

NOTA TÉCNICA Nº 0727/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5027476-96.2024.4.03.6100
1.3. Data da Solicitação: 12/02/2025
1.4. Data da Resposta: 20/02/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/03/2023 – 01 ano
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Franco da Rocha/SP
2.4. Histórico da doença: Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I – CID: G12.0

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
A negativa apresentada é do ente municipal, no entanto não é o ente responsável neste cenário.
- (b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
Não.
- (c) **Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
Sim.
- (d) **Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**
Não.

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados?

R: O medicamento Zolgensma é uma das opções atualmente disponíveis para o tratamento de crianças com AME tipo 1. Zolgensma (onasemnogeno abeparvoveque) começou a ser utilizado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1 no Brasil em dezembro de 2022. O medicamento foi elaborado com a proposta de ser uma terapêutica

curativa definitiva para a AME, haja vista que a criança que possui a AME tipo 1 não possui a cópia do gene SMN1 (proteína neuro motora). Até o momento, os estudos vêm mostrando que o medicamento é capaz de melhorar a sobrevivência dos pacientes, reduzir a necessidade de ventilação permanente para respirar e alcançar marcos de desenvolvimento motores.

O medicamento nusinersena (Spinraza) foi estabelecido como eficaz para o tratamento de pacientes com AME tipo 1 e teve parecer favorável emitido pela CONITEC, sendo então adotado em âmbito nacional.

Dois medicamentos são considerados equivalentes farmacêuticos quando ambos possuem o mesmo fármaco. O medicamento nusinersena (Spinraza) não é um equivalente farmacêutico do medicamento onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Porém, ambos são opções de medicamentos desenvolvidos para o tratamento de pacientes com AME tipo 1. Ainda é incipiente a evidência de comparativa entre os dois medicamentos em questão.

2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação?

R: Segundo relatório de recomendação preliminar de agosto/2022 que avaliou o uso de onasemnogene abeparvovec para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME), os membros da CONITEC deliberaram com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do osanemnogeno abeparvovec para o tratamento da AME, na indicação proposta, na 10ª reunião extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022. Como justificativa, o Plenário observou uma incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento. Também foram apontadas preocupações quanto à segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Durante a 115ª Reunião Ordinária, a Conitec avaliou informações adicionais sobre a tecnologia, solicitadas à farmacêutica Novartis, e recomendou a incorporação do medicamento para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com AME do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) e Acordo de Compartilhamento de Risco. Tal decisão foi ratificada pela PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, de 6 de dezembro de 2022. As áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS. Porém, recente atualização do PCDT para AME de maio de 2023 não incorporou tal medicamento.

3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

R: As opções terapêuticas disponíveis SUS para tratamento da AME incluem terapias não medicamentosas multidisciplinares, incluindo medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, etc. Em abril de 2019, a CONITEC recomendou a incorporação do Nusinersena, nome comercial Spinraza, para a AME tipo 1 subtipos B/C. O medicamento que atualmente é utilizado no Brasil, portanto é o Spinraza (nusinersena). O nusinersena é um novo

oligonucleotídeo “antissense” que modula o corte do RNA pré-mensageiro do gene da proteína 2 de sobrevivência do neurônio motor (SMN2);,2aumenta a produção de SMN2, com efeito temporário de tal proteína, e por isso necessita de doses de manutenção a cada 04 meses, assim, a criança é submetida a aplicações de forma invasiva a cada 04 meses, por meio de sedação e aplicação na medula (intratecal) por punção lombar geralmente em centro cirúrgico, para apenas controle da rápida evolução, mas não terá curativo, apenas com efeito relatado restrito no progresso em desenvolver controle do movimento da cabeça, em rolar, sentar, engatinhar, ficar de pé e andar.

4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

R: Trata-se de doença crônica degenerativa sem cura. As opções terapêuticas disponíveis SUS para tratamento da AME incluem terapias não medicamentosas multidisciplinares, incluindo medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, etc.

5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

R: Sim.

6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?

R: Apenas os expostos na bula, conforme segue:

- O produto é transportado e fornecido congelado ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) em frascos transparentes.
- Após o recebimento, colocar o kit imediatamente em um refrigerador entre 2°C e 8°C .
- Zolgensma® é estável por até 14 dias após o recebimento, quando armazenado entre 2°C e 8°C .
- NÃO RECONGELAR.
- Deve ser utilizado até 14 dias após o recebimento. Após descongelado, Zolgensma® deve ser administrado assim que possível. Após preparo da seringa, deve ser infundido em até 8 horas. Descartar a seringa que contém o vetor se o medicamento não for administrado no período de 8 horas.
- Cada frasco é para uso único.

7. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais?

R: O medicamento Zolgensma possui registro na ANVISA, conforme Resolução nº 3.061, de 14 de agosto de 2020. A autorização foi dada em caráter excepcional, o que implica a realização de estudos adicionais acerca de sua eficácia.

Devido às particularidades da doença, do mecanismo de ação da droga e do seu custo, foi estabelecido um termo de compromisso com a empresa produtora (Novartis), assegurando “a realização de estudos complementares de acompanhamento de pacientes brasileiros,

de forma a acompanhar o perfil de segurança e de eficácia do produto no país em longo prazo, na perspectiva da avaliação da manutenção do balanço benefício x risco positivo, como atestado no registro” (retirado do site da Anvisa). A execução desse termo de compromisso permitiria melhor compreender a relevância da medicação.

8. Há prova científica da efetividade do medicamento para o caso em análise? Quais os efeitos benéficos já comprovados?

R: Não há evidências suficientes que permitam afirmar que o tratamento é definitivamente necessário, essencial. As promessas incluem, além de uma possível cura da doença, melhorar a sobrevivência dos pacientes, reduzir a necessidade de ventilação permanente para respirar e alcançar marcos de desenvolvimento motores. Entretanto, a sua aprovação se baseou em estudos de baixa qualidade metodológica, com pacientes que receberam o tratamento antes dos 06 meses de vida, e sem grupo comparador, especialmente em relação ao principal medicamento disponível para tratamento da AME no mercado, o nusinersena. Essas limitações tornam incerta a avaliação da eficácia e segurança do Zolgensma a longo prazo.

9. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

R: Discutido a seguir.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Crianças com AME tipo 1 apresentam: paralisia flácida simétrica e grave com incapacidade de sustentação do tronco e cabeça; dificuldade para chorar e sugar; fasciculações da língua; dificuldade para respirar progressiva; deformidade progressiva da caixa torácica e dos membros devido à paralisia da musculatura. Essas crianças requisitam suporte nutricional com sondas e gastrostomia, além de suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica e aspiração de líquidos e resíduos presentes na faringe. Algumas crianças apresentam uma sobrevida mais longa, mas espera-se que a maioria faleça até os dois anos de idade por complicações respiratórias.

O medicamento nusinersena (Spinraza) foi capaz de melhorar atividades motoras dessas crianças, tais como sustentação da cabeça, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar. Além disso, a medicação mostrou benefício para a redução da taxa de permanência na ventilação mecânica ou óbito. Essa medicação foi aprovada na Anvisa e teve parecer favorável ao seu uso emitido pela CONITEC. O mesmo também ocorreu com o medicamento risdiplam. Pacientes com AME tipo 1 podem ter acesso a esses medicamentos a partir do preenchimento correto de documentos necessários, além das devidas orientações sobre sua aquisição. Detalhes podem ser consultados no PCDT da doença

O medicamento Zolgensma é uma das opções atualmente disponíveis para o tratamento de crianças com AME tipo 1. Mas, não há evidências suficientes que permitam afirmar que o tratamento é definitivamente necessário, essencial.

Devido às particularidades da doença, do mecanismo de ação da droga e do seu custo, foi estabelecido um termo de compromisso com a empresa produtora (Novartis), assegurando “a realização de estudos complementares de acompanhamento de pacientes brasileiros, de forma a acompanhar o perfil de segurança e de eficácia do produto no país em longo prazo, na perspectiva da avaliação da manutenção do balanço benefício x risco positivo, como atestado no registro” (retirado do site da Anvisa). A execução desse termo de compromisso permitiria melhor compreender a relevância da medicação.

O medicamento nusinersena (Spinraza) foi estabelecido como eficaz para o tratamento de pacientes com AME tipo 1 e teve parecer favorável emitido pela CONITEC, sendo então adotado em âmbito nacional.

Dois medicamentos são considerados equivalentes farmacêuticos quando ambos possuem o mesmo fármaco. O medicamento nusinersena (Spinraza) não é um equivalente farmacêutico do medicamento onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Porém, ambos são opções de medicamentos desenvolvidos para o tratamento de pacientes com AME tipo 1. Ainda é incipiente a evidência de comparativa entre os dois medicamentos em questão.

Não foram encontrados estudos que tenham comparado diretamente as duas medicações, de maneira que se possa avaliar uma superioridade ou uma não-inferioridade. Existe apenas um estudo que compara dados de diferentes trabalhos para tentar esboçar uma discussão nesse sentido. Apesar disso, sua qualidade é muito baixa porque os trabalhos tinham perfis muito distintos de desenho científico/estatístico, incluindo pacientes com diferentes tempos da doença.

