

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**TERAPÊUTICA PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL DO TIPO I: UMA DAS
MAIS CARAS DO MUNDO**

Caroline Lei Preti

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Marco Antonio Stephano

São Paulo
2024

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Márcia Lei Preti e Marcelo Guido Preti, por sempre incentivarem os meus estudos, não medindo esforços para que eu pudesse realizar os meus sonhos.

À minha namorada, Heloiza Magalhães, por trazer sentido à minha vida e vontade de ser sempre uma pessoa melhor.

Aos meus amigos, que foram uma força motora para que eu continuasse firme, mesmo com adversidades.

À Leticia Grecchi, por me apresentar ao vasto mundo das doenças raras.

Ao Professor Marco Antonio Stephano, que acolheu as minhas ideias, pelo comprometimento e direcionamento oferecidos durante a realização deste projeto.

Obrigada.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMO.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Atrofia Muscular Espinhal.....	8
1.2 Tipos de Atrofia Muscular Espinhal.....	9
1.3 Diagnóstico e desafios para pacientes com AME do tipo I.....	10
1.4 Terapia gênica no contexto da AME do tipo I.....	10
2. OBJETIVO.....	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3. MATERIAL E MÉTODOS	12
4. DISCUSSÃO	12
4.1 Terapêuticas aprovadas para AME do tipo I.....	13
4.2 Terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque.....	15
4.2.1 Desenvolvimento e mecanismo de ação.....	15
4.2.2 Aspectos de segurança do onasemnogeno abeparvoveque.....	16
4.2.3 Comprovação de eficácia do onasemnogeno abeparvoveque.....	18
4.2.3.1 Escala CHOP-INTEND.....	18
4.2.3.2 Dados de história natural e bebês saudáveis.....	19
4.2.3.3 Estudos clínicos com onasemnogeno abeparvoveque.....	21
4.2.3.4 Comparativos de eficácia entre onasemnogeno abeparvoveque e outras terapias.....	24
4.2.4 Aspectos econômicos e acesso ao medicamento no Brasil.....	28
4.2.4.1 O alto custo da terapia gênica.....	28
4.2.4.2 Obtenção do medicamento por via judicial.....	28
4.2.4.3 Disponibilização da terapia pelo SUS e Acordo de Acesso Gerenciado.....	29
4.2.4.4 Disponibilização da terapia pela ANS.....	30
4.2.4.5 Avaliações econômicas e custo-efetividade.....	31
4.2.5 Impacto no presente e perspectivas futuras.....	33
5. CONCLUSÃO.....	34
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Análise de probabilidade de sobrevivência - desfecho de sobrevivência composto (morte ou ventilação permanente)
- Figura 2 - Função Motora após Terapia Gênica - Estudo START
- Figura 3 - Marcos de desenvolvimento motor - Estudo SPR1NT
- Figura 4 - Função motora do paciente avaliada pelo CHOP-INTEND -Estudo SPR1NT
- Figura 5 - Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento

Tabela 2 - Estratégias de Mitigação de Riscos

Tabela 3 - Dados CHOP - INTEND das coortes AVXS-101 e NN101

LISTA DE ABREVIATURAS

AME -	Atrofia Muscular Espinhal
SMN1 -	Neurônio motor de sobrevivência 1 (<i>survival motor neuron 1</i>)
SMN2 -	Neurônio motor de sobrevivência 2 (<i>survival motor neuron 2</i>)
SMN -	Proteína de sobrevivência do neurônio motor
PCDT -	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
FDA -	<i>Food and Drug Administration</i>
CONITEC -	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
HEK293 -	Células embrionárias de rim humano
AAV -	Vírus adenoassociados
cDNA -	DNA complementar
TEAE -	Evento adverso emergente do tratamento
EAG -	Evento adverso grave
ALT -	Alanina aminotransferase
AST -	Aspartato aminotransferase
CHOP-INTEND	Teste infantil de doenças neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CMED -	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
SUS -	Sistema Único de Saúde
ANS -	Agência Nacional de Saúde Suplementar
NICE -	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ACR -	Acordo de Compartilhamento de Risco
PF -	Preço de Fábrica
PMVG -	Preço Máximo de Venda ao Governo
RCEI -	Razão de custo-efetividade incremental
QALY -	Anos de vida ajustados pela qualidade

RESUMO

PRETI, C. L. **TERAPÊUTICA PARA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL DO TIPO I: UMA DAS MAIS CARAS DO MUNDO**. 2024. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, ano 2024.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal, Terapia Gênica, onasemnogeno abeparvoveque.

INTRODUÇÃO: A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença genética recessiva em que a gravidade é determinada pela deleção do gene SMN1 e pelo número de cópias do gene SMN2. Isso afeta os níveis totais de proteína SMN, que se relacionam aos sintomas da doença, como fraqueza muscular e atrofia. Embora a terapia gênica seja uma opção promissora para o tratamento da AME, ela enfrenta desafios relacionados ao alto custo, garantia da eficácia e segurança a longo prazo. **OBJETIVO:** Essa revisão tem como objetivo compreender a contribuição da terapia gênica, onasemnogeno abeparvoveque, para a terapêutica da Atrofia Muscular Espinhal tipo I através da avaliação de fatores que influenciam seu perfil de risco-benefício, questões econômicas e de acesso, bem como o impacto desse acesso para os pacientes. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Busca ativa de artigos científicos, periódicos, notícias e documentos públicos disponibilizados por órgãos reguladores através de bases de dados *Pubmed*, *Web of Science*, *SciELO*, *Google Academic*, *Periódicos Capes*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Science Direct* e site da ANVISA. **DISCUSSÃO:** O onasemnogeno abeparvoveque utiliza o vetor AAV 9, o qual é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e fornecer uma cópia funcional do gene SMN1. Os riscos de segurança associados a essa terapia podem ser identificados, mitigados e tratados. O efeito colateral mais comum, hepatotoxicidade, está relacionado ao tropismo do AAV 9 pelo fígado, mas a administração de prednisolona tem se mostrado suficiente na prevenção desse evento. Estudos clínicos apontaram que o onasemnogeno abeparvoveque foi eficaz e bem tolerado para crianças com AME do tipo I, proporcionando ganhos motores jamais alcançados sem um tratamento, sobretudo com uma administração pré-sintomática. Apesar de restringir-se a comparações indiretas, a terapia gênica parece ser mais vantajosa em relação às demais opções de tratamento. O custo elevado dessa terapia gênica é um desafio global. No Brasil, até a disponibilização do medicamento pelo SUS e ANS, a judicialização foi responsável por fornecer o tratamento para ao menos 84 bebês à preços do mercado internacional. A disponibilização via Acordo de Acesso Gerenciado entre a fabricante e o Ministério da Saúde foi uma saída crucial para proporcionar o tratamento, atrelado à geração de dados de vida real a um preço regulamentado. A avaliação econômica aponta que a terapia gênica tem maior efetividade ajustada pela qualidade de vida em comparação com as demais terapêuticas de aplicação vitalícia. **CONCLUSÃO:** O onasemnogeno abeparvoveque demonstra eficácia sustentada por mais de 6 anos, com boa capacidade de gerenciamento de reações adversas. A limitação de dados a longo prazo e pós-comercialização, além do número de pacientes, ausência de comparações diretas com outras terapias e poucas análises custo-efetividade são desafios a serem superados. Apesar disso, o risco-benefício atual é positivo, com potencial para melhorias contínuas a partir da geração de mais dados e experiência clínica.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Atrofia Muscular Espinhal

De acordo com Keinath Prior DE e Prior TW (2021), a Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma condição genética de herança autossômica recessiva com incidência no mundo de aproximadamente 1 em cada 10.000 nascidos vivos). Apesar de ser considerada uma doença rara, já que, por definição da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 505 de 27 de maio de 2021, afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos, é a causa hereditária de maior mortalidade infantil.

Não existem estudos de epidemiologia oficiais no Brasil, entretanto, o Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal (INAME) mapeou em 2022 que cerca de 1.509 pessoas foram atingidas pela doença no país. Além disso, de acordo com o Guia de Discussão sobre AME no Brasil e sua importância para a sociedade brasileira, publicado em 2020 pela JUNTOS PELA AME espera-se que, em média, uma em cada 50 pessoas seja portadora do alelo SMN1 alterado no mundo. Sendo uma doença autossômica recessiva, um pai e mãe portadores do alelo SMN1 alterado possuem 25% de probabilidade de gerarem um(a) filho(a) afetado pela doença.

Em relação à genética molecular e etiologia, esta revisão considera a AME ligada ao cromossomo 5q13. De acordo com Day *et al.* (2022), na região telomérica do cromossomo 5 (5q13), estão presentes dois genes quase idênticos: SMN1 e SMN2. O SMN1 expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN) de comprimento total, enquanto o gene SMN2, altamente homólogo, expressa uma pequena quantidade de SMN de comprimento total, mas, devido a uma diferença de *splicing*, expressa principalmente uma isoforma encurtada, instável e rapidamente degradada da proteína SMN. Isso ocorre pois SMN2 difere em dois nucleotídeos, uma mudança de base CT no éxon 7 que afeta o *splicing* do gene e leva ao salto do éxon 7 na maioria dos mRNAs de SMN2. Assim, os transcritos de RNA mensageiro de SMN2 sem o éxon 7 codificam uma isoforma da proteína SMN truncada que rapidamente é degradada. Essa isoforma instável produzida através do SMN2 corresponde a cerca de 80-90% da proteína SMN codificada por esse gene.

O gene SMN1 é o determinante para a doença Atrofia Muscular Espinhal, que está caracterizada pela sua deleção e/ou mutação homozigótica do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) e a gravidade da doença está principalmente relacionada ao número de cópias de SMN2, já que a falha em SMN1 leva à diminuição dos níveis da proteína SMN estável e completa, que está sujeita apenas à produção limitada via SMN2 (Day *et al.* 2022). Existem casos raros em que a AME não é causada por mutações no SMN1, no entanto, por tratar-se de uma minoria (~4%), a AME de origem não 5q não será abordada nesta revisão (Verhaart *et al.*, 2017).

A degeneração progressiva dos neurônios motores inferiores é causada pela quantidade reduzida da proteína expressa onipresentemente, SMN, a qual é necessária, à nível celular, na montagem do spliceossomo e biogênese de

ribonucleoproteínas. A falta da proteína, portanto, afeta o equilíbrio interno do neurônio motor, impedindo a transmissão de sinais entre a medula espinhal e o músculo esquelético, resultando em diversos sintomas relacionados à hipotonia, fraqueza muscular e atrofia (Keinath; Prior DE; Prior TW, 2021).

Vale ainda ressaltar que os neurônios são células altamente especializadas e não podem se reproduzir através da divisão mitótica, sendo assim, todos os neurônios motores que um indivíduo pode ter ao longo da vida já estão presentes no momento do nascimento. A degeneração e consequente morte dos neurônios motores interrompe a comunicação entre o sistema nervoso e o músculo, a qual é incapaz de ser restaurada (INAME, 2020).

1.2 Tipos de Atrofia Muscular Espinhal

Mercuri *et al.* (2022) sustentam que, factualmente, a Atrofia Muscular Espinhal é dividida em três tipos principais com início pediátrico (tipo I, II e III) e dois tipos menos frequentes, o tipo 0, com início gestacional e tipo IV, com início na fase adulta e fenótipo mais brando. A classificação é baseada na idade de início de sintoma e maior marco motor atingido em pacientes sem tratamento.

A AME do tipo I é a mais frequente e corresponde a aproximadamente metade dos pacientes e seus portadores possuem 1, 2 ou 3 cópias de SMN2. Os bebês acometidos geralmente não expressam sintomas ao nascimento, mas subsequentemente, desenvolvem hipotonia, atraso nos marcos motores e dificuldades de alimentação. Nessa classificação, as crianças não sentam independentemente e todos os acometidos sofrem com problemas respiratórios, sendo a sobrevivência mediana livre de ventilação mecânica de 8 a 24 meses (Nicolau *et al.*, 2021).

Nessa perspectiva, Audic e Barnerias (2020), pontuaram que o curso grave do AME tipo I pode levar o paciente à morte antes dos 2 anos de idade. Além disso, de acordo com os autores, a AME do tipo I foi ainda subdividida em 3 outros grupos de acordo com o tempo de manifestações de sinais clínicos: IA, IB e IC. No tipo IA, os sinais clínicos se manifestam até os primeiros 15 dias de vida, apresentando comprometimento motor grave e dificuldade respiratória. O tipo IB manifesta-se até os 3 meses, implicando na ausência de controle da cabeça. Por fim, no IC, os sinais clínicos aparecem de 3 a 6 meses, com possível controle de cabeça.

