recomendação final:** Os membros do Comitê de medicamentos, presentes na 143ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada no dia 07 de agosto de 2025, sem nenhuma declaração de conflito de interesse, deliberaram, por maioria simples, recomendar a não incorporação do delandistrogênio moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1028/2025.

**Apreciação das contribuições de consulta pública da semaglutida para o tratamento de pacientes com obesidade grau II e III, sem diabetes, com idade a partir de 45 anos e com doença cardiovascular estabelecida;**

Tema adiado para a próxima reunião.

**Apreciação das contribuições de consulta pública da liraglutida para o tratamento de pacientes com obesidade e diabetes mellitus tipo 2.**

Tema adiado para a próxima reunião.

NOME	INSTITUIÇÃO
Ana Cristina Marques Martins	ANS
Angela Fernandes Leal da Silva	SAPS
Claudiosvam Martins Alves de Sousa	ANVISA
Eduardo David Gomes de Sousa	SAES/MS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SGETS

<b>Maria Cristina Sette de Lima</b>	CONASEMS
<b>Miyuki Goto</b>	AMB
<b>Nelson Augusto Mussolini</b>	CNS
<b>Olivia Lucena de Medeiros</b>	SAPS
<b>Rachel Riera</b>	NATS
<b>Walquiria Cristina Batista Alves Barbosa</b>	CNS

8 de agosto de 2025

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

**Título do tema:** Apreciação inicial do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em SMN1 e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

**Tecnologias:** Onasemnogeno abeparvoveque

**Indicação:** Atrofia muscular espinhal (AME) 5q

**Solicitação:** Ampliação de uso

**Demandante:** Supremo Tribunal Federal (STF)

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

**ATA: "Esse texto foi elaborado com auxílio de inteligência artificial".** Inicialmente a técnica do Nuclimed/HCPA fez uma contextualização sobre os aspectos clínicos e genéticos da doença, dizendo que afeta a função motora dos indivíduos, com comprometimento dos neurônios da porção anterior da medula espinhal. Disse que a doença seria causada por mutações, que se caracterizam por deleções dos éxons 7 e 8 do gene do neurônio

motor sobrevivente do tipo um (SMN1). Disse que o gene SMN1 causa a doença, mas que há outro gene muito parecido, denominado SMN2, que funcionaria como modulador de fenótipo, que influenciaria na gravidade da doença. Disse que a frequência do gene SMN2 é variável na população. Falou que há uma proteína produzida pelo gene SMN2, que é igual a produzida pelo SMN1 em 15% das vezes e que, em 85% das vezes, há produção de proteína alterada. Explicou que quando se fala em terapia gênica para tratamento de atrofia muscular espinhal, se refere ao fornecimento para o paciente de uma cópia de SMN1. Explicou que a base de outros tratamentos não genéticos estaria no aumento da atividade do gene SMN2. Passou a falar sobre os aspectos clínicos, mostrando a subdivisão da doença em tipos, do zero ao quatro. Disse que indivíduos que são classificados no tipo zero falecem nos primeiros meses de vida; do tipo um, sustentam o pescoço, mas não se sentam sem apoio; do tipo dois, sustentam o pescoço, se sentam sem apoio, mas não caminham e do tipo três caminham. Explicou que o fator que condiciona a classificação nesses tipos seria o número de cópias do gene SMN2. Depois mostrou os resultados de um estudo brasileiro de cadastro publicado recentemente envolvendo 706 pacientes brasileiros que vivem com atrofia muscular espinhal (AME). Explicou que, em relação à classificação clínica, desses 706, 42% eram do tipo um, 33% do tipo dois e 23% do tipo três. Ainda sobre o estudo, complementou dizendo que, para essa mesma população, via de regra, o número de cópias do gene SMN2 seria inversamente proporcional à gravidade do caso, ou seja, quanto mais cópias de SMN2, mais leve seria o quadro clínico. Explicou, entretanto, que essa relação nem sempre se mantém, ou seja, há pacientes que vivem com AME do tipo 1, fenótipo mais grave, com até quatro cópias do gene SMN2. Exemplificou dizendo que um paciente que apresente, por exemplo, duas cópias do gene SMN2 não necessariamente apresentará o quadro mais grave da doença. Seguiu dizendo que esses aspectos da doença seriam marcadamente importantes em um contexto brasileiro sem triagem neonatal pública da doença em todos os estados da federação. Falou que na ausência de triagem neonatal pública, o diagnóstico se baseia na idade de início dos sintomas. Explicou que pacientes com AME do tipo um começam a apresentar os sintomas clínicos, em média, antes dos seis meses de idade. Esclareceu que o quadro é diferente na vigência de triagem neonatal e apresentou os resultados de um trabalho brasileiro no qual se relatou os dados provenientes de triagem neonatal realizada em alguns estados da federação. Disse que segundo os estudos realizados em São Paulo, Rio Grande do Sul e Minas Gerais, a incidência de AME 5q variaria entre 1:12.200 e 1:10.000 recém-nascidos triados. Explicou que no trabalho realizado no Rio Grande do Sul e São Paulo a maioria dos triados apresentava três cópias do gene SMN2 e que no estudo realizado em Minas Gerais, a maioria apresentava duas cópias, o que estaria mais associado ao tipo um da doença. Na sequência outra técnica do Nuclimed/HCPA passou a falar sobre o tratamento da AME no Sistema Único de Saúde (SUS). Dessa forma, explicou que atualmente há um Protocolo Clínico (PCDT) publicado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2025, no qual há recomendações sobre o tratamento da doença. Disse que o tratamento depende do tipo de AME e da idade do paciente. Falou que o onasemnogênio abeparvoeque está indicado no PCDT como tratamento para aqueles pacientes que têm até seis meses de idade na data da solicitação e até sete meses na data da infusão do medicamento, desde que se tenham um diagnóstico genético confirmado de AME tipo um e até três cópias de SMN2 e que não