Pacientes nos estudos envolvendo Zolgensma apresentavam apenas 2 cópias do gene SMN2. Esses pacientes foram selecionados para os estudos porque a menor quantidade de cópias do gene SMN2 se correlaciona com maior gravidade clínica de pacientes com AME tipo 1, incluindo dados sobre ventilação mecânica e óbito.

O estudo registrado como NCT03306277 e conhecido como STR1VE incluiu pacientes com 1 ou 2 cópias do gene SMN2. Esse estudo ainda não foi publicado, mas teve o relato de análises interinas publicadas por Day JW et cols no Neurology. Ele recrutou 22 pacientes.

O estudo registrado como NCT02122952 foi publicado por Mendell JR et cols no NEJM. Ele incluiu pacientes com 2 cópias do gene SMN2. Participaram desse estudo 15 pacientes, sendo que 3 deles receberam uma dose menor da medicação e 12 deles receberam uma dose maior. A dose recomendada em bula do Zolgensma é de $1,1 \times 10^{14}$ gv/Kg. A dose menor do estudo foi de $0,67 \times 10^{14}$ gv/Kg e a dose maior do estudo foi de 2×10^{14} gv/Kg. O desfecho primário desse estudo foi a determinação da segurança do medicamento em questão e a ocorrência de eventos adversos, mas também foram observadas as evoluções clínicas de cada paciente. Esses pacientes foram observados até próximo dos 20 meses de idade. Dados desses pacientes em comparação com séries históricas de outras publicações permitiram concluir que eles tiveram benefício com o uso do medicamento porque não houve nenhum óbito e a maioria dessas crianças conseguiu alcançar alguns marcos de desenvolvimento motor. Onze pacientes conseguiram sustentar a cabeça, 11 conseguiram desenvolver algum grau da fala, 9 conseguiram rolar e 2 conseguiram engatinhar, levantar e caminhar. Além disso, 5 pacientes permaneceram sem precisar de ventilação mecânica quando o estudo terminou.

O estudo registrado como NCT03505099 e conhecido como SPR1NT incluiu pacientes com 2 ou 3 cópias do gene SMN2. Esse estudo prevê o recrutamento de 30 pacientes. Esse estudo ainda não foi publicado, mas teve o relato de análises interinas publicadas por Strauss KA et cols no Neurology. Esse estudo ainda está em andamento e tem seus dados apenas citados na bula da medicação, mas não foram expostos para análise científica mais ampla.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética que provoca a perda da movimentação muscular de maneira progressiva. Os pacientes com AME tipo 1 apresentavam tipicamente um curso clínico de deterioração gradativa, requisitando de cada vez mais cuidados, ora para recuperação clínica, ora para palição de sintomas no final de suas vidas.

Mais recentemente, avanços na terapia gênica ocorreram e culminaram no desenvolvimento da medicação onasemnogene abeparvovec (Zolgensma). Essa medicação ganhou enorme fama por rapidamente assumir o posto da medicação mais cara do mundo, o que representa um desafio aos sistemas de saúde de todos os países. Em cada país, esse desafio assume suas particularidades devido às características dos sistemas de saúde e consequentemente, a origem do dinheiro que proverá o pagamento da droga.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde assume como seus Princípios e Diretrizes: Universalidade, Equidade, Integralidade, Descentralização e Regionalização, e Participação da Comunidade. Por meio da Anvisa, o medicamento foi liberado para ser utilizado no Brasil, mas ainda não há uma conduta ou um parecer determinado pelas instâncias do nosso país, tal como Ministério da Saúde ou CONITEC, que norteie as decisões prescritórias e de abrangência do SUS para custeio da medicação, o que deve resultar em um número gradativo de ações judiciais até que isso ocorra.

Segundo relatório de recomendação preliminar de agosto/2022 que avaliou o uso de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME), os membros da CONITEC deliberaram com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do osanemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME, na indicação proposta, na 10ª reunião extraordinária, no dia 17 de agosto de 2022. Como justificativa, o Plenário observou uma incerteza na eficácia comparativa da tecnologia em pacientes maiores de 6 meses e na efetividade de longo prazo com pacientes migrando para outras alternativas terapêuticas sem esclarecer se o motivo foi a falha no tratamento. Também foram apontadas preocupações quanto à segurança do medicamento, que exigiria um acompanhamento próximo e estrito dos pacientes. Durante a 115ª Reunião Ordinária, a Conitec avaliou informações adicionais sobre a tecnologia, solicitadas à farmacêutica Novartis, e recomendou a incorporação do medicamento para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com AME do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde (MS) e Acordo de Compartilhamento de Risco. Tal decisão foi ratificada pela PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, de 6 de dezembro de 2022. As áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS. Porém, recente atualização do PCDT para AME de maio de 2023 não incorporou tal medicamento.