Nicolau (2021) também esclarece que na AME tipo II, as crianças com 2, 3 ou 4 cópias de SMN2 apresentam sintomas entre 6 e 18 meses de idade e nunca chegam a andar. A maioria desses pacientes sobrevive até a idade adulta. A AME do tipo III inclui pacientes com 3, 4 ou 5 cópias de SMN2 que conseguem andar em algum momento (e por um período de tempo) durante a infância. Já o tipo IV, é a forma mais leve e menos comum de AME (pacientes com 4 ou 5 cópias de SMN2). O início se dá na idade adulta, após os 30 anos, o que pode ser utilizado para distingui-lo do tipo III. Por fim, a AME do tipo 0 é a forma mais grave da doença (portadores possuem apenas 1 cópia de SMN2). Os acometidos possuem os

movimentos já no período pré-natal severamente diminuídos. A expectativa de vida é de semanas após o nascimento.

1.3 Diagnóstico e desafios para pacientes com AME do tipo I

De acordo com o documento de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I e II de setembro de 2023, por ser uma doença genética, seu principal meio de diagnóstico é baseado em testes moleculares. O padrão-ouro para esse teste consiste em uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2. Visando o rastreamento, diagnóstico e tratamento precoce da doença, a Lei Federal nº 14.154, de 26 de maio de 2021 inclui a Atrofia Muscular Espinhal no rol mínimo de doenças rastreadas pelo teste do pezinho executado no Brasil e obrigatório em todo território nacional.

Visto a gravidade e variabilidade de sintomas, Mercuri *et al.* (2017) e o PCDT de 2023 referem-se a medidas não medicamentosas para o manejo respiratório, nutricional e ortopédico de pacientes. Além disso, sabe-se que a AME do tipo I está associada a gastos diretos significativos, tais como custos médicos e sociais substanciais (hospitalização, consultas médicas e de emergência, utilização de dispositivos de auxílio à locomoção, suporte respiratório e ventilação mecânica, entre outros). Adicionalmente, consideram-se os custos indiretos como a perda de produtividade (por parte do paciente e de seu cuidador), questões emocionais e físicas do cuidador e, por fim, o falecimento prematuro do paciente (McMillan *et al.*, 2022; Dangouloff *et al.*, 2021).

Os avanços na compreensão do processo patogênico e curso natural da doença têm permitido melhorias contínuas nos cuidados multidisciplinares, e é provável que o desenvolvimento de medicamentos tenha impacto nos padrões de assistência a esses pacientes (Farrar *et al.*, 2017). Sullivan *et al.* (2022) apontam que a disponibilidade de tratamentos na AME reduz despesas diretas e indiretas, no entanto, o custo das opções de tratamento em si carrega preocupações referentes ao benefício, as quais merecem ser melhor observadas.

1.4 Terapia gênica no contexto da AME do tipo I

De acordo com Nicolau *et al.* (2021), o principal avanço nos últimos anos no campo da Atrofia Muscular Espinhal consiste na introdução de três medicamentos modificadores da doença, nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque, os quais empregam a modulação do splicing de SMN ou terapia gênica.

Em relação à última, há mais de 50 anos o conceito de terapia gênica foi proposto, sendo que o primeiro tratamento deste gênero foi aprovado apenas em 2017 pelo FDA. Atualmente, esse tipo de terapia vem ganhando impulso no campo de pesquisa, uma vez que são acumulados sucessos iniciais promissores, além do aumento de exemplos de aprovações regulatórias. As terapias gênicas trazem uma possibilidade de eficácia duradoura e segura, as quais são investigadas com um otimismo cauteloso pelos pesquisadores (Anguela e High, 2019; Dunbar *et al.*, 2018).

Segundo Blair (2022), a única terapia gênica para AME até o momento, onasemnogeno abeparvoveque, é administrada por uma única infusão intravenosa e pode ser vista como vantajosa em comparação com os outros tratamentos disponíveis, os quais espera-se uma administração vitalícia para um benefício contínuo. É importante ressaltar que, apesar do interesse em terapias combinadas para AME, essas não são recomendadas pela falta de evidências clínicas de eficácia e segurança.

Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos com pais de bebês diagnosticados com a doença rara (n=18) mostrou que 72% são preferenciais ao tratamento com a terapia gênica devido à frequência de tratamento, modo de administração e melhorias clínicas observadas. Apesar dos benefícios com a utilização de terapias, estes não devem ser desassociados do fardo econômico decorrente da doença (Blair, 2022).

No Brasil, o medicamento é atualmente incorporado pela CONITEC sob condições especiais, atrelando o pagamento à performance do tratamento com o passar dos anos. Essa medida foi celebrada tanto pelo Ministério da Saúde, como também por membros da sociedade, pois oferece a perspectiva de uma vida mais digna para os bebês com essa doença (BRASIL, 2022a). Portanto, é crucial realizar um estudo minucioso sobre o onasemnogeno abeparvoveque, a fim de compreender a contribuição desse medicamento para a Atrofia Muscular Espinhal do tipo I no âmbito da saúde, abordando também os fatores relacionados ao seu elevado custo e estimando o impacto social e econômico resultante das estratégias implementadas para o acesso da população.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Realizar um estudo detalhado sobre o onasemnogeno abeparvoveque a fim de compreender a contribuição do medicamento para a Atrofia Muscular Espinhal do tipo I no campo da saúde, fatores relacionados ao seu risco-benefício positivo e seu alto valor, assim como estimar o impacto social e econômico gerado a partir de estratégias empregadas para o acesso à população.

2.2 Objetivos específicos

- Discorrer sobre a terapia gênica, onasemnogeno abeparvoveque, incluindo os aspectos inovadores que possibilitam seu mecanismo de ação;
- Analisar o benefício-risco do medicamento através dos dados de segurança e eficácia disponíveis;
- Discorrer sobre o alto custo da terapia gênica, os consequentes desafios para garantir o acesso aos pacientes e parâmetros mais recentes de custo-efetividade;

- Pormenorizar discussões sobre a obtenção do medicamento via Judicialização, Acordo Gerenciado (SUS) e ANS no Brasil;
- Reunir informações recentes e perspectivas futuras sobre a utilização do onasemnogeno abeparvoveque.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A presente revisão tem como metodologia a análise de artigos científicos, periódicos, notícias e documentos públicos disponibilizados por órgãos reguladores, transcritos nas línguas portuguesa ou inglesa e publicados entre os anos de 2014 a 2024. Para isso, foram utilizadas as bases de dados: Pubmed, *Web of Science*, SciELO, *Google Academic*, Cochrane, Lilacs, *Science Direct*, entre outras. A busca por documentos que fundamentam o desenvolvimento deste trabalho será realizada por meio de palavras e expressões-chaves intrínsecas à temática, sendo elas:

‘Atrofia Muscular Espinhal’, ‘Terapia Gênica’, ‘AME’, ‘AME tipo 1’, e ‘onasemnogeno abeparvoveque’, ‘avxs-101’, ‘terapia de reposição gênica’, ‘Zolgensma’, ‘SMN1’, ‘AAV9’, ‘CHOP-INTEND’, ‘custo-efetividade’ além de suas traduções para o inglês.

Como critério de inclusão, a pesquisa delimitou-se a obter informações de materiais científicos, livros, notícias e documentos públicos publicados entre os anos de 2014 a 2024, transcritos em português ou inglês e que tragam informações sobre a doença Atrofia Muscular Espinhal, características do medicamento onasemnogene abeparvoveque, seu processo de registro no Brasil e em outros países, estudos clínicos com o medicamento, termos de compromisso e outros acordos estabelecidos com autoridades regulatórias, análises farmacoeconômicas, dados de segurança, evidências de eficácia clínica e comparações entre os resultados de onasemnogene abeparvoveque e dos demais medicamentos para Atrofia Muscular Espinhal. Como critérios de exclusão, descartam-se publicações que não citam onasemnogeno abeparvoveque, que mencionem somente os medicamentos nusinersena e risdiplam e que contenham dados apenas de AME do tipo 0, 2, 3 e 4. Além disso, descarta-se publicações que dissertem sobre o mecanismo de ação de medicamentos que não sejam adenovírus associado, ou seja, que não utilizam vetor viral para introdução de material genético modificado no organismo humano. Para sistematização e análise de dados obtidos, realizou-se primariamente a leitura crítica dos estudos, que, quando atendidos os critérios de inclusão, foram exportados para o software Mendeley® para armazenamento e organização, avaliando-se, comparativamente, os diferentes dados obtidos.

4. DISCUSSÃO

A terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal do tipo I será o foco desta discussão. Dentre as motivações considera-se que o onasemnogeno abeparvoveque é a única terapia

gênica disponível atualmente para o tratamento da AME, alinhando-se às tendências de inovação que mais evoluíram nos últimos anos no mundo farmacêutico para doenças genéticas (Papaioannou, Owen e Yáñez-Muñoz, 2023).

Esta terapia gênica também é uma das mais caras do mundo e a mais cara do Brasil até o momento, o que desperta grande preocupação, tanto para órgãos públicos quanto para sociedade em geral. A necessidade de alternativas terapêuticas eficazes para uma doença tão debilitante e comovente como a AME, bem como a discussão sobre o custo-eficácia do tratamento, uma vez que o preço não pode ser desvinculado de seus efeitos para a saúde, são fatores que também contribuem para este interesse (Sullivan *et al.*, 2022; McMillan *et al.*, 2022; Dangouloff *et al.*, 2021).

Outrossim, a terapia gênica vem demonstrando resultados promissores em estudos clínicos, tornando-se uma candidata potencial para ser o tratamento preferencial para a doença em questão (Yang, Ruan e Chen, 2023; Al-Zaidy *et al.*, 2019).

Por fim, a escassez de publicações que reúnem informações mais concisas sobre o tratamento da AME do tipo I com a terapia gênica, destaca a necessidade de mais pesquisas e discussões sobre o tema. Desta forma, a discussão acerca do onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME do tipo I torna-se um foco oportuno, podendo contribuir positivamente com disseminação de informações.

4.1 Terapêuticas aprovadas para AME do tipo I

De acordo com Groen, Talbot e Gillingwater (2018), ao contrário de outras condições neurodegenerativas, a Atrofia Muscular Espinhal se destaca devido à sua causa bem definida e predominância da monogenicidade. Até o momento, além da abordagem multidisciplinar, o tratamento conta com três terapias aprovadas: nusinersena, para uso intratecal; risdiplam, para solução oral; onasemnogeno abeparvoveque, suspensão para infusão intravenosa. O nusinersena e risdiplam são medicamentos que se concentram no aumento de SMN2, enquanto onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica que fornece uma cópia totalmente funcional da fita de DNA complementar (cDNA), permitindo a codificação da proteína SMN a partir de SMN1 (Day *et al.*, 2022).

De acordo com Singh,R. e Singh,N. (2018), o nusinersena é um oligonucleotídeo antisenso capaz de modular o splicing do pré-mRNA de SMN2 a fim de aumentar a produção da proteína SMN, e, consequentemente, aumentando a produção de SMN funcional. Isso ocorre pois o oligonucleotídeo antisenso leva à inclusão do éxon 7 nos transcritos de mRNA do SMN2, silenciando assim o splicing do íntron 7 do mesmo gene (Lejman *et al.*, 2021; Lejman *et al.*, 2023).

O benefício e segurança a longo prazo e forma de administração intratecal, com frequência de 4 doses de ataque nos primeiros 2 meses e depois a cada 4 meses de forma vitalícia são conhecidas como uma barreira ao tratamento. Além disso, o preço (em torno de R\$300 mil por dose para o SUS e R\$400 mil no mercado

privado) são pontos importantes a serem levados em conta na escolha do medicamento (Claborn *et al.*, 2019; BRASIL, 2024).

O risdiplam é o primeiro medicamento oral para tratar AME. Trata-se de uma pequena molécula modificadora de splicing dirigido por SMN2 através de sua ligação ao transcrito SMN2, promovendo a inclusão do exon 7 e aumentando o nível de proteína SMN completa. O medicamento é capaz de penetrar na barreira hematoencefálica, aumentando os níveis de SMN no sistema nervoso central e órgãos periféricos. O preço do medicamento também deve ser considerado, uma vez que tem aplicação diária (em torno de R\$41 mil para o SUS e R\$42 mil para o mercado privado (Paik, 2022; BRASIL, 2024).

Como apontam Papaioannou, Owen e Yáñez-Muñoz (2023), a pesquisa e desenvolvimento de tratamentos para doenças no geral são caros e demorados, independente do número de pacientes. No caso de doenças raras, o desenvolvimento de tratamentos é questionado por muitas vezes não ser comercialmente viável, já que os pacientes se restringem de alguns milhares a um único paciente, a depender da doença. Entretanto, o sofrimento dessas pessoas e os elevados custos de saúde fazem com que valha a pena o estímulo à inovação pelas indústrias farmacêuticas e a intervenção dos governos com finalidade de facilitar o acesso.

Em relação à essa inovação, as terapias gênicas vêm ilustrando uma ampla aplicabilidade e demonstrando eficácia em contraste com a terapêutica convencional. Neste grupo de terapias encontra-se o medicamento para Atrofia Muscular Espinhal, onasemnogeno abeparvoveque (Papaioannou, Owen e Yáñez-Muñoz, 2023). O onasemnogeno abeparvoveque trata-se de uma terapia gênica in vivo baseada no vetor do sorotipo 9 do vírus adeno associado (conhecido como AAV9), recombinante e não replicante, contendo o gene SMN humano, controlado pelo acentuador do citomegalovírus (CMV)/promotor do híbrido da β -actina de galinha (BRASIL, 2021a).

O componente ativo da terapia gênica contém o gene SMN1 funcional, responsável pela codificação da proteína SMN humana completa, às células do neurônio motor de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal. Este gene é produzido por meio de um processo chamado co-transfecção, que é a introdução simultânea de dois ou mais materiais genéticos em uma célula. Neste caso, a co-transfecção ocorre em células embrionárias de rim humano (HEK293) com a utilização de três plasmídeos (BRASIL, 2021a):

Plasmídeo vetorial: Este plasmídeo contém o gene SMN1, que é o principal componente do onasemnogeno abeparvoveque.

Plasmídeo AAV: Este plasmídeo contém os genes do tipo selvagem AAV rep2 e cap9. Estes genes são essenciais para a produção do vetor viral AAV.

Plasmídeo auxiliar de adenovírus: Este plasmídeo é utilizado especificamente para a produção do vetor viral AAV (vírus adeno-associado), que é um componente crucial na entrega do gene SMN1 (BRASIL, 2021a).

Essa tecnologia foi a primeira terapia gênica a receber aprovação global para AME (em maio de 2019 pelo FDA, nos EUA). Ela é indicada para pacientes

pediátricos com menos de dois anos de idade que possuem mutações bialélicas no gene SMN1 (Hoy, 2019).

4.2 Terapia gênica com onasemnogeno abeparvoveque

4.2.1 Desenvolvimento e mecanismo de ação

Os vetores virais adeno associados (AAVs) envolvidos nesse tipo de tecnologia são vírus de DNA não envelopados e pertencentes à família *Parvoviridae*. É conhecido que o AAV9, utilizado na terapia gênica, foi isolado de células de fígado humano, um dos locais predominantes de transdução por AAVs. Esses vetores virais são incapazes de causar infecções em células sem a utilização de um vírus associado, o qual geralmente é herpesvírus, justificando a nomeação como adeno associado (Issa, 2023). Os vetores são basicamente invólucros proteicos que envolvem e protegem um pequeno genoma de DNA fita simples (Naso *et al.*, 2017).

A composição do onasemnogeno abeparvoveque é dada por um capsídeo de AAV 9, o qual carrega um genoma de AAV recombinante que codifica um cassete terapêutico o qual é flanqueado por repetições terminais invertidas de AAV2. A existência de uma dessas repetições terminais invertidas carrega uma deleção específica que permite a formação de uma configuração de genoma autocomplementar que facilita a expressão rápida do transgene. O promotor de β -actina de galinha híbrido e intensificador do citomegalovírus é responsável pela expressão constante e onipresente do transgene SMN no cassete terapêutico (McMillan *et al.*, 2022).

Para Wang, Tai e Gao (2019), ainda na conjectura dos AAVs, em geral eles possuem alta soroprevalência em humanos e em outros primatas, mas não se ligam a nenhuma doença. Análises epidemiológicas mostram que entre 40 e 80% da população humana é soropositiva para anticorpos contra AAV e muitos sorotipos de AAV são endêmicos.

De acordo com o conhecimento atual sobre os AAVs, a depender do sorotipo, sabe-se que podem ter tropismo específico para órgãos e tecidos diferenciados. O AAV 9 demonstra alcançar a transdução celular com maior eficiência se comparado a outros AAVs. É documentado o tropismo deste sorotipo em diferentes tecidos, incluindo o sistema nervoso central, fígado, cardiomiócitos, músculo esquelético. Sabe-se que AAV 9 possui preferência pela ligação celular primária através da galactose devido às características das sequências de aminoácidos em seu capsídeo. Essa ligação pode conferir ao AAV 9 a capacidade única de cruzar a barreira hematoencefálica e transduzir neurônios, característica importante no desenvolvimento farmacêutico e intervenção no estado da doença (Issa, 2023; Naso *et al.*, 2017).

A partir do conhecimento acerca do maquinário celular, é compreendido que após a sua administração via intravenosa, o onasemnogeno abeparvoveque é amplamente distribuído no sistema nervoso central e tecidos periféricos. Por sua vez, o AAV 9, modificado para conter o cDNA do gene humano, concede a entrega

de uma cópia funcional do gene SMN1. A capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica, como mencionado, proporciona que os efeitos esperados com a terapia gênica sejam atingidos (Chand *et al.*, 2021).

4.2.2 Aspectos de segurança do onasemnogeno abeparvoveque

De acordo com a Bula do Profissional de Saúde (Zolgensma, 2024) a dose de onasemnogeno abeparvoveque recomendada é de $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg de peso corporal (gv/kg). Sua administração é feita em uma única vez, através da infusão intravenosa em estabelecimento de saúde. Monitoramentos laboratoriais como teste de anticorpos AAV 9, teste de funções hepáticas, dosagem de creatinina, hemograma completo e dosagem de troponina I são exigidos antes e após a infusão a fim de mapear a ocorrência de eventos adversos comuns e graves.

Em relação ao teste de anticorpos, Chu e Ng (2021) afirmam que o paciente pode desenvolver imunidade humoral-anti capsídeo pré-existente devido à exposição natural a outros sorotipos de AAV selvagens, o que pode levar à produção de anticorpos neutralizantes que reagem ao capsídeo do AAV9. Dessa forma, pacientes com maior soroprevalência de anticorpos anti-AAV podem não ser candidatos ideais à esta terapia, devido a imunogenicidade.

Sabe-se que de 196 bebês triados em estudos clínicos, apenas 5,6% deles foram excluídos dos estudos devido aos títulos de anticorpos. Essa baixa porcentagem indica que a maioria dos lactentes podem receber onasemnogeno abeparvoveque. As mães biológicas dos bebês também foram testadas e a amamentação com leite materno, outra potencial fonte de anticorpos anti-AAV 9, que foi apontada como insignificante, já que os anticorpos IgA encontrados no leite praticamente não chegam à circulação do bebê (Day *et al.*, 2021a).

Day *et al.* (2021b) compilou as informações de segurança do onasemnogeno abeparvoveque a partir dos estudos clínicos e acompanhamentos a longo prazo, totalizando dados de 102 pacientes. Além disso, relatórios pós-comercialização (n = 665) até a data de 12 de novembro de 2020 foram analisados. Dos 102 pacientes, 101 deles apresentaram ao menos um TEAE (evento adverso emergente do tratamento), sendo que 58 (56,9%) foram considerados diretamente relacionados ao tratamento. Ademais, 50 destes pacientes (49%) apresentaram, um evento adverso grave (EAG), sendo 11 deles (10,8%) considerados como relacionados ao tratamento. A Tabela 1 apresenta reações adversas ao medicamento após tratamento intravenoso (considera-se 99 pacientes nessa análise pois observou-se apenas os pacientes que receberam a dose terapêutica).

Tabela 1 - Resumo tabulado das reações adversas ao medicamento

Reações Adversas ao Medicamento	Frequência % (N=99)	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Trombocitopenia ^{a)}	6,1	Comum
Distúrbios gastrintestinais		
Vômito	8,1	Comum
Distúrbios gerais e condições relacionadas à administração		
Pirexia	5,1	Comum
Investigações		
Elevação de transaminases ^{b)}	13,1	Muito comum
Elevação de aspartato aminotransferase	20,2	Muito comum
Elevação de alanina aminotransferase	16,2	Comum
Aumento de gama-glutamilttransferase	5,1	Comum
Troponina aumentada ^{c)}	5,1	Comum

^{a)} A trombocitopenia inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.
^{b)} Elevação de Transaminases incluem transaminases aumentadas e hipertransaminasemia.
^{c)} O aumento da troponina inclui aumento da troponina e aumento da troponina T.

Adaptação própria a partir de: Zolgensma [Bula do Profissional de Saúde], 2024.

Ainda de acordo com Day *et al.* (2021b), os dados pós-comercialização identificaram 665 relatos de casos com um total de 2.407 eventos adversos, sendo 730 desses notificados como graves. Os eventos mais comum notificados foram: pirexia, vômitos, aumento da AST e ALT, enzimas hepáticas aumentadas, baixa contagem de plaquetas, resultados de testes de função hepática aumentados e trombocitopenia, indo ao encontro dos dados já relatados em estudos clínicos. Além disso, foram notificadas 2 mortes, identificadas como provavelmente não relacionadas ao tratamento com a terapia gênica, mas sim por complicações inerentes à própria doença.

Foram estabelecidas estratégias para mitigação de riscos potenciais e conhecidos. A tabela abaixo conta com informações sobre a mitigação de riscos que se relacionam com reações adversas ao medicamento mensuradas em bula.

Tabela 2 - Estratégias de Mitigação de Riscos

Risco	Estratégia de Mitigação de Risco
Hepatotoxicidade	<p>Antes e depois da administração de onasemnogene abeparvoveque, é necessário que os pacientes façam exames de função hepática. Se os níveis de ALT/AST/bilirrubina total ultrapassarem o dobro do limite superior normal (LSN), a dose não deve ser aplicada, exceto se a alta bilirrubina estiver ligada à icterícia neonatal.</p> <p>A prednisolona deve ser administrada aos pacientes 24 horas antes da infusão de onasemnogene abeparvoveque e o tratamento deve continuar após a infusão. Outros corticosteróides via intravenosa podem ser utilizados se não tolerado.</p> <p>Se houver necessidade ou se as aminotransferases aumentarem, pode ser útil uma consulta preventiva com um gastroenterologista/hepatologista pediátrico antes da dosagem. Por último, se possível, deve-se evitar medicamentos que possam ser hepatotóxicos, a fim de evitar lesões hepáticas.</p>
Trombocitopenia	<p>Em relação à trombocitopenia, recomenda-se a contagem de plaquetas pré e pós infusão, até que os valores estejam normais. Observou-se que, no geral, a trombocitopenia foi transitória e sem sequelas clínicas.</p>
Eventos Cardíacos	<p>Deve-se medir a troponina I e continuar a monitorá-la por um mínimo de 3 meses após a infusão de onasemnogene abeparvoveque, ou até que os níveis voltem ao intervalo normal de referência para pacientes com AME. Se houver um aumento nos níveis de troponina, o paciente deve ser examinado para detectar quaisquer sinais ou sintomas de problemas cardíacos, e se necessário, deve-se considerar o acompanhamento com um cardiologista pediátrico.</p>

Adaptação própria a partir de: Day *et al.* (2021b)

De acordo com McMillan *et al.* (2022), os riscos relacionados à hepatotoxicidade, os quais representam maior frequência documentada, são decorrentes do hepatotropismo do sorotipo AAV9. Chand *et al.* (2021) afirmam que o mecanismo de dano hepático relacionado ao onasemnogene abeparvoveque não é totalmente conhecido, entretanto, como o fígado está entre os tecidos mais transduzidos por AAV9, associa-se a captação hepatocelular e ativação das células T aos efeitos hepáticos.

Observou-se que todos os eventos adversos associados ao aumento das concentrações séricas de aminotransferases foram totalmente sanados com a utilização de prednisolona em estudos clínicos. Até então, o corticosteróide é recomendado no tratamento padrão com o onasemnogene abeparvoveque. Portanto, o risco de hepatotoxicidade associada à terapia gênica é conhecido e os profissionais têm capacidade de mitigar o risco através de monitorização contínua e intervenção adequada, como demonstrado com a prednisolona (Chand *et al.*, 2021).

Day *et al.* (2021b) observaram perdas transitórias na contagem de plaquetas após a infusão. Dois pacientes em ensaios clínicos apresentaram trombocitopenia, mas sem sangramentos significativos. Foram relatados 134 eventos de trombocitopenia pós-comercialização, com 19 casos indicando um evento de sangramento e quatro incluindo microangiopatia trombótica. O mecanismo da trombocitopenia relacionada ao onasemnogene abeparvoveque é desconhecido.

Além disso, 16,7% dos pacientes de ensaios clínicos tiveram um evento adverso cardíaco, geralmente taquicardia ou bradicardia transitória. Alguns pacientes apresentaram elevação de troponina I, mas a maioria foi assintomática.

Dessa forma, constata-se que embora a administração de onasemnogeno abeparvoveque possa apresentar riscos significativos se não forem identificados e tratados a tempo, a maioria desses riscos podem ser controlados por meio de cuidados padronizados, e, por vezes, podem exigir intervenção médica complementar (Day *et al.*, 2021b).

4.2.3 Comprovação de eficácia do onasemnogeno abeparvoveque

4.2.3.1 Escala CHOP-INTEND

Para a identificação e avaliação de eficácia do tratamento com o onasemnogeno abeparvoveque e outros medicamentos para AME, utiliza-se a escala funcional internacionalmente validada CHOP-INTEND (Teste infantil de doenças neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia).

Conforme Pierzchlewicz *et al.* (2021), a escala do teste contém 16 itens que abordam movimentos espontâneos, aperto com as mãos, estabilização da cabeça, flexão e extensão dos membros. Cada item é avaliado de 0 a 4 pontos da escala, sendo a pontuação máxima 64. Essa escala é a mais popular mundialmente para avaliação de pacientes com AME, e portanto, é padronizada para a prática clínica diária e ensaios clínicos em AME do tipo I.

4.2.3.2 Dados de história natural e bebês saudáveis

Apesar de limitados, os dados de história natural da AME utilizando CHOP-INTEND ajudam a entender o prognóstico da doença e serviram como base para estudos relacionados ao advento de novas terapias. Mercuri *et al.*, (2020) apresentaram uma revisão de dados históricos longitudinais de três estudos para bebês de até sete meses. A coorte cumulativa contou com 38 bebês com AME do tipo I dos chamados grupos NeuroNEXT, PNCR e grupo italiano.

Foi possível constatar a presença de um declínio acentuado de pontos na escala CHOP-INTEND nos primeiros meses de vida para todos os 38 bebês. Dos pacientes analisados com pontuação abaixo de 25 pontos, 30 de 31 deles possuíam duas cópias de SMN2 e um possuía três cópias, associando o menor número de cópias de SMN2 à gravidade da doença. Os pacientes de início neonatal (n=8) apresentaram um declínio rápido na pontuação, com média de 1,71 pontos/mês. Já para os pacientes com três cópias de SMN2, demonstraram uma taxa de declínio mais morosa, com média de 0,03 pontos/mês.

A análise cumulativa dos dados dos 38 bebês confirma que, nunca houve uma melhoria sustentada no CHOP-INTEND para crianças que não receberam nenhuma terapia para AME, independente da idade e pontuação inicial. Apenas três crianças apresentaram pontuação acima de 40 (por um curto período). Esta

observação apoia a opinião recente de que uma pontuação CHOP-INTEND de aproximadamente 40 pontos é muito incomum em crianças com AME do tipo I.

Além da revisão apresentada por Mercuri *et al.* (2020), a publicação de Al-Zaidy *et al.* (2019) traz à luz a comparação da pontuação CHOP-INTEND e desfecho livre de eventos entre 12 bebês que receberam aplicação do onasemnogeno abeparvoveque em sua dose terapêutica (estudo START), denominados de grupo AVXS-101, e dados do NeuroNEXT (NN101), os quais incluíram 16 bebês da coorte de história natural e 27 bebês saudáveis. Os bebês saudáveis eram voluntários geneticamente confirmados e irmãos de bebês com AME. Para embasar a comparação, vale-se saber que os bebês da coorte tratada, bebês da coorte histórica e bebês saudáveis tinham idades semelhantes na dosagem da medicação ou primeira visita do estudo (3,4 meses, 4 meses e 3,4 meses, respectivamente).

Tabela 3 - Dados CHOP - INTEND das coortes AVXS-101 e NN101

	AVXS-101 (n=12)	NN101 - coorte de história natural AME tipo I (n=16)	NN 101 - coorte saudável (n=27)
Pontuação CHOP-INTEND inicial média (DP)	28,2 (12,3)	20,3 (7,3)	51,1 (8,9)
Máximo e mínimo CHOP-INTEND	12,0 - 50,0	10,0 - 33,0	32,0 - 62,0

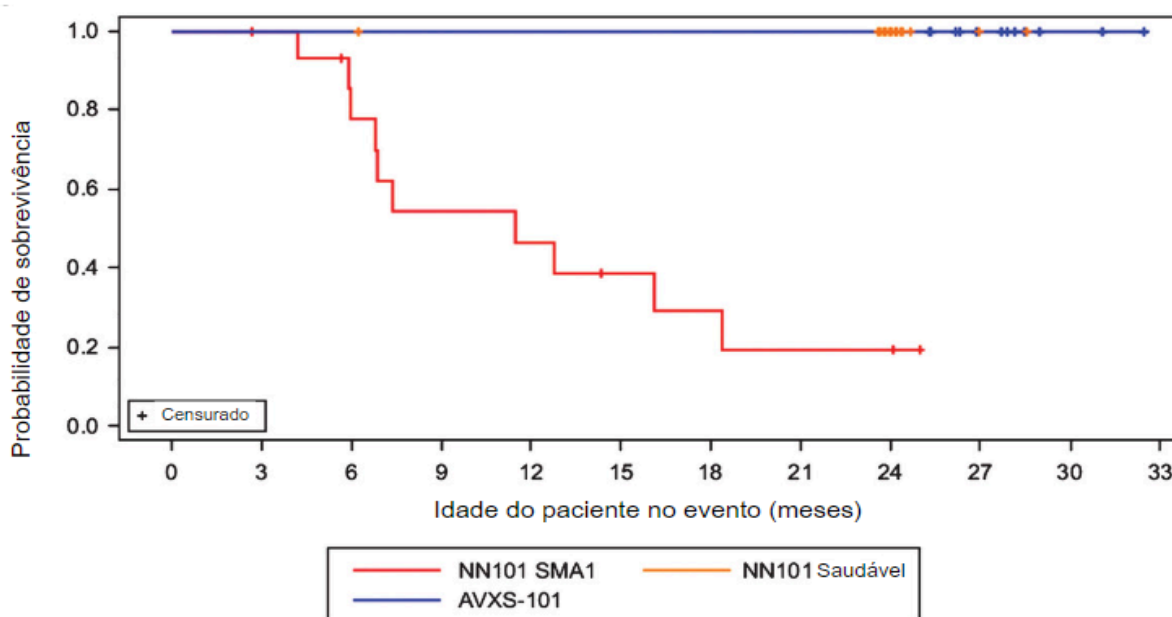
Adaptação própria a partir de: Al-Zaidy *et al.* (2019)

Além dos dados CHOP-INTEND pertencentes à tabela, é reportado que a pontuação média para a coorte de história natural foi de 20,3 (no início do estudo) para 5,3 aos 24 meses, em contraste com os 28,8 e 56,5 aos 24 meses para bebês tratados. Não é apresentada a pontuação final de bebês saudáveis (Al-Zaidy *et al.*, 2019)

Conforme Al-Zaidy *et al.* (2019), observa-se também que os bebês saudáveis mantiveram a probabilidade de sobrevivência semelhante à coorte tratada, não sendo relatado nenhum evento de traqueostomia ou morte (Figura 1). Embora os marcos motores não tenham sido formalmente avaliados no estudo NN 101, os escores do CHOP-INTEND em bebês com AME não tratada sugeriram que eles não atingiram nenhum marco motor.

Por outro lado, relatou-se que aparentemente a utilização da medicação interrompeu o declínio da função motora e permitiu um aumento de pontos semelhante ao observado na coorte de bebês saudáveis NN 101. Deve-se considerar que os bebês no estudo AVXS-101 eram sintomáticos no momento da inscrição, portanto, já havia ocorrido algum grau de perda irreversível de neurônios motores que poderia potencialmente impactar a função motora, dessa forma, os bebês com AME do tipo I tratados não se desenvolveram tão rapidamente quanto a coorte de bebês saudáveis em termos de realização de marcos motores e função motora (Al-Zaidy *et al.*, 2019).

Figura 1: Análise de probabilidade de sobrevivência - desfecho de sobrevivência composto (morte ou ventilação permanente)



Bebês com SMA1 tratados com onasemnogeno abeparvoveque (linha azul, n = 12), bebês NN 101 com AME do tipo I (linha vermelha, n = 16), coortes de bebês saudáveis NN 101 (linha laranja, n = 27). O desfecho composto do estudo NN 101 foi morte ou traqueostomia, enquanto o desfecho composto do estudo AVXS-101 foi morte ou ≥ 16 horas de ventilação por dia por > 2 semanas consecutivas. Adaptação própria a partir de: Al-Zaidy *et al.* (2019).

4.2.3.3 Estudos clínicos com onasemnogeno abeparvoveque

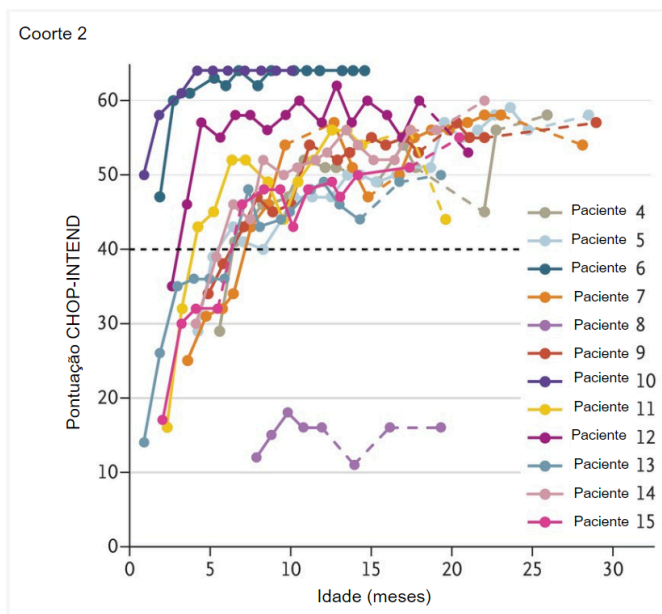
A caracterização de eficácia clínica para o onasemnogeno abeparvoveque via infusão intravenosa foi pautada em quatro estudos clínicos principais cujos dados estão publicados (START, STRIVE-US, STRIVE-EU e SPRINT) e que levaram como base comparativa a coorte histórica acima apresentada. Conforme Mendell *et al.* (2017), o primeiro estudo, START, contou com 16 pacientes triados (sendo que um foi excluído devido aos títulos de anticorpos anti-AAV 9 elevados). Três pacientes receberam uma dose única baixa ($6,7 \times 10^{13}$ vg/kg) e 12 uma dose mais alta ($2,0 \times 10^{14}$ vg/kg), a qual será o foco da discussão, uma vez que foi reapresentada retrospectivamente como a posologia aprovada.

Observa-se que ao fim do estudo (2 anos de duração), todos os pacientes estavam vivos e livres de ventilação permanente com 20 meses de idade, enquanto a taxa de pacientes que sobreviveram sem ventilação permanente na coorte histórica com essa idade era de apenas 8% (Mendell *et al.*, 2017).

Em relação aos marcos motores, nos pacientes que receberam altas doses da terapia gênica foi observado um avanço rápido na escala CHOP-INTEND chegando a mais de 15 pontos em 3 meses de aplicação. Onze desses pacientes sentaram sem ajuda, 9 deles rolaram, 11 se alimentavam por via oral e conseguiram falar e 2 deles caminharam de forma independente. Vale lembrar que pacientes de história natural com Atrofia Muscular Espinhal tipo I raramente atingem 40 pontos na

escala CHOP-INTEND e que essa pontuação diminui gradualmente ao longo do tempo. Assim, a manutenção de escores acima de 40 pontos é clinicamente significativa no tratamento da doença. Ademais, observa-se que dois pacientes atingiram a pontuação máxima da escala CHOP-INTEND (Mendell *et al.*, 2017).

Figura 2: Função Motora após Terapia Gênica - Estudo START



São mostradas as alterações na pontuação da função motora na escala CHOP INTEND entre os 12 pacientes da coorte 2 que receberam a terapia gênica. A linha tracejada horizontal indica a pontuação 40 na escala CHOP-INTEND. As linhas tracejadas nas curvas individuais dos pacientes indicam uma avaliação perdida ou uma avaliação parcial devido a doença, falta de cooperação ou fadiga do paciente; tais dados não foram incluídos nas análises.

Adaptação própria a partir de: Mendell *et al.* (2017).

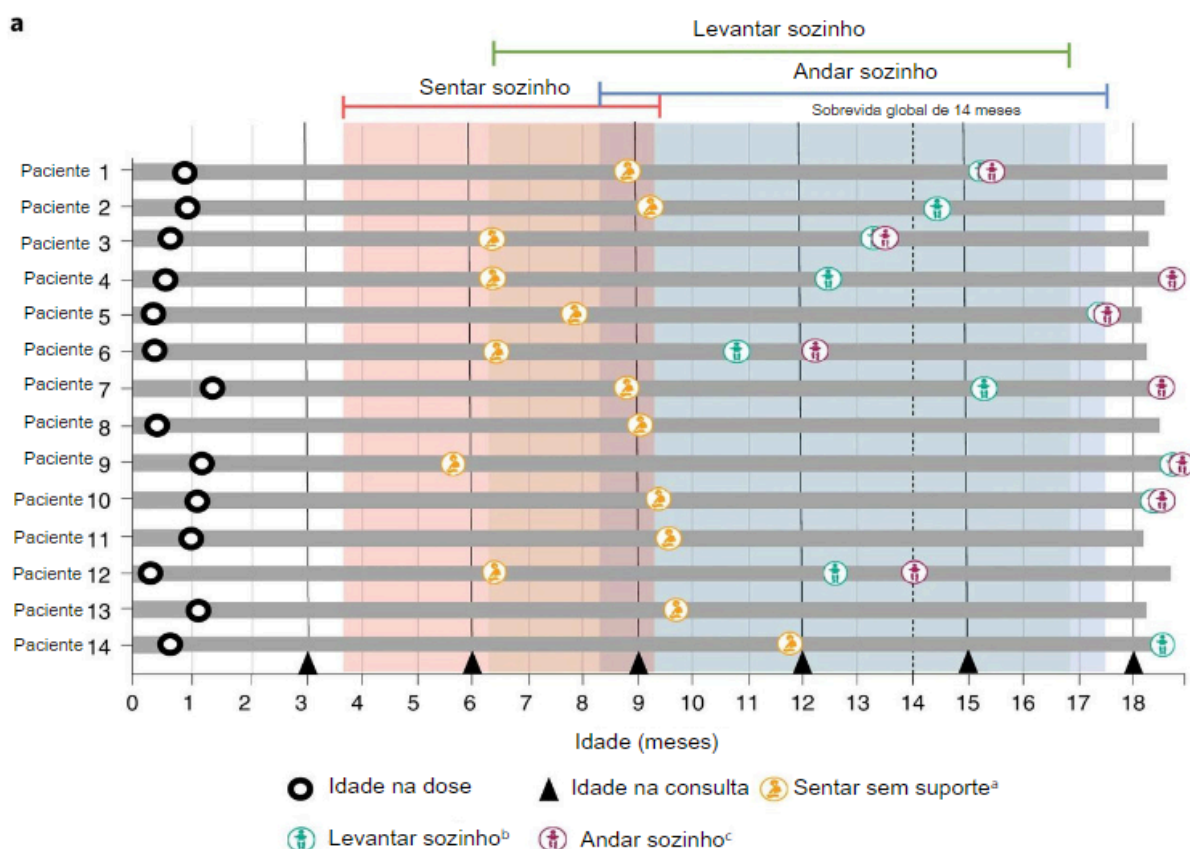
Os estudos multicêntricos STR1VE-US e STR1VE-EU, avaliaram a eficácia da dose terapêutica do onasemnogênio abeparvoveque em pacientes com AME do tipo I. Ambos os estudos destacaram a importância do tratamento precoce e demonstraram respostas clinicamente significativas em comparação aos dados históricos. No STR1VE-US, 22 pacientes foram tratados e monitorados até os 18 meses de idade. No STR1VE-EU, 32 dos 41 pacientes triados completaram o estudo, com 14 alcançando o desfecho primário de sentar-se independentemente e 32 sobrevivendo sem suporte permanente aos 14 meses (Day *et al.*, 2021c; Mercuri *et al.*, 2021).

Por fim, Strauss *et al.* (2022a) descrevem o primeiro estudo de fase III multicêntrico com o onasemnogênio abeparvoveque e focado no tratamento precoce, o SPR1NT. Ele contou com duas coortes e 29 participantes (14 crianças com até duas cópias de SMN2 e 15 crianças com três cópias de SMN2). A eficácia no estudo foi comparada com dados de histórico natural provenientes das Pesquisas Clínicas Neuromusculares Pediátricas (PNCR), que envolveram bebês com Atrofia Muscular Espinhal (AME) que possuíam duas ou três cópias do gene SMN2.

Os estudos com a primeira coorte (crianças com até duas cópias de SMN2) concluem que os 14 lactentes inscritos sentaram-se de forma independente por ≥ 30 segundos em qualquer visita até os 18 meses, todos sobreviveram sem ventilação permanente aos 14 meses (frente à uma expectativa de sobrevivência menor que 40% para a corte história no mesmo período).

Foi observado que, para a maioria dos bebês, o período de alcance dos marcos motores foi consistente com o período observado em bebês saudáveis, conforme indicado na parte superior da Figura 3. O estudo também concluiu que 13 pacientes mantiveram o peso corporal até os 18 meses e nenhuma criança usou suporte nutricional ou respiratório. Assim, os resultados sugerem que o onasemnogeno abeparvoveque foi eficaz e bem tolerado para crianças que se espera que desenvolvam AME do tipo I, destacando a importância do rastreio neonatal (Strauss *et al.*, 2022a).

Figura 3: Marcos de desenvolvimento motor - Estudo SPR1NT

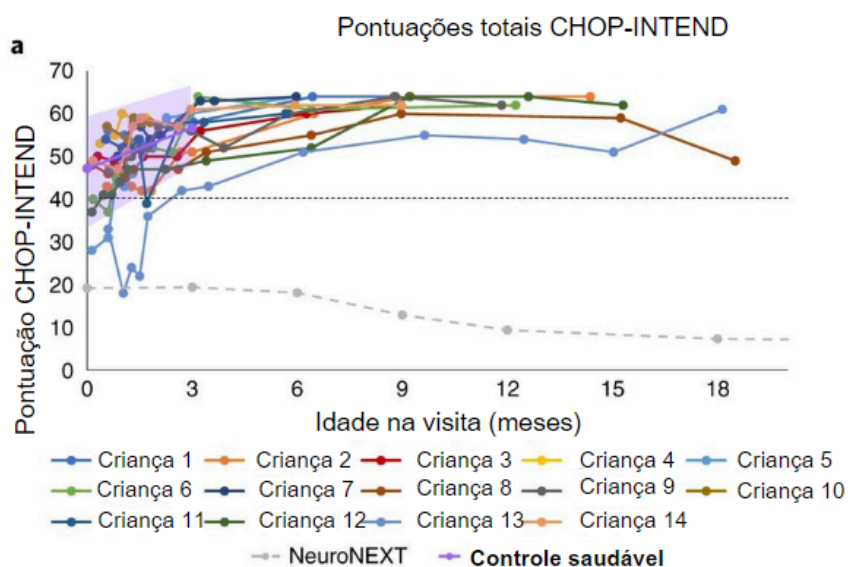


Temporalidade dos marcos motores alcançados pelos pacientes, em contraste com o tempo esperado para um bebê saudável, indicado pelas demarcações acima do gráfico (linhas vermelha, verde e azul) Adaptação própria a partir de: Strauss *et al.* (2022).

Também constatou-se que houve um aumento rápido das pontuações CHOP-INTEND nos primeiros três meses após a infusão. Todas as 14 crianças da primeira coorte alcançaram pontuação CHOP-INTEND de pelo menos 58 aos 18 meses. Além disso, todas elas alcançaram o desfecho primário, podendo sentar-se independentemente por ao menos 30 segundos em qualquer consulta até os 18

meses. Doze crianças sentaram-se independentemente e mantiveram o marco motor aos 18 meses e outras duas crianças não puderam ser avaliadas (Strauss *et al.*, 2022a).

Figura 4: Função motora do paciente avaliada pelo CHOP-INTEND - Estudo SPR1NT



A linha reta tracejada representa um escore CHOP INTEND de 40, que é um escore que pacientes não tratados com AME tipo I raramente alcançam na história natural da doença. O sombreado representa os valores CHOP INTEND obtidos de bebês controle normais e saudáveis no estudo NeuroNEXT com os valores médios apresentados como uma linha roxa sólida. A linha cinza tracejada representa a alteração média na pontuação CHOP-INTEND observada no estudo NeuroNEXT de crianças com AME tipo 1 que não receberam tratamentos modificadores da doença.

Adaptação própria a partir de: Strauss *et al.* (2022).

Ademais, os estudos com a segunda coorte (crianças com três cópias de SMN2) reforçam a eficácia do produto, uma vez que todos os 15 lactentes inscritos ficaram de pé de forma independente antes dos 24 meses (14 dentro da janela normal de desenvolvimento), e 14 andaram de forma independente, todos sobreviveram sem ventilação permanente aos 14 meses dez (67%) mantiveram o peso corporal sem suporte alimentar até os 24 meses. Novamente, nenhuma criança necessitou de suporte nutricional ou respiratório, corroborando novamente com o perfil risco-positivo para o uso na doença (Strauss *et al.* (2022b).

4.2.3.4 Comparativos de eficácia entre onasemnogeno abeparvoveque e outras terapias

Um estudo comparativo publicado por Dabbous *et al.* (2019) estima os efeitos do onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena no tratamento da AME do tipo I em crianças sintomáticas, com base em dados dos estudos clínicos (START e ENDEAR). Entre os achados da análise, observou-se que 100% dos pacientes de

onasemnogeno abeparvoveque estavam vivos na última visita do estudo (com 24 meses), frente a 84% de pacientes vivos utilizando nusinersena (última visita com 6, 10 ou 13 meses).

Em relação à sobrevida livre de eventos, nenhuma morte e necessidade de ventilação assistida permanente foi registrada com o uso de onasemnogeno abeparvoveque, frente a um registro de 61% para o nusinersena. Todos os pacientes do ensaio com onasemnogeno abeparvoveque alcançaram uma resposta CHOP-INTEND, enquanto apenas 71% dos pacientes alcançaram. Além disso, em relação aos marcos motores, 92% dos pacientes de onasemnogeno abeparvoveque alcançaram o controle da cabeça, 75% puderam rolar, 92% conseguiram sentar-se sem ajuda durante $\geq 5s$ e 75% $\geq 30s$ durante na última visita, frente a 22% de controle da cabeça, 10% que puderam rolar e 8% que conseguiram sentar-se sem ajuda com nusinersena (Dabbous *et al.*, 2019).

Percebe-se que ambas as terapias demonstram melhorias significativas na sobrevivência, função motora e marcos motores, entretanto, os resultados apontam maiores benefícios associados ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. Interpretações estatísticas estimam que para cada 2,6 pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque em vez de nusinersena, mais uma morte ou a necessidade de uso de ventilação assistida permanente pode ser evitada, e a probabilidade de prevenir a morte ou a necessidade de uso de ventilação assistida permanente foi 60% maior para onasemnogeno abeparvoveque em comparação com nusinersena (Dabbous *et al.*, 2019).

Esses dados corroboram com a análise de Bischof *et al.* (2021) em relação ao desfecho positivo de onasemnogeno abeparvoveque em comparação ao nusinersena quanto a sobrevida livre de eventos, sobrevida global e marcos motores.

Por fim, a publicação de Ribeiro *et al.* (2022) trouxe uma tentativa de comparação indireta entre os estudos de risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque para AME do tipo I. As análises não forneceram evidências suficientemente viáveis para a interpretação da comparação entre os dois tratamentos. Ambas as publicações comparativas ressaltam a necessidade de comparações diretas e análises de mundo real.

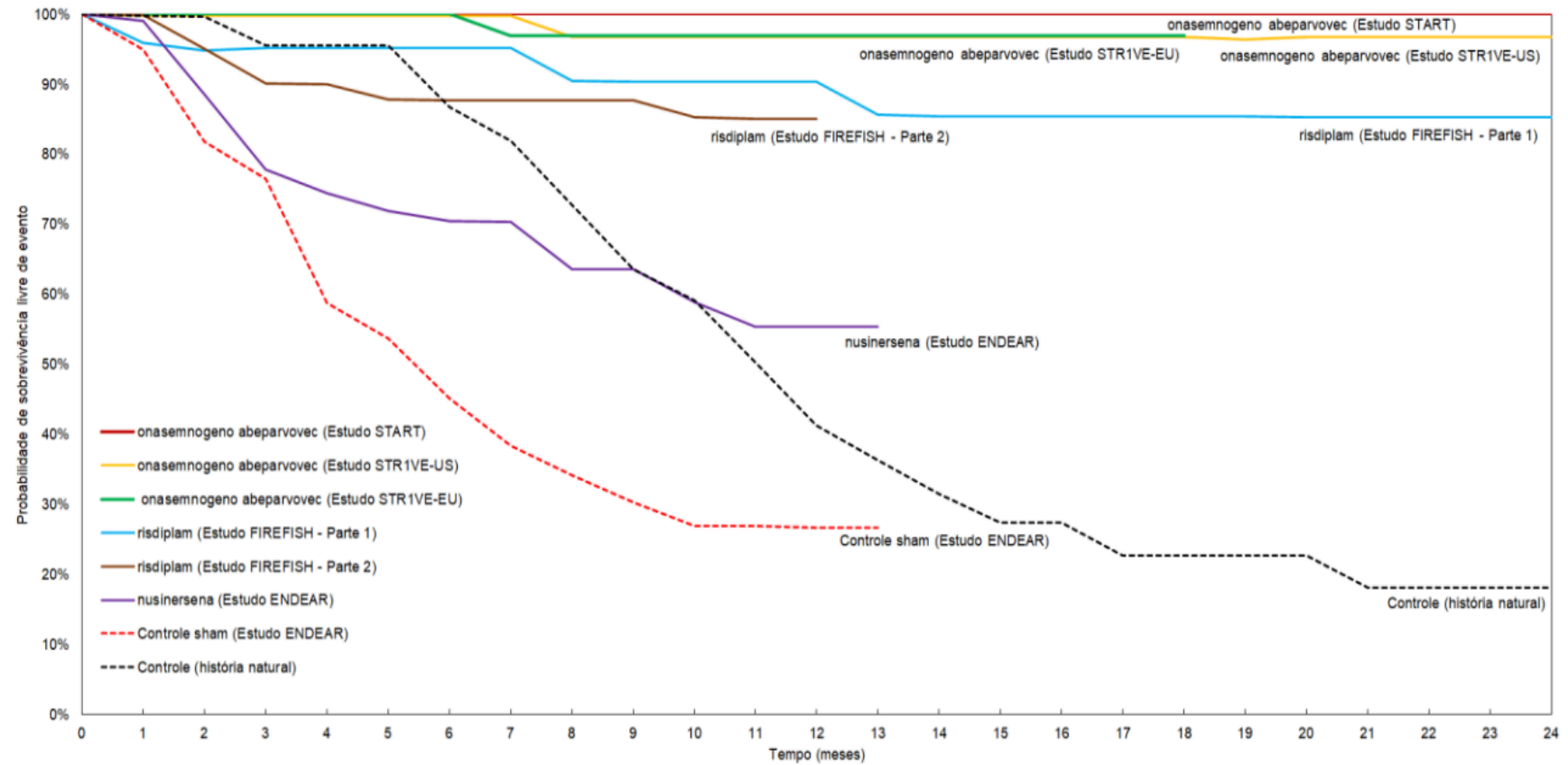
No Brasil, o Relatório de recomendação do medicamento onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (2022) considerou os estudos comparativos apenas como fonte complementar de informação, tendo o maior foco de análise nos resultados dos estudos clínicos apresentados. Dados de sobrevida livre de eventos (morte ou ventilação permanente) foram agregados para as três terapias disponíveis e as curvas abaixo foram apresentadas (Figura 5).

A meta-análise dos dados obtidos nos estudos de onasemnogeno abeparvoveque, START, STRIVE-US e STRIVE-EU, resultou em uma sobrevida livre em 12 e 18 meses de 95,3%. Para fins de comparação, no desfecho de sobrevida livre de evento, em aproximadamente 12 meses, observou-se a taxa de 90,5% para pacientes tratados com risdiplam (parte 1). Em pacientes tratados com nusinersena foi observada a sobrevida livre de eventos de 61,3% . Além disso,

31,7% em pacientes tratados com injeções *sham* (placebo) e 26% em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico para AME do tipo I.

Dessa forma, apesar da limitação de dados de ensaios clínicos e de evidências da eficácia, considera-se a utilização de onasemnogeno abeparveque uma opção de tratamento valiosa para pacientes com AME, apresentando melhora significativa na função motora e alcance de marcos motores. Além do mais, sua forma e frequência única de administração são apontadas como uma vantagem, já que reduz o uso de recursos médicos, quando comparado com outros medicamentos de tratamento prolongado, como nusinersena, uma solução injetável de administração intratecal (Yang, Ruan e Chen, 2023; Al-Zaidy *et al.*, 2019).

Figura 5: Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I



Fonte: Brasil, 2022

4.2.4 Aspectos econômicos e acesso ao medicamento no Brasil

4.2.4.1 O alto custo da terapia gênica

Wong *et al.* (2023) assegura que do ponto de vista das empresas farmacêuticas, a cobrança de preços elevados para terapias gênicas é justificada pelo potencial benefício clínico que oferecem, bem como pelos custos, riscos e incertezas associados ao seu desenvolvimento. Em geral, desenvolver e aplicar um novo medicamento pode levar décadas e custar bilhões de dólares. Grande parte desse investimento e tempo são direcionados aos ensaios clínicos, mesmo quando esses que requerem menos pacientes que o habitual.

No Brasil, para que os os novos medicamentos sejam disponibilizados no mercado, é necessário que sejam autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e que o preço máximo seja aprovado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Em dezembro de 2020, a CMED divulgou o preço máximo de comercialização de R\$2.878.906,14 (um preço 77% inferior ao pretendido pela fabricante) para cada apresentação do medicamento (BRASIL, 2020). O Brasil não foi o primeiro país a recomendar a redução do preço do onasemnogeno abeparvoveque. Autoridades de diversos países como Canadá, França, Alemanha e Inglaterra recomendaram uma redução nos preços de 50 a 90% do valor solicitado.

Após um primeiro recurso de reajuste de preço negado, a fabricante declarou que o preço proposto pela CMED era comercialmente inviável, considerando a pesquisa e desenvolvimento, produção, logística e distribuição de custos. Dessa forma, a fabricante optou por não comercializar a terapia gênica no Brasil, enquanto um recurso subsequente estava em avaliação pela CMED. Durante esse tempo, famílias de pacientes recorreram à Justiça para obter acesso imediato ao medicamento já registrado, o qual era adquirido internacionalmente (Ivama-Brummell *et al.*, 2022).

O segundo recurso movido pela fabricante foi acolhido pela CMED no início de 2022, reajustando o valor do medicamento para R\$6,5 milhões. No entanto, permanecia-se a barreira de acesso ao medicamento, uma vez que era muito caro para a população, não estava disponível no SUS e nem na ANS (Agência Nacional de Saúde Suplementar), a qual é responsável por disponibilizar terapias na lista de coberturas obrigatórias em planos de saúde.

4.2.4.2 Obtenção do medicamento por via judicial

Segundo Ivama-Brummell *et al.* (2022), a saúde no Brasil é um direito garantido pela Constituição. Quando o acesso à saúde é negado, os cidadãos podem recorrer ao Tribunal de Justiça contra o Estado, na chamada Judicialização. Contudo, essas ações judiciais podem agravar desigualdades, pois exigem a

realocação de recursos para gastos não previstos em um orçamento já restrito, apresentando um dilema ético para o financiador, neste caso, o Estado.

Organizações de defesa dos pacientes e escritórios de advocacia, frequentemente apoiadas por indústrias farmacêuticas, auxiliam as famílias no processo judicial para garantir a cobertura do governo para um tratamento, especialmente quando se trata de um medicamento de alto custo como o onasemnogeno abeparvoveque. No caso de doenças raras e debilitantes, como a AME do tipo I, observou-se que os juízes costumam decidir a favor dos pacientes e de suas famílias (Ivama-Brummell *et al.*, 2022).

Em outubro de 2021, sabe-se que o Ministério da Saúde foi obrigado por decisões judiciais a custear o tratamento de 46 pacientes com a terapia gênica, totalizando um gasto de 79 milhões de dólares. O preço médio do medicamento, quando adquirido internacionalmente, era de US\$1,7 milhão por paciente. O fornecimento de onasemnogeno abeparvoveque, determinado pelo tribunal, acarreta elevados custos de oportunidade, uma vez que o Ministério é obrigado a fornecer recursos aos pacientes para importar o medicamento a preços não regulamentados (Ivama-Brummell *et al.*, 2022).

Afirma-se que os recursos gastos pelo Ministério da Saúde no tratamento desses 46 pacientes teriam sido mais que suficientes para tratar todos os bebês nascidos com AME tipo I no Brasil em um ano (em torno de 189 pacientes) ao preço máximo aprovado em compras governamentais pela CMED e ao menos 60 milhões de dólares poderiam ter sido poupados (Ivama-Brummell *et al.*, 2022).

De acordo com o Ministro da Saúde em outubro de 2022, um total de 84 bebês receberam onasemnogeno abeparvoveque pela via judicial até aquele momento, questionando a sustentabilidade desse sistema, uma vez que trata-se de um orçamento público finito (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2022). Assim, fica evidente que mesmo após o aceite do segundo recurso de preço pela CMED, permitindo que a empresa fosse favorável à comercialização do medicamento no Brasil, muito ainda haveria de ser feito até que ele fosse disponibilizado no SUS e na ANS, oferecendo de fato o devido acesso à população alvo em condições favoráveis.

4.2.4.3 Disponibilização da terapia pelo SUS e Acordo de Acesso Gerenciado

Em dezembro de 2022, o onasemnogeno abeparvoveque foi avaliado pela CONITEC e recebeu uma recomendação positiva para ser inserido ao SUS. A decisão do Ministério da Saúde foi de incorporá-lo para o tratamento de crianças com AME tipo I, que tenham até seis meses de idade e que não estejam em ventilação invasiva por mais de 16 horas ao dia (Brasil, 2022b). Apesar de expresso em bula uma posologia até dois anos de idade, o Relatório de Recomendação nº763 divulgado pela CONITEC em 2022 levou em consideração os resultados mais favoráveis observados em estudos clínicos com bebês com até seis meses, bem como a inclusão da AME do tipo I no teste do pezinho, possibilitando o diagnóstico precoce e a análise custo-efetividade. De acordo com Guimarães (2023), esse

modelo brasileiro baseou-se no adotado pelo Sistema Nacional de Saúde da Inglaterra, seguindo orientações do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*).

Devido ainda à incerteza sobre os benefícios de longo prazo e a segurança do medicamento, além do impacto financeiro no sistema de saúde, a CONITEC autorizou a inclusão do medicamento por meio de um Acordo de Acesso Gerenciado (também conhecido como Acordo de Compartilhamento de Risco), semelhante ao que é feito nos outros países em que o medicamento é ofertado (Brasil, 2022b).

Segundo Vianna, Sachetti e Boaventura (2023), o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) é um compromisso no qual o Estado fornece acesso temporário a um novo medicamento e a indústria farmacêutica é remunerada com base no desempenho do medicamento. ACRs baseados em desfecho clínico são cruciais para gerar dados de vida real e entender melhor as terapias disponíveis.

O Acordo final estabelecido pela CONITEC foi de um pagamento dividido em cinco anos, com 20% do custo do medicamento sendo pagos anualmente. A empresa propôs um preço de R\$12 milhões no Brasil, mas a CMED estabeleceu um preço máximo de venda de R\$6,5 milhões. De acordo com o documento, o fabricante só receberá os pagamentos após o primeiro ano de infusão, se a criança alcançar os marcos motores e mantê-los até o final do quarto e quinto ano. Ou seja, a empresa recebe a primeira parcela no momento da infusão e o pagamento das parcelas subsequentes está vinculado ao resultado. O paciente será avaliado por uma equipe médica especializada, indicada pelo Ministério da Saúde, e se atingir os marcos motores, a empresa receberá a segunda parcela. Se não, não receberá mais os valores (Brasil, 2022a).

No momento da incorporação do onasemnogeno abeparvoveque, os outros dois medicamentos para AME do tipo I, nusinersena e risdiplam, já haviam sido incorporados pelo Ministério da Saúde. Ambos os medicamentos apresentam boa resposta terapêutica dos pacientes, contudo, existem diferenças significativas na forma e frequência que são administrados (a terapia gênica é uma dose única e os outros medicamentos disponíveis no SUS são administrados regularmente) (Brasil, 2022a).

Assim, é inegável que a ampliação de tratamentos para pacientes com AME do tipo I no Sistema Único de Saúde, mediante ao acordo apresentado, contribui não apenas para o legado positivo do SUS, mas também promete transformações a longo prazo na incorporação de outras tecnologias inovadoras e na vida dos pacientes (Brasil, 2022b).

4.2.4.4 Disponibilização da terapia pela ANS

A Resolução Normativa N° 571, de 8 de fevereiro de 2023 da Agência Nacional de Saúde Suplementar incorporou o onasemnogeno abeparvoveque ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. A inclusão, seguindo a recomendação feita pela CONITEC. O medicamento é a primeira terapia gênica disponível na lista de coberturas de planos de saúde, seguindo a Lei n° 14.307 de março de 2022, a

qual preconiza que as tecnologias avaliadas positivamente pela CONITEC, cuja decisão de incorporação ao SUS esteja publicada, serão incluídas na ANS em até 60 dias.

Apesar do avanço em relação ao acesso à medicação, a Federação Nacional de Saúde Suplementar expressou preocupações sobre o custeio da terapia e a faixa etária estabelecida para o acesso à medicação. A faixa etária definida pelo SUS e ANS é mais restrita quando comparada com a indicação em bula, o que poderia levar a processos judiciais para a obtenção do medicamento. Também foi destacado que o preço máximo de venda ao governo (PMVG), definido pela CMED, difere do preço de fábrica (PF), usado pelas operadoras de saúde para comprar medicamentos. O PMVG é de cerca de R\$5 milhões, enquanto o PF é de aproximadamente R\$7 milhões. Esse último não inclui o Acordo de Compartilhamento de Risco. Argumenta-se que o medicamento é financiado pela sociedade, através dos pagamentos dos beneficiários ao plano de saúde. Assim, apesar do número reduzido de pacientes, o alto custo pode contribuir para o aumento do preço dos planos de saúde no futuro (Duarte, 2023).

Por fim, a Federação se preocupa com a ausência da ANS na discussão de preços de incorporação e alerta para a expectativa de que novos medicamentos mais tecnológicos e caros sejam incluídos no futuro. Defende-se que o preço praticado no SUS deveria ser estendido aos planos de saúde, para igualar as condições de fornecimento da terapia gênica e reduzir incertezas relacionadas ao fator econômico em um cenário já tão conturbado pelo alto custo inerente ao medicamento, podendo assim alinhar-se ao panorama promissor devido à utilização do medicamento (Duarte, 2023).

4.2.4.5 Avaliações econômicas e custo-efetividade

A avaliações econômicas em saúde possuem alguns parâmetros recorrentes que podem ser encontrados nas análises de medicamentos para AME do tipo I e que são utilizados para decisões da CONITEC. A análise de custo-efetividade é considerada uma abordagem que avalia tanto os custos quanto as consequências (resultados) de tratamentos de saúde. Os resultados são apresentados por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), a qual mede a diferença de custos e ganho em saúde entre duas alternativas (neste caso, entre duas terapias para AME do tipo I). Além disso, é adotada uma medida padronizada de efetividade, os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), o que possibilita a comparação entre múltiplas tecnologias (Brasil, 2022c).

A revisão sistemática publicada por Dangouloff *et al.* (2021) salienta a importância de estabelecer os custos globais para o tratamento da AME do tipo I, a fim de auxiliar decisões econômicas, uma vez que os pacientes estão sujeitos ao uso substancial de recursos e custos médicos, como medicamentos, serviços de administração de medicamentos, internações, consultas ambulatoriais para vários especialidades, cirurgias e equipamentos médicos.

O estudo em questão analisou avaliações econômicas considerando o uso de onasemnogeno abeparvoveque e nusinersena, com base no modelo de Markov. Esse modelo é construído com base nos diferentes estados de saúde, considerando parâmetros de estudos clínicos e extrapolações, como os marcos da função motora alcançados, a necessidade de ventilação permanente e o tempo até a morte. O modelo é feito com auxílio de softwares e calcula a probabilidade de transição entre 6 estados de saúde, que vão desde um desenvolvimento normal, até um modelo em que o bebê necessita de ventilação permanente, e, por último, a morte. Os desfechos obtidos através do modelo de Markov, possibilitam o cálculo de RCEI e QALY.

Segundo Dangouloff *et al.* (2021), o custo médio global ao longo da vida varia de US\$ 4,2 a US\$ 6,6 milhões para pacientes que utilizaram onasemnogeno abeparvoveque (com o valor do medicamento variando de US\$ 2,5-5,0 milhões/tratamento) e o custo com nusinersena é de US\$ 6,3 milhões. Considerando o valor de US\$ 5 milhões para o paciente de onasemnogeno abeparvoveque o RCEI do onasemnogeno abeparvoveque, comparado ao nusinersena foi de ~ US\$ 32 mil por QALY (ou seja, o custo total do onasemnogeno abeparvoveque e sua eficácia foram maiores comparado ao nusinersena), indicando que mesmo ao preço máximo o tratamento é custo-efetivo em relação ao nusinersena. Além disso, a extrapolação de dados utilizando o modelo de Markov indica que a sobrevivência esperada (não descontada) prevista para pacientes de onasemnogeno abeparvoveque é de 37,20 anos e de apenas 9,68 anos para nusinersena.

Assim, o modelo exprime que o onasemnogeno abeparvoveque pode proporcionar benefícios substanciais de sobrevivência e custos esperados ao longo da vida menores ou semelhantes ao tratamento vitalício com nusinersena. A expectativa maior de vida, de acordo com a análise de probabilidades com o modelo de Markov, presume que o onasemnogeno abeparvoveque é uma alternativa muito válida, podendo proporcionar uma vida menos sobrecarregada em questão de saúde aos pacientes. Os autores enxergam a terapia gênica como uma mudança radical no tratamento dos pacientes com AME do tipo I.

Em um outro estudo, Fernandes *et al.* (2024) avaliaram o custo-efetividade da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque em relação ao nusinersena e risdiplam na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) utilizando também o modelo de Markov.

Analisando os dados de estudos clínicos a curto prazo, observa-se que os pacientes têm uma maior probabilidade de conseguir sentar-se quando submetidos ao tratamento com onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam. É importante destacar que somente os pacientes que foram tratados com onasemnogeno abeparvoveque conseguiram atingir o marco de motor de caminhar, além de apresentarem a menor probabilidade de necessitar de ventilação mecânica de forma contínua. Tais dados são fundamentais para entender a relação custo-eficácia do onasemnogeno abeparvoveque, já que ele se sobressai por ser o único tratamento que possibilita aos pacientes uma sobrevida com qualidade de vida equiparável à da população brasileira em geral com apenas uma dose.

Foi informado que a efetividade ajustada pela qualidade (QALY) medida para nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque foi de 0,11; 0,75 e 3,43, respectivamente. Ou seja, onasemnogeno abeparvoveque foi a tecnologia que mais acumulou efetividade nos diferentes horizontes temporais.

Na perspectiva do SUS, aponta-se que onasemnogeno abeparvoveque obteve maior ganho de QALY em comparação com nusinersena e risdiplam no tratamento da AME do tipo I. Apesar de as análises de efetividade concretas serem observadas apenas em pacientes que usam onasemnogeno abeparvoveque por um período curto, a capacidade de tratar uma condição séria como AME tipo I com uma tecnologia revolucionária, que demonstra melhorias na morbidade e mortalidade, representa uma mudança significativa no tratamento, o que também corrobora com desafios para os tomadores de decisões em âmbitos econômicos.

Por fim, Ogbonmide *et al.* (2023) justificam que as críticas ao preço do onasemnogeno abeparvoveque são decorrentes à uma visão limitada, uma vez que, cumulativamente, os outros tratamentos acabam custando mais caro. É apontado que, mesmo com os benefícios a longo prazo ainda não assegurados, as evidências de eficácia substanciais tornam a terapia gênica uma opção mais rentável e que expressa maior confiança aos prescritores.

4.2.5 Impacto no presente e perspectivas futuras

De acordo com a detentora do registro, Novartis, o Programa de Acesso Gerenciado, assim como gerido no Brasil, é uma tendência global. O medicamento está aprovado em 45 países e já foi utilizado por mais de 2500 pacientes (tanto pelo fornecimento via ensaios clínicos, programas de acesso e vias comerciais).

No Brasil, não há visibilidade pública em relação à quantidade de pacientes que utilizaram o medicamento, bem como a divulgação oficial dos desfechos de eficácia. Sabe-se Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (Ebserh/MEC), em uma iniciativa conjunta com o Ministério da Saúde e com a colaboração de 18 centros de pesquisa, deu início a um estudo nacional com foco no acompanhamento de 180 crianças que fizeram uso da terapia gênica, a fim de analisar a eficácia e segurança, fornecer dados de mundo real e uma análise econômica. No entanto, ainda não há previsão da disponibilização de dados (BRASIL, 2023b).

Até o momento, há a publicação internacional de apenas um estudo de longo prazo, realizado com pacientes do primeiro estudo clínico com o medicamento, o START. A publicação apresenta o desfecho 6,2 anos após a administração da terapia gênica. O estudo inclui três crianças que receberam a dose baixa do medicamento e dez crianças que receberam a dose terapêutica. Segundo Mendell *et al.* (2021), nenhum dos participantes apresentou eventos adversos de interesse especial, assim não apresentaram quaisquer critérios de hepatotoxicidade ou microangiopatia trombótica.

Em relação à eficácia, todos os pacientes da coorte terapêutica estavam vivos e não utilizaram ventilação permanente. Dois desses pacientes atingiram o marco de andar independentemente (ambos, com a terapia gênica recebida

precocemente). Outros dois pacientes alcançaram o marco motor de ficar de pé com assistência e todos os 10 conseguiram sentar sem assistência. Dois desses pacientes que sentaram sem assistência receberam o onasemnogeno abeparvoveque até os 3 meses de vida e alcançaram o marco motor entre 4-9 meses, o que é consistente com uma criança saudável. Para todos os pacientes, os marcos motores alcançados no estudo START foram mantidos, sem nenhuma regressão. Relata-se que os marcos motores conquistados só podem ser atribuídos à evolução clínica a longo prazo e durabilidade do onasemnogeno abeparvoveque, visto que nenhum paciente recebeu outras medicações para AME do tipo I.

O estudo ainda reforça que o momento da administração da terapia gênica é crítico para os desfechos de saúde, independente do agravamento da doença, já que a perda irreversível de neurônios motores pode começar no período pré-natal e progredir rapidamente. Dessa forma, com base nos dados obtidos, a análise de longo prazo do ensaio clínico START apoia o perfil de segurança até aquele momento (6,2 anos após administração). A terapia gênica mostrou uma eficácia sustentada e duradoura, o que prossegue com o perfil benefício-risco favorável para o tratamento de pacientes com AME do tipo I (Mendell *et al.*, 2021).

No que concerne ainda à administração precoce de onasemnogeno abeparvoveque, Sumner e Crawford (2022), enfatizam os resultados do estudo de fase 3, SPR1NT, demonstrando que ficam evidentes os atributos da primeira infância para o potencial de terapias gênicas. A administração precoce do medicamento beneficia o sistema nervoso ainda em fase de desenvolvimento e com alta plasticidade. Além disso, o sistema imunológico é comparativamente tolerante e a distribuição generalizada dos transgenes pode ser aprimorada pelo pequeno porte corporal e por um sistema hematoencefálico ainda imaturo. Assim, os resultados notáveis do SPR1NT foram responsáveis pelo incentivo ao rastreio neonatal para AME do tipo I em uma escala global, contribuindo com a possibilidade de maior qualidade de vida e sobrevida aos pacientes, os quais podem receber precocemente o medicamento.

Enfim, entende-se que a possibilidade de reversão dos efeitos de uma doença grave como a AME do tipo I, com apenas uma dose, é um feito notável na medicina moderna. Desta forma, apesar dos desafios inerentes, daqui em diante, o aguardo e observação dos estudos de longa duração é de suma importância para a verificação da segurança e eficácia do onasemnogeno abeparvoveque, inclusive, para descobrir maneiras de aprimorar a eficácia deste tratamento revolucionário (Sumner e Crawford, 2022).

5. CONCLUSÃO

Os resultados observados de eficácia com o uso do onasemnogeno abeparvoveque são promissores, uma vez que demonstram eficácia sustentada, sem perda de marcos motores atingidos em pelo menos 6,2 anos após a administração. Em relação às questões de segurança, apesar de ainda estarem em observação, foi demonstrada alta capacidade de manejo e mitigação de reações adversas. Entretanto, fica evidente que a escassez de dados de estudos de longo

prazo, dados pós-comercialização, assim como o número reduzido de pacientes (devido à própria raridade da doença), são entraves que ainda necessitam ser superados para que a terapia gênica seja de fato preconizada com precisão frente a outras terapias.

Além disso, a ausência de comparações diretas com as demais terapias existentes, bem como a escassez de comparações com dados de bebês saudáveis utilizando parâmetros de estudos clínicos (como por exemplo, a escala CHOP-INTEND), são necessidades não atendidas.

No âmbito econômico, há uma carência de análises econômicas de custo-eficácia globalmente, mas sobretudo no Brasil. Enxerga-se a necessidade de conhecer melhor as RCEI e QALY no contexto econômico do país, uma vez que é útil para auxiliar no planejamento de decisões governamentais relacionadas ao acesso do medicamento.

A restrição de faixa etária para liberação do medicamento pelo SUS e ANS, divergente da encontrada em bula, é um fator potencial para a ocorrência de judicialização. Por outro lado, considerando que a detecção de AME do tipo I é incluída no teste de pezinho e esse, por sua vez, é obrigatório em todo o território nacional, espera-se que em um futuro próximo os pacientes sejam identificados e recebam o onasemnogeno abeparvovec precocemente.

Por fim, diante de todos os achados, o risco-benefício até o momento é positivo, pois permite que as crianças tenham uma qualidade de vida e alcancem marcos motores que não alcançariam sem esse medicamento. É crucial que a coleta e análise de dados seja contínua para garantir que as melhores decisões para os bebês com AME do tipo I estejam sendo tomadas. Espera-se que, com o tempo e com o aumento do número de pacientes usando essa terapia gênica, seja possível preencher as lacunas de informação e fornecer um tratamento mais eficaz e seguro aos pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-ZAIDY, S. A. *et al.* AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. **Journal of Neuromuscular Diseases**, [S.l.], v. 6, n. 3, pp. 307-317, 2019.
- ANGUELA, X. M.; HIGH, K. A. Entering the Modern Era of Gene Therapy. **Annu. Rev. Med.**, v. 70, n. 1, p. 273-288, 27 jan. 2019.
- AUDIC, F.; BARNERIAS, C. Spinal muscular atrophy (SMA) type I (Werdnig-Hoffmann disease). **Archives de Pédiatrie**, v. 27, p. 7S15-17S17, 2020.
- BISCHOF, M. *et al.* Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. **Current Medical Research and Opinion**, v. 37, n. 10, p. 1719-1730, 2021.
- Blair, H.A. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. **CNS Drugs**, v. 36, p. 995–1005, 2022.
- BRASIL. Agência Nacional de Saúde Suplementar.** Resolução Normativa N° 571, de 8 de fevereiro de 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 505, de 27 de maio de 2021. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 31 mai. 2021. Seção 1, p. 1-4.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. MS e Novartis firmam compromisso para elaboração do acordo de compartilhamento de risco para AME, 2022a.

BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos I e II. Brasília, DF, 2023a.

BRASIL. Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Rede Ebserh/MEC inicia estudo nacional sobre crianças com atrofia muscular espinhal, 2023b.

BRASIL. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. Altera a Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990 (Estatuto da Criança e do Adolescente), para aperfeiçoar o Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), por meio do estabelecimento de rol mínimo de doenças a serem rastreadas pelo teste do pezinho; e dá outras providências. Brasília, DF. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carta de Aprovação - Zolgensma (diagramada). Brasília: ANVISA, 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Precificação dos medicamentos Luxturna e Zolgensma: entenda. Publicado em 10 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Relatório 793 - Onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME), 2022b.

BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Conitec, Brasília, 2022c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 338 de 20 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre o registro de produto de terapia avançada e dá outras providências. Brasília, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, 2024.

CÂMARA DOS DEPUTADOS. Queiroga diz que inclusão de remédio para AME no SUS depende da sustentabilidade do sistema. **Portal da Câmara dos Deputados**, Brasília, 26 out. 2022.

CHAND, D. *et al.* Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. **Journal of Hepatology**, v. 74, n. 3, p. 560-566, 2021. ISSN 0168-8278.

CHU, W.S.; NG, J. Immunomodulation in Administration of rAAV: Preclinical and Clinical Adjuvant Pharmacotherapies. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

CLABORN, M. K. *et al.* Nusinersen: A Treatment for Spinal Muscular Atrophy. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 53, n. 1, p. 61-69, 2019. DOI: 10.1177/1060028018789956.

DABBOUS, O. *et al.* Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. **Adv Ther**, v. 36, p. 1164–1176, 2019.

DANGOULOFF, T. *et al.* Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 47, 2021.

DAY, J. W. *et al.* Advances and limitations for the treatment of spinal muscular atrophy. **BMC Pediatrics**, v. 22, n. 1, p. 632, 2022.

DAY, J. W. *et al.* Clinical Trial and Postmarketing Safety of Onasemnogene Apeparvovec Therapy. **Drug Safety**, v. 44, n. 10, p. 1109-1119, 2021b.

DAY, J. W. *et al.* Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 4, p. 284-293, abril 2021c.

DAY, J.W. *et al.* Adeno-associated virus serotype 9 antibodies in patients screened for treatment with onasemnogene abeparvovec. **Molecular Therapy - Methods & Clinical Development**, v. 21, p. 76-82, 11 jun. 2021a.

DUARTE, M. Zolgensma: Sem novo modelo de custeio, sistema não suportará, diz diretora da FenaSaúde. **JOTA**, Brasília, 24 fev. 2023.

DUNBAR, C. E. *et al.* Gene therapy comes of age. **Science**, v. 359, eaan4672, 2018.

FARRAR, M. A. *et al.* Emerging therapies and challenges in spinal muscular atrophy. **Annals of Neurology**, v. 81, n. 3, p. 355-368, 2017.

FERNANDES, B. D. *et al.* Cost-Effectiveness of Onasemnogene Apeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil. **Value in Health Regional Issues**, v. 40, p. 108-117, 2024.

GROEN, E.; TALBOT, K.; GILLINGWATER, T. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. **Nature Reviews Neurology**, v. 14, p. 214-224, 2018.

GUIMARÃES, R. Novos desafios na avaliação de tecnologias em saúde (ATS): o caso Zolgensma. **Ciência & Saúde Coletiva**, 28(7), 1881–1889, 2023.

HOY, S.M. Onasemnogene Apeparvovec: First Global Approval. **Drugs**, v. 79, p. 1255-1262, 2019.

IDEC. Remédio de R\$6,5 milhões: preço baseado na cura é injusto e cruel, diz Idec. **Idec - Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor**, São Paulo, 16 fev. 2022.

IGNACIO, J. Judicialização da saúde no Brasil: o que é? **Politize!**, Florianópolis, 12 fev. 2020.

INAME. Contribuição ao Relatório de Recomendação da CONITEC - INAME “ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)” Consulta Pública no 58/2022. Publicado em set. 2022.

ISSA, S.S. *et al.* Various AAV Serotypes and Their Applications in Gene Therapy: **An Overview**. **Cells**, v. 12, p. 785, 2023.

IVAMA-BRUMMELL, A. M. *et al.* Ultraexpensive gene therapies, industry interests and the right to health: the case of onasemnogene abeparvovec in Brazil. **BMJ Global Health**, v. 7, n. 3, 2022.

JUNTOS PELA AME. Guia de discussão sobre AME no Brasil e sua importância para a sociedade brasileira. Atualizado em 19 de maio de 2020.

KEINATH, M. C.; PRIOR, D. E.; PRIOR, T. W. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. **Appl Clin Genet**, v. 14, p. 11-25, 25 jan. 2021.

LEJMAN, J. *et al.* Gene Therapy in ALS and SMA: Advances, Challenges and Perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 2, p. 1130, 2023.

LEJMAN, J.; ZIELIŃSKI, G.; GAWDA, P.; LEJMAN, M. Alternative Splicing Role in New Therapies of Spinal Muscular Atrophy. **Genes**, v. 12, n. 9, p. 1346, 2021.

MCMILLAN, H. J. *et al.* Onasemnogene abeparvovec for the treatment of spinal muscular atrophy. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 22, n. 9, p. 1075-1090, 2022.

MENDELL, J. R. *et al.* Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. **JAMA Neurology**, [S.l.], v. 78, n. 7, p. 834-841, 2021.

MENDELL, J. R. *et al.* Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, p. 1713-1722, 2 nov. 2017.

MERCURI, E. *et al.* Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, [S.l.], v. 15, n. 84, 2020.

MERCURI, E. *et al.* Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. **Lancet Neurol**, v. 20, n. 10, p. 832-841, out. 2021.

MERCURI, E. *et al.* Spinal muscular atrophy. **Nat Rev Dis Primers**, v. 8, p. 52, 2022.

NASO, M.F. *et al.* Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. **BioDrugs**, v. 31, p. 317-334, 2017.

NICOLAU, S. *et al.* Spinal muscular atrophy. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 37, p. 100878, 2021.

NOVARTIS. Zolgensma Global Managed Access Program in 2023. Novartis, Basel, 09 jan. 2023.

OGBONMIDE, T. *et al.* Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Review of Current Challenges and Safety Considerations for Onasemnogene Abeparvovec (Zolgensma). **Cureus**, v. 15, n. 3, e36197, 2023.

PAIK, J. Risdiplam: A Review in Spinal Muscular Atrophy. **CNS Drugs**, v. 36, p. 401-410, 2022.

PAPAIIOANNOU, I.; OWEN, J.S.; YÁÑEZ-MUÑOZ, R.J. Clinical applications of gene therapy for rare diseases: A review. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 104, n. 4, p. 154-176, 2023.

PIERZCHLEWICZ, K. *et al.* Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. **Child Neurology Open**, v. 8, 2021.

RIBERO, V. A. *et al.* How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, v. 11, n. 5, p. 347-370, 18 jan. 2022.

SINGH, R. N.; SINGH, N. N. Mechanism of Splicing Regulation of Spinal Muscular Atrophy Genes. In: SATTLER, R.; DONNELLY, C. (eds.) RNA Metabolism in Neurodegenerative Diseases. **Advances in Neurobiology**, vol. 20. Springer, Cham, 2018. p. 31-61.

STRAUSS, K. A. *et al.* Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. **Nat Med**, v. 28, p. 1390–1397, 2022b.

STRAUSS, K. A. *et al.* Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. **Nat Med**, v. 28, p. 1381–1389, 2022a.

SULLIVAN, S. D. *et al.* International reference pricing of pharmaceuticals in the United States: Implications for potentially curative treatments. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v. 28, n. 5, 2022.

SUMNER, C. J.; CRAWFORD, T. O. Early treatment is a lifeline for infants with SMA. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 28, p. 1348-1349, 2022.

VERHAART, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. **Orphanet J Rare Dis**, v. 12, n. 1, p. 124, 2017.

VIANNA, D.; SACHETTI, C. G.; BOAVENTURA, P. Risk Sharing Agreement: a pilot project in the Brazilian Unified Health System. **JBES**, v.14, n.1, Suppl.1, p.101-7, 2023.

WANG, D.; TAI, P.W.L.; GAO, G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. **Nat Rev Drug Discov**, v. 18, p. 358-378, 2019.

WONG, C. H. *et al.* The estimated annual financial impact of gene therapy in the United States. **Gene Ther**, v. 30, p. 761–773, 2023.


YANG, D. ; RUAN, Y.; CHEN, Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. **J Paediatr Child Health**, v. 59, n. 3, p. 431-438, 2023.

ZANOTELI, E. *et al.* Atrofia Muscular Espinhal: entender, cuidar e viver. **INAME**. Publicado em out. 2020.

Zolgensma. [Bula do Profissional de Saúde]. Estados Unidos da América: Novartis Gene Therapies, 2024.

15/04/2024 *Caroline Li Preti*

Data e assinatura do aluno(a)

 Documento assinado digitalmente
MARCO ANTONIO STEPHANO
Data: 13/05/2024 13:09:54-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Data e assinatura do orientador(a)