estejam em ventilação mecânica invasiva por mais de 16 horas ao dia. Seguiu dizendo que os medicamentos nusinersena e risdiplam foram incorporados ao SUS para tratamento de pacientes com AME tipos um e dois, com até três cópias de SMN2, além dos seguintes critérios: pacientes que vivem com AME do tipo um: pré-sintomáticos e sintomáticos, com início dos sintomas até o sexto mês de vida. Falou que para pacientes do tipo dois os critérios seriam os seguintes: pré-sintomáticos e sintomáticos, com o início dos sintomas entre o sexto e o 18º mês de vida e que iniciem o tratamento até os 12 anos de idade, ou então que iniciem o tratamento após os 12 anos de idade, mas que tenham preservadas a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores. Seguiu dizendo que o medicamento onasemnogeno abeparveque já fora avaliado pela Conitec e que o relatório anterior fora publicado em dezembro de 2022. Passou então a fazer uma comparação entre o relatório anterior e o relatório atual. Explicou que as populações de análise e os comparadores foram os mesmos em ambos os relatórios. Disse que no relatório anterior foram incluídas 14 publicações e, no relatório atual, houve uma ampliação, para a inclusão de 29 publicações. Falou que no relatório atual foram avaliados mais desfechos pelo sistema denominado *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) que no relatório anterior. Comentou que o tipo de avaliação econômica utilizada foi o mesmo em ambos os relatórios, com os mesmos comparadores (nusinersena e risdiplam). Seguiu explicando que no relatório anterior se estimara uma população de 66 pacientes para uso da tecnologia no primeiro ano de tratamento e que no relatório atual essa estimativa variara entre 9 e 18 pacientes a serem incluídos nesse mesmo período, de acordo com o cenário de difusão adotado, considerando exclusivamente a faixa etária entre 6 meses e 2 anos de idade. Passou a falar dos estudos clínicos incluídos nos relatórios, marcadamente aqueles nos quais se tratava da troca entre medicamentos para AME. Disse que, no relatório anterior, foram incluídos quatro estudos e que no relatório atual, 13 estudos ao total. Comentou que nesses 13 estudos havia entre 20 e 100% dos pacientes previamente tratados com nusinersena. Disse que em quatro desses estudos, 4% dos pacientes foram previamente tratados com risdiplam. Seguiu dizendo que havia cinco estudos nos quais 2% a 40% dos participantes fizeram uso de nusinersena após o tratamento com onasemnogeno abeparveque e que em dois estudos 7% a 43% fizeram uso do risdiplam após essa terapia gênica. Passou a falar do custo do onasemnogeno abeparveque, explicando que o preço máximo de venda ao consumidor (PMVG) com alíquota de imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias (ICMS) de 18% atual seria de cerca de R\$ 7,9 milhões por frasco do medicamento. Disse que na proposta de preço do fabricante entregue ao Ministério da Saúde em julho de 2025 o valor ofertado fora de R\$ 6,2 milhões, o que corresponderia ao valor de PMVG 0% com desconto de 5,26%. Comentou que além da oferta de preço, o fabricante também apresentara uma proposta para ampliação do acordo de compartilhamento de risco atual. Disse que na nova proposta considerou-se apenas a faixa etária entre 7 e 24 meses de idade. Explicou que segundo a nova proposta, 40% do pagamento total seria liquidado no período de infusão do medicamento, e que o restante seria liquidado em três parcelas de 20% da seguinte forma: a primeira aos 24 meses, a segunda aos 36 meses e a terceira aos 48 meses, conforme manutenção do melhor marco motor alcançado por esses pacientes. Dando continuidade à apresentação, passou a falar sobre a pergunta de pesquisa que norteou a