A medicação foi avaliada para o tratamento da AME pela The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), sendo publicada a recomendação em 7 de julho de 2021. Nesta recomendação, o onasemnogene-abeparvovec é recomendado como uma opção para o tratamento de atrofia muscular espinhal 5q (AME) com uma mutação bialélica no gene SMN1 e um diagnóstico clínico de AME tipo 1 em bebês, somente se: paciente tem 6 meses ou menos, ou se tiver entre 7 a 12 meses de idade e o tratamento é aprovado pela equipe multiprofissional nacional. Só é recomendado para esses grupos se: ventilação permanente por mais de 16 horas por dia ou traqueostomia não é necessária e a empresa fornece conforme acordo comercial. Para bebês de 7 a 12 meses, a equipe nacional multidisciplinar deve desenvolver critérios auditáveis para permitir que onasemnogene-abeparvovec seja alocado a bebês nos quais o tratamento lhes dará pelo menos 70% de chance de serem capazes de sentar-se independentemente. Também é recomendado como uma opção para o tratamento de AME 5q pré-sintomático com uma mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2 em bebês. Algumas crianças podem ser diagnosticadas com AME antes que os sintomas apareçam se um irmão tiver sido diagnosticado com AME. Segundo a comissão, para bebês com tipo 1 que têm 6 meses ou menos no início do tratamento e que não precisam de ventilação permanente por mais de 16 horas por dia ou de traqueostomia, evidências de estudos clínicos sugerem que o

onasemnogene-abeparvovec é eficaz. Mas os estudos são pequenos e não comparam o onasemnogene-abeparvovec com outros tratamentos, por isso é difícil estabelecer o quão bem ele funciona. Além disso, há evidências muito limitadas para bebês com AME tipo 1 que têm mais de 6 meses no início do tratamento. No entanto, os especialistas clínicos aconselham que alguns bebês com idade entre 7 e 12 meses devem ter benefícios semelhantes aos de 6 meses ou menos. Também há uma falta de evidências de longo prazo, e nenhuma evidência em mais AME tipo 1 progredido. Devido à incerteza nos dados clínicos, as estimativas de custo-efetividade do onasemnogene-abeparvovec para o tratamento de AME tipo 1 são incertas. Não há evidências disponíveis para o tratamento com onasemnogene-abeparvovec em bebês com AME tipo 2 ou 3 com até 3 cópias do gene SMN2. Nem há qualquer evidência de seu uso em bebês com AME tipo 1 tratados com nusinersena. Além disso, não há ensaios clínicos em andamento nessas populações. Portanto, nenhuma recomendação pode ser feita com base na eficácia clínica e de custo do tratamento com onasemnogene-abeparvovec para essas populações. A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicou em 26 de março de 2021 a recomendação preliminar de uso do Zolgensma, sendo feita se atendendo a diversos critérios: idade menor que 180 dias (6 meses); não estar em uso de ventilação mecânica ou cuidados permanentes para alimentação; sintomáticos ou pré-sintomáticos com uma a três cópias de um gene SMN2. Outras condições são estar sob assistência especializada e multidisciplinar, assim como redução do preço estabelecido por acordo com o fabricante.

Sobre a análise econômica, o resumo dos resultados obtidos pela CONITEC afirma:

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

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

Para efeitos comparativos, o maior hospital público do país, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, durante o ano de 2019, teve receita de 2,6 bilhões de reais para gerir 9 instituições hospitalares, cerca de 20 mil colaboradores, 105 salas cirúrgicas e 2.500 leitos, realizando cerca de 1,4 milhões de

consultas ambulatoriais, 184 mil atendimentos de urgência, 12 milhões de exames laboratoriais, 70 mil internações e 47 mil cirurgias.

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Devido ao altíssimo custo do medicamento e suas evidências científicas, uma extensa análise da CONITEC e uma negociação com a empresa produtora permitiu a elaboração de um documento que prevê a indicação do medicamento de acordo com a melhor evidência científica e com um valor reduzido ao erário. Infelizmente, ainda não há atualização do PCDT na qual já conste o medicamento, apesar de o parecer da CONITEC ter sido elaborado em dezembro de 2022. Neste documento, sugere-se a incorporação do medicamento para pacientes com AME tipo 1 até 6 meses de idade e sem ventilação mecânica (neste caso, o paciente já tinha mais de 6 meses de idade na época de elaboração do relatório médico).