busca por evidências científicas para permitir a elaboração do relatório atual. Disse que a população-alvo foi constituída por pacientes menores de 2 anos de idade, com mutações bialélicas no gene SMN1 e diagnóstico clínicos de AME do tipo um, ou pacientes com mutações bialélicas em SMN1 e até 3 cópias de SMN2. Identificou a intervenção que foi o tratamento com o onasemnogeno abeparvoveque e os comparadores, como já mencionados, nusinersena, risdiplam, tratamento de suporte ou placebo. Explicou que os desfechos primários avaliados foram sobrevida global, sobrevida livre de eventos, função motora, função respiratória, capacidade de deglutição, eventos adversos graves relacionados ao tratamento e eventos adversos de interesse especial. Disse que os tipos de estudo incluídos foram revisão sistemática, ensaios clínicos de fases dois e três, estudos de segmento e estudos observacionais, incluindo série de casos acima de cinco pacientes. De forma contígua explicou que foram incluídos na síntese de evidências do relatório sete estudos que responderam integralmente à pergunta de pesquisa elaborada. Em seguida passou a falar de forma mais detalhada de cada um dos estudos. Falou que foram incluídos quatro estudos clínicos de braço único, um estudo observacional retrospectivo conduzido no Brasil e dois estudos de comparação indireta. Na sequência esclareceu que os resultados foram apresentados e categorizados conforme a faixa etária dos pacientes no momento da administração da terapia gênica. Mostrou que foram apresentados os resultados em dois grupos, dos pacientes que fizeram uso dessa terapia a partir dos seis meses de idade, entre seis e 24 meses e dos pacientes que fizeram uso até os seis meses de idade. Disse que a evidência em pacientes com mais de seis meses de idade fora proveniente de um estudo observacional e que, nesse cenário, todos os desfechos avaliados foram associados a uma certeza de evidência muito baixa. Afirmou que a certeza da evidência também fora considerada muito baixa para a maioria dos desfechos clínicos avaliados na população com até seis meses de idade, com exceção do desfecho função respiratória ao qual se atribuiu a certeza de evidência baixa. Mostrou também a evidência proveniente dos estudos de comparação indireta entre onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena ou risdiplam, dizendo que nesses casos a maioria dos desfechos foram associados a baixa certeza da evidência, com exceção da sobrevida livre de eventos na comparação com nusinersena, desfecho associado à certeza de evidência moderada. Iniciou a apresentação de um balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis do tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. Disse que para a faixa etária entre 6 e 24 meses, os técnicos que elaboraram as análises consideraram a evidência de eficácia e segurança limitada, já que proveniente de um estudo observacional. Explicou que em ambos os grupos comparados nesse estudo, o grupo que fez uso do onasemnogeno abeparvoveque e o grupo tratado com nusinersena, a sobrevida global foi de 100%. Disse que em relação à função motora, o grupo tratado com onasemnogeno abeparvoveque apresentou melhor desempenho, com maior pontuação na escala CHOP INTEND e alcance de marcos motores como sentar sem suporte e andar. Explicou que no grupo que recebeu onasemnogeno abeparvoveque se observara uma maior frequência de eventos adversos, como elevação de enzimas hepáticas. Disse que a função respiratória apresentou piora em ambos os grupos. Iniciou a apresentação do balanço dos resultados para a faixa etária entre zero e seis meses. Explicou que a sobrevida global foi elevada, e que 95 a 97% dos participantes alcançaram esse desfecho. Falou que a sobrevida livre de

eventos no grupo tratado com a terapia gênica também foi elevada e estatisticamente superior à coorte da história natural da doença e à comparação com o nusinersena. Complementou dizendo que em relação à função motora e alcance de marcos motores também se observava um desempenho estatisticamente superior da terapia gênica em comparação à coorte histórica e ao grupo tratado com nusinersena para o desfecho de sentar-se sem apoio. Disse que também foi observado melhor desempenho em termos de necessidade de suporte ventilatório em comparação à história natural da doença. Explicou que foram observadas frequências elevadas de eventos adversos no grupo tratado com a terapia gênica, tanto de hepatotoxicidade, trombocitopenia, eventos cardíacos e alterações neurológicas. Ao finalizar essa parte da apresentação, seguiu para falar sobre evidências adicionais que foram coletadas pelos técnicos do Nuclimed/HCPA. Explicou que, dada a escassez de evidências para a população com idade superior a seis meses, foram captados outros estudos sem grupo comparador no intuito de agregar mais informações sobre o efeito do tratamento com a terapia gênica nessa faixa etária. Nessa esteira, explicou que foram incluídos mais 22 estudos de diversos tipos. Ao apresentar os resultados compilados desses 22 estudos, disse que o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque foi associado a uma sobrevida global maior que 95%; a um alcance de marcos motores de sustento cefálico de até 100%, sentar-se sem apoio em até 92% e marchar sem apoio em até 37% dos participantes. Detalhou que em subgrupo de pacientes com idade entre 8 e 24 meses o perfil de aquisição de marcos motores foi comparável ao de pacientes com idades inferiores. Disse que a necessidade de ventilação não invasiva foi bastante variável entre os participantes dos estudos. Complementou mencionando que os eventos adversos foram frequentes nessa população, com destaque para a microangiopatia trombótica trombocitopenia e elevação de troponina e das transaminases hepáticas. Seguiu dizendo que especificamente no subgrupo de 8 a 24 meses, a frequência de eventos adversos hepáticos foi estatisticamente superior em relação aos pacientes mais jovens. Explicou que a avaliação dessas evidências adicionais contribuiria aumentando a casuística e que em relação a essa população, o tratamento com terapia gênica contribuiria para uma maior probabilidade de aquisição de marcos motores, melhor prognóstico para função respiratória, mas como perfil de segurança menos favorável. Após a finalização da exposição dessa parte do parecer, outra técnica do Nuclimed/HCPA iniciou a apresentação do estudo econômico. Disse que foram realizados estudos de custo-efetividade na perspectiva do SUS com o objetivo de comparar o tratamento com terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque aos tratamentos com nusinersena e risdiplam em simulação de 20 anos por meio de modelo de Markov. Explicou que foram elaborados dois modelos diferentes para avaliar crianças nas faixas etárias entre zero e seis meses e maiores que seis meses, com até dois anos de idade. Apresentou os resultados como razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre os custos totais e a efetividade expressa em anos de vida ajustados pela qualidade. Disse que para a faixa etária entre zero e seis meses a RCEI foi de R\$ 1,1 milhões por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) em relação ao risdiplam e para a faixa entre seis meses e dois anos foi de R\$ 1,7 milhões por AVAQ em relação ao nusinersena e de R\$ 6,5 milhões por AVAQ em relação ao tratamento com risdiplam. Em seguida passou a explicar a análise de impacto orçamentário elaborada pelas técnicas do Nuclimed/HCPA. Disse que a análise fora realizada na perspectiva

do SUS em um horizonte temporal de cinco anos, considerando os custos de aquisição dos medicamentos, assim como da aplicação e monitoramento dos pacientes. Disse que os compradores utilizados foram risdiplam e nusinersena. Explicou que a população considerada elegível para receber a terapia gênica fora a compreendida entre seis meses e dois anos de idade e que o quantitativo de pacientes fora estimado segundo método epidemiológico para os casos novos (incidência de 10:100.000) em associação ao método de demanda aferida para os casos prevalentes, com extração de dados de prevalência da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis). Apresentou na sequência os resultados da análise de impacto orçamentário, mostrando duas estimativas, uma primeira, oriunda de uma previsão de difusão da tecnologia mais conservadora, com início de difusão de 10% no primeiro ano e uma segunda com início de difusão mais agressivo de 30% no primeiro ano. Para o primeiro cenário, o mais conservador disse que a estimativa de impacto orçamentário incremental derivado da substituição dos tratamentos com risdiplam e nusinersena pelo onasemnogeno abeparvoveque seria de -R\$ 31 milhões (menos 31 milhões) no primeiro ano e de R\$ 771 milhões em cinco anos. Para o cenário mais agressivo, que chamou de pragmático, disse que a estimativa de impacto orçamentário incremental seria de R\$ 20 milhões no primeiro ano e de um gasto acumulado em cinco anos de R\$ 883 milhões. Explicou em seguida que o custo de aquisição da terapia gênica, considerando o custo por paciente de R\$ 6,2 milhões, variaria entre R\$ 11 e R\$ 55 milhões no primeiro ano a depender da difusão, menos ou mais agressiva. Seguiu explicando que o custo de aquisição da tecnologia ao longo de cinco anos variaria entre R\$ 1,1, para atender 192 pessoas, e R\$ 1,5 bilhões, para atender 254. A técnica mencionou que houve erro na fala anterior, explicando que a taxa de difusão no cenário mais agressivo seria de 20% e não de 30% como mencionado. Ao final ambas as técnicas fizeram um resumo geral sobre os estudos que apresentaram e finalizaram a apresentação. Ato contínuo, técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde apresentou o teor da proposta de ampliação do acordo de compartilhamento de risco (ACR) submetido pela empresa fabricante da terapia gênica. A técnica explicou que a proposta de ampliação do referido acordo fora submetida pela Novartis® em resposta ao pedido de oferta de preço enviado por ofício pelo DGITS à empresa, durante a elaboração dos estudos técnicos. Disse que no ACR vigente, assinado em março de 2025, seriam incluídos pacientes com até 6 meses de idade e diagnóstico de AME tipo um. Na sequência passou a apresentar as diferenças entre o ACR vigente a proposta de ampliação. Dessa forma, disse que, em relação à população, consta na nova proposta, a ampliação de pacientes com até seis meses de idade e diagnóstico de AME tipo um para pacientes entre sete e 24 meses, com AME tipo um, ou então pacientes com até três mutações de SMN2. Seguiu explicando que foram adicionados critérios de exclusão adicionais, citando a necessidade de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas e as condições de nutrição e hidratação em desacordo com o preconizado no PCDT da doença. Disse que o preço proposto pela empresa foi de R\$ 6,2 milhões por frasco do onasemnogeno abeparvoveque e que o pagamento para aquisição do medicamento seria liquidado em parcelas, compreendendo uma inicial de 40% do valor total e três outras de 20% a depender da comprovação de aquisição de novos marcos motores. Falou que, em relação ao monitoramento dos desfechos clínicos, na proposta anterior havia três marcos definidos para a aferição em

24, 36 e 48 meses após o início do tratamento. Apresentou então os marcos motores, que seriam respectivamente, o controle de nuca aos 24 meses; do tronco aos 36 meses e manutenção de ganhos de motores alcançados aos 48 meses. Falou que, na nova proposta, a ideia seria monitorar a morte ou ventilação permanente em 12 meses após a infusão e a manutenção do melhor marco motor alcançado aos 24, 36 e 48 meses, mantendo-se a proposta de cancelamento das parcelas, caso não sejam atingidos esses desfechos. Seguiu explicando que, segundo a proposta da empresa, a governança da plataforma de dados dos pacientes seguiria nos mesmos moldes do ACR vigente e que a adaptação dessa plataforma para ampliação seria custeada pela Novartis®. Mencionou também a oferta de expansão do programa de suporte ao paciente com ampliação dos testes genético e AAV9 que seriam fornecidos pela empresa. A técnica iniciou a apresentação dos resultados da análise da nova proposta realizada pelo DGITS. Disse que algumas incertezas foram identificadas, tais como as relativas à evolução funcional dos pacientes que considerou incerta, dado que não existiriam evidências robustas para manutenção, ganho ou perda dos efeitos motores e respiratórios em longo prazo e a maioria dos modelos dependeriam de extrapolações, considerando que os estudos de segmento são curtos e os pacientes que vivem com AME tipo 2 ou 3 poderiam evoluir de forma mais lenta. Mencionou também as incertezas relativas à heterogeneidade da população estudada, uma vez que nos estudos avaliados não houvera adequada diferenciação entre os tipos de AME entre crianças com três cópias do SMN2. Falou também sobre as incertezas relacionadas ao risco de eventos adversos, com necessidade de monitoramento rigoroso, e a questões econômicas, dado que as RCEI calculadas no estudo econômicos extrapolam os limiares geralmente aceitos. Em seguida mostrou os resultados da análise da nova proposta de ACR pela subcomissão de acordos gerenciados do Ministério da Saúde. Destacou os pontos considerados incertos pela Subcomissão tais como a heterogeneidade clínica desse novo contexto, que envolveria pacientes com diferentes prognósticos, falta de clareza nos desfechos clínicos selecionados pela empresa, como ausência de definição objetiva dos marcos motores que seriam monitorados e ausência de justificativa para escolha dos desfechos clínicos a serem monitorados. Citou também as incertezas quanto à evolução da função respiratória; à ocorrência de eventos adversos graves e ao tempo de acompanhamento proposto que poderia ser insuficiente. Disse que também se discutiu a expansão da triagem neonatal, com tendência de aumento expressivo no diagnóstico precoce, com possíveis implicações nas estimativas da população elegível e do impacto orçamentário que poderiam estar subestimados. Disse que a Subcomissão considerou que a proposta atual não apresentaria medidas para lidar com a possibilidade de a demanda real superar as estimativas iniciais. Finalizou dizendo que a recomendação majoritária da Subcomissão foi que não haveria, no momento, subsídios técnicos suficientes para ampliar o ACR com segurança, com a orientação de aguardar a implementação inicial e a geração de dados reais antes de qualquer alteração. Em seguida iniciou a fala mãe de criança diagnosticada aos nove meses com AME tipo dois com três cópias do gene SMN2. A mãe relatou que após o diagnóstico, aos 11 meses, se instituiu tratamento com nusinersena, após o qual notou pequena melhora. Disse que em seguida abandonou o tratamento com nusinersena e iniciou o tratamento com a terapia gênica. Relatou melhora na força da criança após a primeira aplicação da terapia gênica. Disse que após

o tratamento percebeu que a criança passou a se sentar com firmeza, levantar os braços com agilidade e firmeza, com cessação da sudorese na cabeça e nas extremidades. Seguiu relatando que a criança conseguiu sustentar o tronco de uma forma bem ereta, elevar a cabeça em decúbito ventral, mantendo os membros inferiores elevados a 90° quando deitada, o que não fazia antes. Relatou também melhora na qualidade de vida porque o outro tratamento com nusinersena era veiculado por injeções intratecais. Disse que após a aplicação do tratamento com a terapia gênica não se observaram eventos adversos graves. Seguiu dizendo que a criança conseguiu engatinhar e depois andar nos meses seguintes de tratamento, apresentando notas altas nas escalas de marcos motores, compatíveis com melhora da doença. Em seguida a representante do Conselho Nacional de Saúde (CNS) perguntou para a mãe da criança se era de seu conhecimento a perspectiva da experiência de outras famílias com membros que vivem com AME. A mãe da paciente relatou que teria uma sobrinha que fora diagnosticada com AME, mas que não foi tratada com a terapia gênica por falta de acesso. Disse que a sobrinha não conseguia sustentar talheres para se alimentar, se submeteu à cirurgia de gastrostomia percutânea endoscópica para possibilitar a alimentação e não conseguia deambular, com necessidade de uso de cadeira de rodas. Em seguida a representante do CNS pediu para a mãe que falasse sobre o sentimento gerado nas famílias que não conseguem ter acesso ao tratamento por terapia gênica por não se enquadrarem nos critérios de inclusão estabelecidos para elegibilidade ao tratamento. A mãe respondeu que essas informações sobre elegibilidade devem ser amplamente divulgadas de forma transparente em redes sociais, por exemplo. Em seguida representante da Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) perguntou sobre a atenção multidisciplinar que a criança estaria recebendo, se por meio de plano de saúde, por pagamento privado aos profissionais ou atendimento integral pelo SUS. A mãe falou que a filha seria acompanhada por equipe de técnico de enfermagem, fisioterapeutas especializados e psicólogo, que são custeados por plano de saúde e pela família. A representante da SAES perguntou se a sobrinha à qual se referira a mãe da paciente também teria acesso a acompanhamento por esses profissionais. A mãe relatou que a sobrinha teria acesso por meio do plano de saúde, reforçando a essencialidade desse tipo de apoio multiprofissional, na trajetória das pessoas que vivem com AME. Em seguida representante da Associação Médica Brasileira (AMB) solicitou à mãe que relatasse a sua experiência com o diagnóstico genético da filha. A mãe falou que não fizera parte da rotina de seu pré-natal esse aconselhamento genético, ainda que houvesse caso familiar. Complementou dizendo que a filha também não fora submetida ao teste genético expandido, além do teste do pezinho, quando recém-nascida, citando o alto custo desse procedimento. Disse que a falta do teste precoce para AME à época de sua gravidez e do aconselhamento genético foram bastante problemáticas para a família, atrasando o início do tratamento. Na sequência o representante do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) questionou sobre o acompanhamento multiprofissional, marcadamente sobre as sessões de fisioterapia e se esses procedimentos estariam associados ao pleno desenvolvimento motor da filha em associação ao tratamento. A mãe respondeu que sim, que ainda na vigência do tratamento com a terapia gênica, as crianças com AME teriam dificuldade em ganho muscular e que a musculatura desempenharia papel fundamental nos ganhos dos marcos motores, como se

sentar, engatinhar e andar. Citou ainda que esse desenvolvimento muscular também seria essencial para manter a respiração de forma adequada. Encerrado o depoimento da mãe da paciente, a representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico Industrial da Saúde (SECTICS) questionou à equipe do Nuclimed/HCPA sobre os estudos clínicos que subsidiariam a eficácia do tratamento genético em crianças com idade superior a seis meses. Questionou ainda, sobre o estudo econômico, qual o maior tempo de acompanhamento dos estudos clínicos dos quais foram extraídas as medidas de efetividade e como se extrapolara esses dados para compor o horizonte temporal de 20 anos utilizado na simulação de Markov. Perguntou também sobre o impacto da heterogeneidade da população na composição dos dados de efetividade do estudo econômico. Por fim questionou o porquê da utilização de um valor de *market share* pragmático de 20%, entendendo que estaria subdimensionado, dada a existência de uma possível demanda reprimida. A equipe do Nuclimed/HCPA respondeu que, para a composição dos dados de eficácia e segurança da terapia gênica, se utilizara um único estudo observacional com dados clínicos comparativos entre a terapia gênica e as outras já disponíveis no SUS. Informou que se tratava de um estudo brasileiro que fora conduzido com 10 pacientes, dos quais cinco receberam a terapia gênica após tratamento com nusinersena e cinco permaneceram em uso do último tratamento. Comentou que o tempo de seguimento variara entre 16 e 29 meses após o tratamento com a terapia gênica. Disse que os estudos adicionais incluídos no parecer com indivíduos nessa faixa etária eram do tipo sem comparador, de braço único, com tempo de seguimento de até seis anos. Disse que os estudos clínicos mais robustos foram conduzidos com crianças de até seis meses de idade. Ato contínuo a representante da SECTICS perguntou se esses seriam os estudos que teriam subsidiado a concessão do registro do medicamento para essa faixa etária. A equipe do Nuclimed/HCPA respondeu afirmativamente. A representante da SECTICS questionou se houve algum estudo novo com essa faixa etária ou se houve acompanhamento das crianças incluídas nos estudos clínicos antes dos seis meses de idade. A equipe do Nuclimed/HCPA respondeu que haveria um estudo com tempo de seguimento de até seis anos. A representante da SECTICS perguntou ao médico especialista presente na reunião se havia estudos novos ou novas análises de subgrupo que envolvessem a população com mais de seis meses de idade. O médico respondeu que sim. Disse que à época do registro do medicamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da primeira análise do tema pela Conitec em 2022 se utilizara como subsídio um único estudo clínico de abril de 2021 no qual se incluiu coorte de pacientes tratada com terapia gênica entre 2012 e 2019. Disse que, dessa forma, já havia seis anos que se realizara esse estudo. Seguiu dizendo que existiriam pelo menos dois estudos novos, citando um publicado em 2024 no qual foram incluídos 53 pacientes com AME tipo dois e outro de 2025 no qual foram incluídos 52 pacientes, dos quais 24 diagnosticados com AME tipo dois, esse de fase três. Seguiu dizendo que haveria um terceiro estudo, mais recente, brasileiro, de 2025 no qual foram incluídas crianças na faixa etária compatível com a indicação de expansão de cobertura pelo SUS. Disse que além dos estudos, há um relatório da Anvisa de 2024 com atualização sobre a segurança do medicamento. O médico disse que na Argentina o medicamento fora aprovado para o tratamento de crianças com até dois anos de idade, assim como no Canadá e Inglaterra. Comentou que no Brasil há uma dificuldade

substancial em relação ao diagnóstico da doença, marcadamente em crianças com até seis meses de idade. O médico disse que hoje não há estudos bem delineados nos quais se comparem diretamente os três tratamentos existentes para a AME, e que por isso, as conclusões sobre eficácia e segurança comparativas seriam limitadas. Em seguida médica especialista da equipe do Nuclimed/HCPA disse que toda a análise que subsidiou a elaboração do parecer técnico-científico se baseara na indicação constante na bula do medicamento onasemnogeno abeparvoveque e chamou a atenção que o pleito em estudo não se trataria de ampliação de cobertura para AME tipo dois, mas sim AME tipo um até dois anos ou com até três cópias de SMN 2. Disse que, portanto, a indicação se basearia na classificação clínica de AME tipo um e em uma classificação genética da doença. Seguiu dizendo que essa classificação constante na bula do medicamento já pressupõe algumas exclusões dado que seria possível, por exemplo, existir diagnóstico de AME tipo dois com mais cópias de SMN 2. Disse que da mesma forma haveria pacientes com AME tipo três que poderiam ser contemplados porque poderiam ter até três cópias de SMN 2. Reforçou que o pleito em análise teria como foco a expansão para contemplar todas as indicações constantes em bula. A médica também lembrou que o início precoce do tratamento com a terapia gênica estaria associado a melhores resultados clínicos, ressaltando o contexto já citado de atrasos no diagnóstico comuns na realidade brasileira. Em seguida técnica da equipe do Nuclimed/HCPA disse, sobre os estudos clínicos constantes no parecer, que o maior tempo de seguimento identificado entre os estudos avaliados foi de um ensaio clínico randomizado, de cerca de cinco anos, com pacientes que receberam o tratamento antes dos seis meses de idade. Reforçou que as informações sobre efetividade de longo prazo seriam advindas desse estudo, com população que recebeu o tratamento antes dos seis meses. Disse que para a população para a qual se deseja ampliar a cobertura do SUS, entre seis meses e dois anos, há pouca informação de efetividade de longo prazo, marcadamente a proveniente de estudo observacional com poucos pacientes. Considerou que para a faixa etária compreendida entre seis meses e dois anos haveria uma maior incerteza sobre a efetividade de longo prazo, ancorada também na fragilidade metodológica inerente aos estudos observacionais com baixo número de participantes. Disse que a extrapolação dos dados de efetividade para o horizonte temporal de 20 anos utilizado no estudo econômico estaria sujeita a essas limitações, além da limitação referente à marcada heterogeneidade da população com diferentes prognósticos em longo prazo. Finalizou dizendo que a escolha do *market share* de 20% no cenário pragmático se baseara em projeções de estudos europeus, nos quais haveria estimativas de uso inicial em até 30% da população elegível. A representante da SECTICS voltou a questionar sobre a evidência clínica que teria subsidiado a aprovação de uso do medicamento para a faixa etária entre seis meses e dois anos de idade, dizendo que não compreendera se haveria alguma evidência nova que pudesse suportar essa conduta. Disse que a evidência dos estudos de acompanhamento não poderia dar subsídio à expansão de indicação dado que, nesses estudos, as crianças foram tratadas antes dos seis meses de idade. Citou um dos estudos mencionados pelo médico especialista em sua fala, questionando se poderia ser utilizado como referência já que se tratava de população com AME tipo dois e não necessariamente a população constante na indicação de bula do medicamento. O médico especialista explicou que se tratava de um estudo de fase três focado em segurança

com crianças de até dois anos de idade que vivem com AME tipo dois. Complementou explicando que o outro estudo com cerca de 50 pacientes também fora realizado com pacientes com até dois anos de idade que vivem com AME tipo dois. O médico disse que concorda que não existiriam estudos clínicos robustos com essa faixa etária. O médico lembrou que apesar da escassez de evidências e do consenso de que o tratamento precoce seria mais efetivo, dever-se-ia ponderar se o presumido menor efeito do tratamento gênico após os seis meses também não seria importante e suficiente para os pacientes. A representante da SECTICS questionou à equipe do Nuclimed/HCPA sobre a inclusão dos estudos citados pelo médico no parecer técnico-científico por eles elaborado. Uma técnica do Nuclimed/HCPA respondeu que esses estudos não foram incluídos no relatório técnico porque o principal critério de inclusão fora o de número de cópias de SMN2, no máximo três, e não do tipo de AME, seguindo a indicação em bula do medicamento. Disse que nesses estudos citados pelo médico havia pacientes com mais cópias de SMN 2 que as previstas na indicação da bula e que, portanto, não foram incluídos. Em seguida representante da Defensoria Pública da União (DPU) explicou que pelo menos um dos estudos citados pelo médico compôs o conjunto de evidências utilizado pelo Supremo Tribunal Federal (STF) para avaliar e motivar a decisão sobre a matéria em análise e que seria importante fazer menção a isso no relatório técnico. O médico, cumprimentando o defensor público, disse que participou da avaliação técnica da matéria no STF e que os artigos por ele mencionados de fato compuseram o conjunto de evidências avaliadas pela instância judicial. Disse que muitos dos pacientes que participaram dos citados estudos teriam até três cópias do gene MSN 2 e que a presença de pacientes com número de cópias de SMN 2 diferente desse critério seria a exceção e não a regra do ponto de vista de caracterização das populações incluídas. O médico solicitou que esses estudos fossem analisados pela equipe que elaborou o relatório técnico. A representante da SECTICS mencionou que há estudos com população muito heterogeneia, citando que havia pacientes pré-tratados ou não com nusinersena antes do uso da terapia gênica e vice-versa. Assim questionou à equipe do Nuclimed/HCPA se no estudo econômico elaborado havia algum cenário em que fosse representada essa situação de troca entre tratamentos. Uma técnica do Nuclimed/HCPA respondeu que não foram delineados esses tipos de cenários porque a população dos estudos era bastante heterogênea e não havia número suficiente ou representativo de pacientes nessas condições para que se pudesse representar com segurança em um cenário específico. Na sequência as representantes da SECTICS e SAES sugeriram que a análise da matéria fosse suspensa para que se pudesse avaliar e apresentar para o Comitê os estudos mencionados pelo médico especialista. Depois, o representante do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) disse que a perspectiva de posicionamento sobre a matéria estaria relacionada mais a questões relativas ao estudo de custo-efetividade, do que propriamente às evidências clínicas. Disse que com os dados apresentados já poderia fazer um encaminhamento para consulta pública. Na sequência o representante do CONASEMS explicou que essa temática já fora debatida no âmbito da Conitec e que, portanto, seria da familiaridade dos membros. Seguiu dizendo que o impacto orçamentário seria um aspecto bastante importante a ser ponderado e que as drogas hoje utilizadas no tratamento de AME não seriam custo-efetivas. Disse, reconhecendo a existência de uma ACR em vigência, que o impacto orçamentário deveria ser compatível com a expectativa de

ganho de eficácia esperado pelo uso do medicamento na população expandida e que considerou o impacto orçamentário excessivamente alto. Lembrou da importância da existência de linha de cuidado integral para a doença, composta não somente pelo tratamento medicamentoso, mas também pela assistência multiprofissional, citando o relato da mãe da paciente. A representante da SECTICS disse que seria possível que se encaminhasse a matéria para consulta pública e que a análise dos estudos citados pelo médico especialista fosse apresentada no retorno de consulta pública, com menção no relatório técnico. O representante do CONASS disse que seu voto seria desfavorável à incorporação em função da alta razão de custo-efetividade incremental que considerou insustentável para o sistema de saúde. Ponderou que uma vez que o parâmetro de custo-efetividade não fora um impeditivo para a incorporação do medicamento para a faixa etária de até seis meses de idade, esse parâmetro não deveria ser utilizado de forma coerente como justificativa para a não incorporação nesse cenário de expansão e concordou com o representante do CONASEMS quanto à justificativa da negativa se embasar no alto impacto orçamentário. O representante do CONASEMS disse que nem sempre as indicações terapêuticas aprovadas em bula poderiam ser institucionalizadas no SUS em função de suas peculiaridades, como existência de linha integral de cuidado e disponibilidade orçamentária, por exemplo. Representante do CNS, ao concordar com a pontuação do representante do CONASEMS, lembrou que se deve também avaliar a matéria do ponto de vista da equidade. Disse que o diagnóstico em tempo oportuno seria essencial nesse caso dada a maior eficácia do medicamento quando instituído de forma precoce, nos primeiros meses de vida. Explicou que, na prevalência da negativa desse pleito, essas crianças então seriam duplamente penalizadas, pela ausência de diagnóstico em tempo oportuno e pela impossibilidade de acesso após os seis meses de idade. Ponderou que a oferta do cuidado integral, que contemplasse o acompanhamento multiprofissional ao longo do período de tratamento seria peça chave para que o efeito do tratamento medicamentoso fosse maximizado, mas que essa não seria a realidade atual do SUS. Finalizou dizendo que considerou o impacto orçamentário insustentável e que por isso votaria de forma desfavorável nesse momento. A representante da SECTICS manifestou voto desfavorável em função da alta e incerta estimativa de impacto orçamentário e explicou que apesar do envio de ofício para empresa fabricante do medicamento solicitando proposta de preço, não houve redução no valor para essa nova indicação. A representante da AMB concordou que o impacto orçamentário seria um aspecto importante a ser ponderado, lembrado que havia recomendações de Agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde com solicitações de descontos de até 90% no preço do medicamento. Complementou reforçando a necessidade de oferta do diagnóstico em tempo oportuno dentro da janela terapêutica do tratamento gênico e da continuidade de acompanhamento multiprofissional dos pacientes tratados. Disse que em função desses aspectos votaria de forma desfavorável nesse momento. Outros membros manifestaram voto desfavorável à incorporação do medicamento pelos mesmos motivos já descritos anteriormente. Sem mais se encerrou a apreciação inicial dessa matéria.

**Recomendação preliminar:** os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 143ª Reunião ordinária da Conitec no dia oito de agosto de 2025 deliberaram de forma preliminar por unanimidade pela não ampliação

de uso do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) 5q em pacientes menores de dois anos de idade com mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas em SMN1 e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

**Apreciação inicial do rituximabe, micofenolato de mofetila, azatioprina, metotrexato e ciclofosfamida para o tratamento de manutenção de pacientes com vasculite associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).**

Tema retirado de pauta.

**Apreciação inicial da ciclofosfamida oral para o tratamento de indução de remissão em pacientes com vasculite associada aos Anticorpos Anti-citoplasma de Neutrófilos (ANCA).**

Tema retirado de pauta.

NOME	INSTITUIÇÃO
Anne Karin da Mota Borges	ANS
Elton da Silva Chaves	CONASEMS
Heber Dobis Bernarde	CONASS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan	SECTICS/MS
Luis Cláudio Lemos Correia	CONASS
Marcos Vinicius Soares Pedrosa	SGETS
Miyuki Goto	AMB
Nelson Augusto Mussolini	CNS
Patrícia Gonçalves Freire dos Santos	SAES/MS
Rachel Riera	NATS
Silvana Nair Leite Contezini	CNS