O parecer é contrário ao uso do medicamento pelo seu alto custo, baixa relação custo-benefício clínico, limitados dados científicos e pelo paciente não se enquadrar nos critérios estabelecidos pelo documento já elaborado pela CONITEC, além de haver a possibilidade de uso de outros medicamentos disponibilizados pelo PCDT.

A Novartis (empresa produtora da medicação) assinou um termo de compromisso assumindo a obrigação de envio de análises sobre a efetividade do tratamento e a promoção de ensaios clínicos com pacientes brasileiros. A pesquisa na internet não retornou informações sobre esses ensaios clínicos até o momento (o medicamento foi aprovado em agosto de 2020).

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

https://www.hc.fm.usp.br/images/pdf/superintendencia/relatorios/Relatorio_Atividades_HC_2019.pdf

Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, Lowes L, Alfano L, Berry K, Church K, Kissel JT, Nagendran S, L'Italien J, Sproule DM, Wells C, Cardenas JA, Heitzer MD, Kaspar A, Corcoran S, Braun L, Likhite S, Miranda C, Meyer K, Foust KD, Burghes AHM, Kaspar BK. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198. PMID: 29091557.

Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21811307; PMCID: PMC3234503.

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8. PMID: 28676062; PMCID: PMC5496354.

Darrow JJ, Sharma M, Shroff M, Wagner AK. Efficacy and costs of spinal muscular atrophy drugs. *Sci Transl Med.* 2020 Nov 11;12(569):eaay9648. doi: 10.1126/scitranslmed.aay9648. PMID: 33177183.

Mostacciolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology.* 1992;11(1):34-8. doi: 10.1159/000110905. PMID: 1608493.

Hoy SM. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval. *Drugs.* 2019 Jul;79(11):1255-1262. doi: 10.1007/s40265-019-01162-5. PMID: 31270752.

Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, van der Pol WL, Quijano-Roy S, Sejersen T, Tizzano EF, Ziegler A, Servais L, Muntoni F. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Sep;28:38-43. doi: 10.1016/j.ejpn.2020.07.001. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32763124; PMCID: PMC7347351.

Al-Zaidy SA, Kolb SJ, Lowes L, Alfano LN, Shell R, Church KR, Nagendran S, Sproule DM, Feltner DE, Wells C, Ogrinc F, Menier M, L'Italien J, Arnold WD, Kissel JT, Kaspar BK, Mendell JR. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(3):307-317. doi: 10.3233/JND-190403. PMID: 31381526.

Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, Maru B, Sproule DM, Feltner DE, Dabbous O. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy.* 2019 May 8;7(1):1601484. doi: 10.1080/20016689.2019.1601484. PMID: 31105909; PMCID: PMC6508058.

Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, Pivneva I, Wu EQ, Arjunji R, Feltner D, Sproule DM. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Adv Ther.* 2019 May;36(5):1164-1176. doi: 10.1007/s12325-019-00923-8. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879249; PMCID: PMC6824368.

Mahajan R. Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: The Costlier Drug Ever. *Int J Appl Basic Med Res.* 2019 Jul-Sep;9(3):127-128. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_190_19. PMID: 31392173; PMCID: PMC6652281.

<http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/05/13672-AVXS-101-for-Spinal-muscular-atrophy-V1.0-APR2018-NON-CONF.pdf>

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy>

<https://www.reuters.com/article/us-novartis-genetherapy-death-idUSKCN1RW005>

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-hst10026>

https://www.lemonde.fr/sciences/article/2020/01/07/scandale-novartis-le-produit-d-un-systeme-encourage-par-l-absence-d-actions-de-nos-pouvoirs-publics_6025089_1650684.html

<https://www.usinenouvelle.com/article/cinq-questions-pour-comprendre-le-tirage-au-sort-de-bebes-imagine-par-le-laboratoire-pharmaceutique-novartis.N9162347>

<https://www.cadth.ca/onasemnogene-abeparvovec>

<https://bvsmis.saude.gov.br/aprovada-a-incorporacao-no-sus-de-medicamento-para-o-tratamento-de-criancas-com-atrofia-muscular-espinhal-ame/>

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

[br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

[P58.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

[br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

[.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_Relatorio_CP_zolgensma_AME_tipo_I_C)

6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico

da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP