



Ministério da Saúde
Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos

OFÍCIO Nº 82/2025/ASPAR/MS

Brasília, 16 de janeiro de 2025.

A Sua Excelência o Senhor

Deputado Federal Luciano Bivar

Primeiro-Secretário da Câmara dos Deputados

Referência: Requerimento de Informação nº 4418/2024

Assunto: *Informações sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).*

Senhor Primeiro-Secretário,

1. Cumprimentando-o cordialmente, em atenção ao Ofício nº 460/2024, proveniente da Primeira Secretaria da Câmara dos Deputados, referente a o **Requerimento de Informação nº 4418/2024**, de autoria do **Deputado Federal Evair Vieira de Melo (PP/ES)**, por meio do qual são requisitadas informações sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sirvo-me do presente para encaminhar as informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, por meio do Despacho (0045433469) e ratificado por Despacho do Secretário (0045435245), e informações prestadas pelas áreas técnicas da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, por meio de NOTA TÉCNICA Nº 16/2025-CGQ BIO/DECEIIS/SECTICS/MS (0045429614), NOTA TÉCNICA Nº 31/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0045557384), DESPACHO (0045479377) e por Despacho ratificado do Secretário (0045562727).

2. Desse modo, no âmbito do Ministério da Saúde, essas foram as informações exaradas pelo corpo técnico sobre o assunto.

3. Sem mais para o momento, este Ministério permanece à disposição para eventuais esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,

NÍSIA TRINDADE LIMA

Ministra de Estado da Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Nísia Verônica Trindade Lima**, **Ministra de Estado da Saúde**, em 16/01/2025, às 18:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045571420** e o código CRC **27B2E89F**.

Referência: Processo nº 25000.186009/2024-13

SEI nº 0045571420

Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete
Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade

DESPACHO

SAES/CORISC/SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 09 de janeiro de 2025.

1. Trata-se do Despacho ASPAR/MS (0045066705), que encaminha o Requerimento de Informação nº 4418/2024, de autoria do Deputado Federal Evair Vieira de Melo (PP/ES), por meio do qual solicita à Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações *sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).*

2. O Requerimento de Informação nº 4418/2024 (0044877761), solicita os seguintes esclarecimentos:

1) Ministra, o Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, e o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme determina a Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011. Por que, até agora, passados quase 18 meses, o protocolo ainda não foi publicado e o medicamento não está disponível para os pacientes?

2) O descumprimento do prazo legal coloca em risco a vida de bebês com AME, uma condição que exige tratamento urgente. Por que o Ministério da Saúde permitiu esse atraso e quais medidas foram tomadas para reparar essa falha?

3) O governo gastou R\$ 457 milhões com o Zolgensma em ações judiciais nos últimos dois anos, enquanto a terapia poderia ser disponibilizada de forma mais eficiente e acessível por meio do SUS. Por que o Ministério tem optado por arcar com custos mais altos por meio de judicialização em vez de resolver a pendência administrativa para garantir acesso universal?

4) Qual é a posição do Ministério sobre a negociação com a Novartis, considerando que o preço do medicamento foi apontado como um dos principais entraves? O governo tem trabalhado ativamente para fechar o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), ou as famílias continuarão dependendo da via judicial?

5) O Ministério afirma que o medicamento será oferecido apenas mediante ordem judicial enquanto não houver formalização do ACR. Como essa abordagem condiz com o princípio da universalidade e equidade do SUS?

6) Famílias de crianças com AME tipo III continuam sem acesso a qualquer tratamento pelo SUS, enquanto as com AME tipo I dependem de processos judiciais para obter o Zolgensma. Quais ações concretas o Ministério planeja implementar para corrigir essa desigualdade?

7) A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi regulamentada pelo

Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida crucial para o diagnóstico precoce da doença?

8) O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?

9) Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?

10) O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?

3. O referido requerimento foi encaminhado ao Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), o qual o repassou à Coordenação-Geral de Doenças Raras (CGRAR/DAET) e à Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET) para conhecimento, avaliação e emissão de parecer técnico.

4. Em resposta, a Coordenação-Geral de Doenças Raras (CGRAR/DAET) encaminhou o Despacho (0045122281), enquanto à Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH/DAET) enviou a Nota Técnica nº 3/2025-CGSH/DAET/SAES/MS (0045363915), com as seguintes informações:

5. A CGRAR/DAET informou que os questionamentos constantes nos autos referem-se ao Acordo de Compartilhamento de Risco, que está em negociação sob a coordenação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, e aos valores financeiros decorrentes de cumprimentos judiciais, os quais estão sob responsabilidade do Departamento de Gestão das Demandas em Judicialização na Saúde, da Secretaria Executiva. Sugerindo, portanto, o encaminhamento para as duas secretarias.

6. A CGSH/DAET encaminhou por meio da Nota Técnica nº 03/2025 (0045363915) os seguintes esclarecimentos:

Item 7 - A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi regulamentada pelo Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida crucial para o diagnóstico precoce da doença?

Resposta: Desde a sanção da Lei nº 14.154/2021, o Ministério da Saúde tem trabalhado nas principais questões para o aperfeiçoamento do PNTN (Programa Nacional de Triagem Neonatal). Dentre as ações em andamento, destacam-se: a definição das doenças a serem priorizadas na primeira revisão do escopo do PNTN, conforme os grupos estabelecidos pela Lei; a inserção da tecnologia de espectrometria de massas em tandem para a triagem neonatal; a reestruturação da rede com foco na eficiência e na otimização de custos; a inclusão de novos medicamentos e fórmulas alimentares para as doenças que serão incorporadas, bem como a formulação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para essas doenças; e a atualização do marco normativo do PNTN, para abarcar todas as modificações técnicas necessárias à regulamentação da referida Lei. Vale ressaltar que todas as incorporações ao SUS para o rastreamento e tratamento de doenças

são realizadas pela CONITEC, obedecendo ao trâmite obrigatório estabelecido no Decreto nº 7.646/2011, que trata da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e do processo administrativo para a incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS.

Para que a regulamentação da referida Lei alcance todo o território nacional, foi realizada uma análise crítica do cenário do PNTN pela atual gestão, que identificou diversos problemas, como: paralisações de programas estaduais, dificuldades logísticas no transporte das amostras do teste do pezinho até os laboratórios especializados, atrasos e falta de entrega dos resultados aos responsáveis pelos recém-nascidos, vazios assistenciais em algumas regiões para as doenças diagnosticadas no Programa, a falta de pactuação nas instâncias gestoras para garantir a continuidade e a realização da triagem neonatal nos estados, e os valores defasados para os procedimentos de triagem neonatal na Tabela de Medicamentos, Procedimentos e OPM do SUS. Todos esses problemas estão no escopo de ações necessárias para a retomada do PNTN.

Com a entrada em vigor da Lei nº 14.154/2021 e diante do cenário crítico da triagem neonatal nas unidades federadas, foi proposta uma reestruturação normativa do PNTN. Esta reestruturação visa regulamentar e orientar todo o processo de funcionamento do Programa, abordando as seguintes temáticas principais: centralização laboratorial para melhorar o processamento das amostras; logística nacional para o transporte das amostras do teste do pezinho; modernização do processo de habilitação de serviços e inclusão de incentivo de custeio para os Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN).

Essa reestruturação normativa do PNTN foi pactuada na Comissão Intergestores Tripartite em 29 de fevereiro de 2024 e está atualmente sob análise da Consultoria Jurídica deste Ministério da Saúde, dentro dos trâmites necessários para a sua publicação. É importante destacar que a implementação dessa nova normativa é essencial para que o PNTN avance na ampliação do escopo de doenças, conforme previsto na referida Lei. Contudo, não há como mensurar ainda, em termos de cronograma temporal, a inserção da AME (Atrofia Muscular Espinhal) no escopo de doenças do PNTN.

Item 8 - O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?

Resposta: Os avanços desiguais do PNTN (Programa Nacional de Triagem Neonatal) decorrem da autonomia das unidades federadas, que, por meio de legislações locais, podem promover a ampliação do escopo de doenças da triagem neonatal, desde que possuam recursos próprios para financiar essa ação e capacidade instalada, tanto para a realização dos exames de rastreamento e confirmatórios, quanto para a atenção aos pacientes diagnosticados. Exemplos disso são os estados de Minas Gerais e o Distrito Federal, que oferecem triagem neonatal para AME (Atrofia Muscular Espinhal). O panorama dessa desigualdade foi identificado durante a análise crítica realizada pelo Ministério da Saúde para a regulamentação da Lei nº 14.154/2021. A avaliação evidenciou heterogeneidades significativas nas diferentes regiões do país, no que se refere aos exames diagnósticos, à rede de atenção especializada, ao parque tecnológico utilizado, entre outras fragilidades.

Para que a ampliação do PNTN ocorra de forma factível e sustentável, foi pactuada a normativa que reestrutura o Programa, levando em consideração as dificuldades de acesso em algumas regiões e populações específicas, assim como os

vazios assistenciais existentes no Brasil.

Dentro das alterações na normativa, a centralização laboratorial é a principal mudança. Essa alteração permitirá a reorganização da rede e a agilização do processo de ampliação do escopo de doenças, conforme determinado pela Lei nº 14.154/2021. O objetivo da centralização do rastreamento neonatal é tornar o PNTN mais eficiente em nível nacional, tanto na execução da triagem laboratorial quanto na logística de transporte das amostras, além de reduzir os custos com a aquisição de insumos pelas unidades federadas. A centralização laboratorial também ajudará a eliminar as distorções causadas pelo baixo número de nascidos vivos nos diferentes estados e pela falta de profissionais qualificados, tornando o processo mais ágil, evitando interrupções e aumentando a confiança nos resultados dos exames. Adicionalmente, a centralização proporcionará a diminuição nos custos totais do processo de triagem neonatal. Para viabilizar a execução dessa proposta, o Ministério da Saúde custeará a logística das amostras do teste do pezinho, o que, além de padronizar o envio das amostras, trará agilidade para esta etapa crucial do processo de triagem neonatal.

Outro ponto relevante no processo de reestruturação do PNTN é a inserção do incentivo de custeio para as ações realizadas pelos Serviços de Referência em Triagem Neonatal (SRTN). O objetivo desse incentivo é garantir que os recém-nascidos diagnosticados com alguma das doenças incluídas no escopo do programa sejam rapidamente localizados, para que o diagnóstico definitivo e a primeira consulta ocorram de forma oportuna, antes do aparecimento de sinais e sintomas dessas doenças. O incentivo será repassado mensalmente e deverá ser utilizado exclusivamente nas ações necessárias ao funcionamento do SRTN, priorizando as atividades de busca ativa e o atendimento dos pacientes diagnosticados.

Os itens 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 e 10 são de responsabilidade da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Por conseguinte, a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados informa que a inserção da AME (Atrofia Muscular Espinhal) está prevista na Lei nº 14.154/2021 e será incluída no PNTN em momento oportuno, após a implementação da reestruturação normativa, das incorporações necessárias para a realização da sua detecção e da organização da rede assistencial, de forma que todas as unidades da federação possam realizar, de maneira equânime, o diagnóstico e tratamento da AME.



Documento assinado eletronicamente por **Elesbão Gomes Neto**, **Coordenador(a) Setorial de Gestão de Riscos e Integridade substituto(a)**, em 10/01/2025, às 19:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045433469** e o código CRC **639D730E**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde
Gabinete
Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade

DESPACHO

SAES/CORISC/SAES/GAB/SAES/MS

Brasília, 09 de janeiro de 2025.

ENCAMINHE-SE à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos - ASPAR/MS, para conhecimento e providências, informando que estou de acordo com o conteúdo do Despacho (0045433469), elaborado pela Coordenação Setorial de Gestão de Riscos e Integridade (CORISC/SAES), em ratificação das informações apresentadas pelas áreas técnicas desta Secretaria.

ADRIANO MASSUDA
Secretário de Atenção Especializada à Saúde



Documento assinado eletronicamente por **Adriano Massuda, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde**, em 14/01/2025, às 17:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045435245** e o código CRC **5A5B02E2**.

Referência: Processo nº 25000.186009/2024-13

SEI nº 0045435245



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Departamento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e de Inovação para o SUS
Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica

NOTA TÉCNICA Nº 16/2025-CGQBIO/DECEIIS/SECTICS/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. **Requerimento de Informação nº 4418/2024, de autoria do Deputado Federal Evair Vieira de Melo (PP/ES), por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações sobre a disponibilização do medicamento onasemnogeno abeparvoque (Zolgensma) no âmbito do Sistema Único de Saúde.**

2. **ANÁLISE**

2.1. Trata-se de resposta ao Despacho SEGAD/SECTICS (0045228388), de 26 de dezembro de 2024, o qual encaminha para análise e manifestação desta Coordenação Geral de Base Química e Biotecnológica-CGQBIO o **Ofício nº 460** (0045064242) e **Anexo RIC 4418-2024** (0044877761), proveniente da Câmara dos Deputados, sob a autoria do Deputado Federal Evair Vieira de Melo (PP/ES), por meio do qual requisita à Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, informações sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

2.2. No referido Requerimento de Informação foram solicitadas ao Ministério da Saúde as seguintes informações:

O Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, e o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme determina a Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011. Por que, até agora, passados quase 18 meses, o protocolo ainda não foi publicado e o medicamento não está disponível para os pacientes?

O descumprimento do prazo legal coloca em risco a vida de bebês com AME, uma condição que exige tratamento urgente. Por que o Ministério da Saúde permitiu esse atraso e quais medidas foram tomadas para reparar essa falha?

O governo gastou R\$ 457 milhões com o Zolgensma em ações judiciais nos últimos dois anos, enquanto a terapia poderia ser disponibilizada de forma mais eficiente e acessível por meio do SUS. Por que o Ministério tem optado por arcar com custos mais altos por meio de judicialização em vez de resolver a pendência administrativa para garantir acesso universal?

Qual é a posição do Ministério sobre a negociação com a Novartis, considerando que o preço do medicamento foi apontado como um dos principais entraves? O governo tem trabalhado ativamente para fechar o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), ou as famílias continuarão dependendo da via judicial?

O Ministério afirma que o medicamento será oferecido apenas mediante

ordem judicial enquanto não houver formalização do ACR. Como essa abordagem condiz com o princípio da universalidade e equidade do SUS?

Famílias de crianças com AME tipo III continuam sem acesso a qualquer tratamento pelo SUS, enquanto as com AME tipo I dependem de processos judiciais para obter o Zolgensma. Quais ações concretas o Ministério planeja implementar para corrigir essa desigualdade?

A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi regulamentada pelo Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida crucial para o diagnóstico precoce da doença?

O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?

Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?

O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?

2.3. Cumprе esclarecer que esta CGQBIO faz parte do Departamento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e de Inovação para o SUS (DECEIIS), o qual tem suas competências estabelecidas no Decreto nº 12.036, de 28 de maio de 2024, que diz:

Art. 33. Ao Departamento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e de Inovação para o SUS compete:

I - estabelecer métodos e mecanismos para a análise da viabilidade de custo-efetividade de empreendimentos públicos no Complexo Econômico-Industrial da Saúde;

II - subsidiar a Secretaria na formulação, na implementação e na avaliação de políticas relativas à inovação, ao desenvolvimento e à produção de insumos e tecnologias em saúde, no âmbito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e para a consolidação da Política Nacional de Promoção da Saúde;

III - propor programas e ações, no âmbito do Ministério da Saúde, que permitam a definição de estratégia nacional de fomento, desenvolvimento, inovação e produção de insumos e tecnologias em saúde;

IV - definir, em articulação com os órgãos governamentais competentes, estratégias de atuação do Ministério da Saúde nas áreas da biossegurança, da biotecnologia, do patrimônio genético e da propriedade intelectual;

V - formular e coordenar as ações de fomento à produção nacional, pública e privada, de medicamentos, vacinas, hemoderivados e outros insumos industriais;

VI - propor acordos e convênios com entidades e órgãos da administração pública, direta e indireta, do terceiro setor e do setor privado para a implementação das diretrizes e a consolidação da Política Nacional de Promoção da Saúde, quanto ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde;

VII - definir diretrizes e estratégias para o desenvolvimento tecnológico, inovação e produção de insumos e tecnologias em saúde no âmbito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde;

VIII - contribuir com acordos internacionais nos temas relacionados ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde; e

IX - promover e articular, intersetorialmente, as políticas nacionais de saúde

para o desenvolvimento tecnológico, transferências de tecnologia, produção e inovação em saúde, no âmbito do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

2.4. Sendo assim, o DECEIS tem como objetivo central articular ações estratégicas a fim de promover, fomentar e subsidiar o fortalecimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS), em conformidade com a implementação da Política Nacional de Saúde. Dentre suas atribuições, destaca-se a formulação e coordenação de ações para definição de estratégia nacional de fomento, desenvolvimento e inovação para os insumos industriais na área da saúde, bem como, fomento à produção nacional de medicamentos, vacinas, hemoderivados e outros insumos industriais, temas afetos à esta Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica (CGQBIO).

2.5. Nesse sentido, considerando as competências regimentais estabelecidas para esta CGQBIO, as informações apresentadas nesta nota técnica, serão relacionadas ao atendimento do item a seguir:

10. O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?

DO REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO

2.6. O Ministério da Saúde atua na proposição e gestão de políticas públicas para assegurar o acesso universal e equânime à saúde, conforme as diretrizes do Sistema Único de Saúde. Nesse contexto, junto ao governo federal, esta Pasta tem trabalhado no aprimoramento e construção de iniciativas que busquem impulsionar a produção nacional de bens e serviços em saúde, com vistas a reduzir a dependência externa e ampliar o acesso à saúde no SUS.

1. Desta forma, no presente contexto, considerando a saúde como uma das áreas estratégicas do governo e, uma vez reconhecida a dimensão e relevância do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (CEIS) como vetor do desenvolvimento brasileiro, em 26 de setembro de 2023, foi publicado o [Decreto nº 11.715](#), que instituiu a Estratégia Nacional para o Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, com a finalidade de orientar os investimentos, públicos e privados, nos segmentos produtivos da saúde e em inovação, na busca de soluções produtivas e tecnológicas para enfrentar os desafios em saúde, com vistas à redução da vulnerabilidade do SUS e à ampliação do acesso à saúde

2. Para orientar a produção nacional no sentido de atender demandas prioritárias do SUS, o Ministério da Saúde por meio da [Portaria GM/MS nº 2.261/2023](#), de 08 de dezembro de 2023, estabeleceu a Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde, composta pelos desafios em saúde e soluções produtivas e tecnológicas apresentadas na forma dos blocos de “Preparação do Sistema de Saúde para Emergências Sanitárias” e de “Doenças e Agravos Críticos para o SUS” (Anexo I). Considerando os dois blocos estabelecidos, foram elencados 13 desafios em saúde e Soluções Produtivas e Tecnológicas para o SUS na forma de plataformas e produtos. Medicamentos de alto custo podem estar associados a diversos desafios estabelecidos na Matriz, incluindo-se “Doenças Raras”, indicação do Zolgensma, por exemplo.

3. Sendo assim, eventuais necessidades que sejam consideradas desafios em saúde para o SUS, como possíveis ações para produção nacional do Zolgensma, nos termos da Estratégia Nacional de Desenvolvimento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, poderão vir a ser viabilizadas, oportunamente, por meio de programas, tais quais: I - Programa de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo - PDP: tem por objetivo orientar o esforço nacional de investimento em inovação e

produção, público e privado, por meio de transferências tecnológicas de produtos estratégicos para a redução das vulnerabilidades do SUS e ampliação do acesso à saúde e II - Programa de Desenvolvimento e Inovação Local - PDIL: tem por finalidade promover o desenvolvimento local de soluções inovadoras voltadas aos desafios em saúde a fim de reduzir da vulnerabilidade produtiva e tecnológica, à promoção da sustentabilidade do SUS e à ampliação do acesso à saúde.

4. Nesse sentido, a partir da publicação da [Portaria GM/MS Nº 4.472, de 20 de junho de 2024](#), referente à atualização do normativo das PDP,e, conforme disposto no [Informe Técnico nº 01/2024](#) e na [Nota Informativa nº 5/2024-DECEIS/SECTICS/MS](#), as instituições proponentes puderam buscar e selecionar parceiros para desenvolvimento e transferência de tecnologias de produtos inseridos na Matriz de Desafios Produtivos e Tecnológicos em Saúde, havendo por parte do Ministério ambiente de incentivo à produção nacional, oportuno para apresentação de propostas de projetos voltadas aos desafios em saúde, as quais foram submetidas até o dia 30 de setembro de 2024 e, na presente data, encontram-se em fase de análise e avaliação pela Comissão Técnica e Avaliação (CTA) e pelo Comitê Deliberativo (CD), conforme ritos estabelecidos para os Programas.

3. CONCLUSÃO

3.1. Dito isto e, reconhecendo as competências desta CGQ BIO, colocamo-nos a disposição para auxiliar em quaisquer aspectos que possam auxiliar em discussões futuras acerca do tema abordado.

3.2. Sem mais para o momento, restitua os autos DECEIS, para conhecimento e providências que julgar pertinentes.

LORENA BRITO EVANGELISTA

Consultora Técnica

Ciente,

MAÍRA FERREIRA CARNEIRO

Coordenadora-Geral de Base Química e Biotecnológica



Documento assinado eletronicamente por **Lorena Brito Evangelista, Consultor(a) Técnico(a)**, em 09/01/2025, às 15:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maíra Ferreira Carneiro, Tecnologista**, em 09/01/2025, às 15:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045429614** e o código CRC **72760EC3**.

Referência: Processo nº 25000.186009/2024-13

SEI nº 0045429614

Coordenação-Geral de Base Química e Biotecnológica - CGQBIO
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Coordenação de Incorporação de Tecnologias

NOTA TÉCNICA Nº 31/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS

ASSUNTO: Requerimento de Informação nº 4418/2024. Solicita informações sobre a disponibilização do medicamento onasemnogeno abeparvoque no âmbito do Sistema Único de Saúde.

INTERESSADO: Câmara dos Deputados – Gabinete do Deputado Federal Sr. Evair Vieira de Melo.

NUP: 25000.186009/2024-13.

I. OBJETIVO

Esta Nota Técnica tem por objetivo apresentar informações sobre a incorporação do onasemnogeno abeparvoque no Sistema Único de Saúde.

II. DOS FATOS

Trata-se do Requerimento de Informação nº 4418/2024 (0044877761), de 02/12/2024, que solicita o quanto segue:

“• Ministra, o Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, e o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme determina a Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011. Por que, até agora, passados quase 18 meses, o protocolo ainda não foi publicado e o medicamento não está disponível para os pacientes?

• O descumprimento do prazo legal coloca em risco a vida de bebês com AME, uma condição que exige tratamento urgente. Por que o Ministério da Saúde permitiu esse atraso e quais medidas foram tomadas para reparar essa falha?

• O governo gastou R\$ 457 milhões com o Zolgensma em ações judiciais nos últimos dois anos, enquanto a terapia poderia ser disponibilizada de forma mais eficiente e acessível por meio do SUS. Por que o Ministério tem optado por arcar com custos mais altos por meio de judicialização em vez de resolver a pendência administrativa para garantir acesso universal?

• Qual é a posição do Ministério sobre a negociação com a Novartis, considerando que o preço do medicamento foi apontado como um dos principais entraves? O governo tem trabalhado ativamente para fechar o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), ou as famílias continuarão dependendo da via judicial?

• O Ministério afirma que o medicamento será oferecido apenas mediante ordem judicial enquanto não houver formalização do ACR. Como essa abordagem condiz com o princípio da universalidade e equidade do SUS?

- *Famílias de crianças com AME tipo III continuam sem acesso a qualquer tratamento pelo SUS, enquanto as com AME tipo I dependem de processos judiciais para obter o Zolgensma. Quais ações concretas o Ministério planeja implementar para corrigir essa desigualdade?*
- *A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi regulamentada pelo Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida crucial para o diagnóstico precoce da doença?*
- *O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?*
- *Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?*
- *O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?"*

O requerimento foi encaminhado ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS/SECTICS/MS, tendo em vista sua competência em atuar como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - SE/Conitec^[1].

III. DA ANÁLISE

Para melhor compreensão, os questionamentos serão divididos e respondidos individualmente.

1. "Ministra, o Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, e o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme determina a Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011. Por que, até agora, passados quase 18 meses, o protocolo ainda não foi publicado e o medicamento não está disponível para os pacientes?"

A disponibilização da terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque depende do estabelecimento de Acordo de Compartilhamento de Risco - ACR entre o Ministério da Saúde e a empresa fabricante (Novartis). O ACR, em negociação, é a primeira iniciativa de acesso gerenciado envolvendo monitoramento dos pacientes com pagamento atrelado à performance da tecnologia. Tal inovação impõe a criação de soluções adequadas à sua implementação pela gestão, um processo complexo e que gera importantes custos administrativos. O acordo tem sido tratado como prioridade pela Pasta. O tema foi analisado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado e tem sido discutido em profundidade pelas áreas técnicas para ter sua implementação viabilizada.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - PCDT da Atrofia Muscular Espinhal - AME 5q Tipos 1 e 2, que preconizará o uso da terapia, foi aprovado pela Conitec e tramita no Ministério da Saúde para ser publicado. Entretanto, os pacientes não estão desassistidos, vez que o PCDT vigente (0045134061) elenca como medicamentos nusinersena e risdiplam.

2. "O descumprimento do prazo legal coloca em risco a vida de bebês com AME, uma condição que exige tratamento urgente. Por que o Ministério da Saúde permitiu esse atraso e quais medidas foram tomadas para reparar essa falha?"

De acordo com o PCDT da AME 5q Tipos 1 e 2^[1] (0045134061), publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 6^[2], de 15 de maio de 2023, os bebês com os subtipos da condição dispõem dos medicamentos nusinersena e risdiplam no âmbito do SUS. Os critérios de elegibilidade para efetiva dispensação estão definidos no documento.

Estão preconizados e são disponibilizados, também, suporte nutricional e cuidados respiratórios, ortopédicos, fisioterápicos, fonoaudiológicos e de terapia ocupacional.

3. "O governo gastou R\$ 457 milhões com o Zolgensma em ações judiciais nos últimos dois anos, enquanto a terapia poderia ser disponibilizada de forma mais eficiente e acessível por meio do SUS. Por que o Ministério tem optado por arcar com custos mais altos por meio de judicialização em vez de resolver a pendência administrativa para garantir acesso universal?"

O ACR para a incorporação do onasemnogeno abeparvoveque foi analisado pela Subcomissão Técnica de Acesso Gerenciado e tem sido discutido em profundidade pelas áreas técnicas para ter sua implementação viabilizada. O Ministério da Saúde e a empresa fabricante estão negociando os termos do acordo.

4. "Qual é a posição do Ministério sobre a negociação com a Novartis, considerando que o preço do medicamento foi apontado como um dos principais entraves? O governo tem trabalhado ativamente para fechar o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), ou as famílias continuarão dependendo da via judicial?"

O Ministério da Saúde tem conduzido intensas negociações com a Novartis, trabalhando ativamente para fechar o acordo o mais breve possível. Diversas reuniões foram realizadas com a empresa e está se trabalhando em uma minuta de acordo.

6. "Famílias de crianças com AME tipo III continuam sem acesso a qualquer tratamento pelo SUS, enquanto as com AME tipo I dependem de processos judiciais para obter o Zolgensma. Quais ações concretas o Ministério planeja implementar para corrigir essa desigualdade?"

A Conitec avaliou e recomendou a não incorporação do nusinersena e do risdiplam para AME tipo 3. As informações pela negativa podem ser conferidas, respectivamente, nos Relatórios Técnicos nº 595^[3] (0045134631) e nº 710^[4] (0045134692).

Em 13 de novembro de 2024, a empresa detentora do registro do nusinersena - Biogen Brasil - protocolou novo pedido de avaliação da tecnologia para o tratamento da AME tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação. A análise seguirá o rito estabelecido na Lei nº 8.080/1990 e no Decreto nº 7.646/2011.

De acordo com o PCDT da AME 5q Tipos 1 e 2^[1] (0045134061), publicado por meio da Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 6^[2], de 15 de maio de 2023, os bebês com os subtipos da condição dispõem dos medicamentos nusinersena e risdiplam no âmbito do SUS.

7. "A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi regulamentada pelo Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida

crucial para o diagnóstico precoce da doença?"

A Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é de competência da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES/MS. Sugere-se verificar manifestação da área.

8. "O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?"

Como informado, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é de competência da SAES/MS. Sugere-se verificar manifestação da área.

9. "Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?"

Informações sobre a gestão de recursos extrapolam as atribuições desta área.

10. "O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?"

O ACR visa equilibrar os riscos para o Ministério da Saúde tanto da perspectiva financeira, quanto da efetividade da terapia no longo prazo.

As parcerias para transferência de tecnologia ou produção nacional não são de competência do DGITS/SECTICS. Sugere-se o encaminhamento da demanda ao Departamento do Complexo Econômico-Industrial da Saúde e de Inovação para o SUS - DECEIIS/SECTICS/MS, área responsável pela proposição, implementação e avaliação das políticas, programas e ações voltados à estratégia nacional de fomento, fortalecimento, desenvolvimento e inovação no âmbito do Complexo Industrial da Saúde.

IV. DA DISPONIBILIZAÇÃO DE INFORMAÇÕES NA INTERNET

As demandas submetidas à apreciação da Conitec e o status do processo podem ser conferidas em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/tecnologias-demandadas> >.

Os relatórios técnicos e para a sociedade, bem como as portarias decisórias podem ser encontrados em: < <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-conitec> >.

V. CONCLUSÕES

Com base no apresentado, conclui-se que todos os questionamentos foram respondidos item a item. Encaminham-se, em anexo, os Relatórios de Recomendação nº 595 (0045134631) e nº 710 (0045134692) e o PCDT da AME 5q Tipos 1 e 2 vigente (0045134061).

ANA CAROLINA DE FREITAS LOPES

LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN
Diretora
DGITS/SECTICS/MS

[1] Conforme dispõe o art. 13 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017 a SE/Conitec é exercida pelo DGITS/SCTIE/MS.

[2] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf

[3] <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/2023/consulta-publica-sectics-ms-no-44>

[4] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2022/20221207_relatorio_zolgensma_ame_tipo_i_793_2022.pdf



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Fontes Schluckebier Bonan, Diretor(a) do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde**, em 16/01/2025, às 13:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andrea Brigida de Souza, Coordenador(a) de Incorporação de Tecnologias**, em 16/01/2025, às 15:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045557384** e o código CRC **79A1F429**.



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

DESPACHO

DAF/SECTICS/MS

Brasília, 13 de janeiro de 2025.

NUP: 25000.186009/2024-13

Documento: Requerimento de Informação nº 4418/2024 (0044877761)

Interessado: Deputado Federal Evair Vieira de Melo.

Assunto: No interesse do Requerimento de Informação nº 4418/2024, o qual requisita informações sobre o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscula Espinhal (AME).

À Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa - COGAD/SECTICS

Trata-se do Despacho COGAD/SECTICS (0045466163), que encaminha o **Ofício nº 460** (0045064242), referente ao **Requerimento de Informação nº 4418/2024**, de autoria do **Deputado Federal Evair Vieira de Melo (PP/ES)**, por meio do qual requisita a Senhora Ministra de Estado da Saúde, Nísia Trindade Lima, *informações sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).*

Dos questionamentos trazidos pelo supracitado ofício, esta área técnica se manifesta acerca do seguinte item:

Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?

Considerando as competências do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF, informa-se que não houve falhas na gestão dos recursos orçamentários alocados neste Departamento para a referida tecnologia, sendo previsto recursos para sua disponibilização assim que cumpridas as etapas administrativas mencionadas na Nota Técnica nº 458/2024-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0045131395).

À apreciação e providências pertinentes.

ROBERTO EDUARDO SCHNEIDERS



Documento assinado eletronicamente por **Roberto Eduardo Schneiders, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos substituto(a)**, em 14/01/2025, às 14:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045479377** e o código CRC **86969725**.

Referência: Processo nº 25000.186009/2024-13

SEI nº 0045479377



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde
Gabinete
Coordenação de Gestão Técnica e Administrativa

DESPACHO

SECTICS/COGAD/SECTICS/GAB/SECTICS/MS

Brasília, 16 de janeiro de 2025.

URGENTE

Referência Sei: 0045429614, 0045557384 e 0045479377.

Proveniência: Deputado Federal Evair Vieira de Melo.

Assunto: Requerimento de Informação nº 4418/2024, por meio do qual requisita informações sobre o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscula Espinhal (AME).

Ciente e de acordo com o teor das Notas Técnicas nº 16/2025-CGQBIO/DECEIIS/SECTICS/MS (0045429614), nº 31/2025-CITEC/DGITS/SECTICS/MS (0045557384) e do Despacho DAF (0045479377), elaborados no âmbito das áreas técnicas desta Secretaria, que tratam de manifestações acerca do Requerimento de Informação nº 4418/2024, por meio do qual requisita informações sobre o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscula Espinhal (AME).

Restitua-se à Assessoria Especial de Assuntos Parlamentares e Federativos (ASPAR), para análise e providências pertinentes.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da
Saúde substituto



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Pinheiro Safatle, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde substituto(a)**, em 16/01/2025, às 17:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0045562727** e o código CRC **A5D6753C**.



CÂMARA DOS DEPUTADOS
Primeira-Secretaria

Ofício 1ªSec/RI/E/nº 460

Brasília, 16 de dezembro de 2024.

A Sua Excelência a Senhora
NÍSIA TRINDADE
Ministra de Estado da Saúde

Assunto: **Requerimento de Informação**

Senhora Ministra,

Nos termos do art. 50, § 2º, da Constituição Federal, encaminho a Vossa Excelência cópia(s) do(s) seguinte(s) Requerimento(s) de Informação:

PROPOSIÇÃO	AUTOR
Requerimento de Informação nº 4.301/2024	Deputada Rosangela Moro
Requerimento de Informação nº 4.309/2024	Deputado Cabo Gilberto Silva
Requerimento de Informação nº 4.317/2024	Deputada Julia Zanatta
Requerimento de Informação nº 4.409/2024	Deputado Gustavo Gayer
Requerimento de Informação nº 4.418/2024	Deputado Evair Vieira de Melo
Requerimento de Informação nº 4.423/2024	Deputada Rosangela Moro
Requerimento de Informação nº 4.426/2024	Deputado Gustavo Gayer
Requerimento de Informação nº 4.433/2024	Deputada Laura Carneiro
Requerimento de Informação nº 4.480/2024	Deputado Dr. Frederico

Por oportuno, solicito, na eventualidade de a informação requerida ser de natureza sigilosa, seja enviada também cópia da decisão de classificação proferida pela autoridade competente, ou termo equivalente, contendo todos os elementos elencados no art. 28 da Lei nº 12.527/2011 (Lei de Acesso à Informação), ou, caso se trate de outras hipóteses legais de sigilo, seja mencionado expressamente o dispositivo legal que fundamenta o sigilo. Em qualquer caso, solicito ainda que os documentos sigilosos estejam acondicionados em invólucro lacrado e rubricado, com indicação ostensiva do grau ou espécie de sigilo.

Atenciosamente,

Deputado LUCIANO BIVAR
Primeiro-Secretário

- NOTA: os Requerimentos de Informação, quando de autorias diferentes, devem ser respondidos separadamente.

/LMR





REQUERIMENTO DE INFORMAÇÃO N.º ,DE 2024
(Do Senhor Evair Vieira de Melo)

Requer, nos termos constitucionais e regimentais, que sejam prestadas informações pela Excelentíssima ministra da Saúde, Senhora Nísia Trindade, sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Senhor **Presidente**,

Com fundamento no art. 50, § 2º, da Constituição Federal, combinado com os arts. 115 e 116 do Regimento Interno da Câmara dos Deputados que, ouvida a Mesa, seja encaminhado pedido de informações à Excelentíssima ministra da Saúde, Senhora Nísia Trindade, sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Com o intuito de prestar esclarecimentos a esta Honrosa Casa, solicita-se as seguintes informações:

- *Ministra, o Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, e o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), conforme determina a Lei 12.401/2011 e pelo Decreto*





7.646/2011. Por que, até agora, passados quase 18 meses, o protocolo ainda não foi publicado e o medicamento não está disponível para os pacientes?

- O descumprimento do prazo legal coloca em risco a vida de bebês com AME, uma condição que exige tratamento urgente. Por que o Ministério da Saúde permitiu esse atraso e quais medidas foram tomadas para reparar essa falha?
- O governo gastou R\$ 457 milhões com o Zolgensma em ações judiciais nos últimos dois anos, enquanto a terapia poderia ser disponibilizada de forma mais eficiente e acessível por meio do SUS. Por que o Ministério tem optado por arcar com custos mais altos por meio de judicialização em vez de resolver a pendência administrativa para garantir acesso universal?
- Qual é a posição do Ministério sobre a negociação com a Novartis, considerando que o preço do medicamento foi apontado como um dos principais entraves? O governo tem trabalhado ativamente para fechar o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), ou as famílias continuarão dependendo da via judicial?
- O Ministério afirma que o medicamento será oferecido apenas mediante ordem judicial enquanto não houver formalização do ACR. Como essa abordagem condiz com o princípio da universalidade e equidade do SUS?
- Famílias de crianças com AME tipo III continuam sem acesso a qualquer tratamento pelo SUS, enquanto as com AME tipo I dependem de processos judiciais para obter o Zolgensma. Quais ações concretas o Ministério planeja implementar para corrigir essa desigualdade?
- A Lei 14.154/2021, que prevê o teste do pezinho ampliado para detectar AME em recém-nascidos, ainda não foi





regulamentada pelo Ministério. Quando o governo federal planeja cumprir sua obrigação e implementar essa medida crucial para o diagnóstico precoce da doença?

- O Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) apresenta avanços desiguais no país, com apenas algumas regiões oferecendo diagnóstico de AME. O Ministério reconhece sua responsabilidade em garantir acesso universal ao teste ampliado? Quais ações estão em andamento para corrigir essas disparidades regionais?*
- Com base nas informações divulgadas, o orçamento destinado à compra do Zolgensma está alocado na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e no Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Considerando os atrasos, houve falhas na gestão desses recursos? Quem será responsabilizado por esse descaso?*
- O custo elevado do Zolgensma está sendo usado como justificativa para a demora em sua disponibilização. O Ministério tem algum plano estratégico para renegociar valores com a Novartis ou buscar alternativas viáveis, como parcerias público-privadas ou produção nacional?*

JUSTIFICATIVA

Este requerimento tenciona o pedido de informações informações à Excelentíssima ministra da Saúde, Senhora Nísia Trindade, sobre o descumprimento de portaria e os gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde





(SUS).

Isto porque, conforme noticiado¹, o Ministério da Saúde gastou R\$ 457 milhões com o fornecimento do Zolgensma – usado contra Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I – em 2023 e 2024. Essa terapia gênica da Novartis deveria estar disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) desde 4 de junho do ano passado, mas ainda não é ofertada aos pacientes. Uma das saídas encontradas para que não fiquem sem tratamento passa pela judicialização. Ao todo, o governo federal desembolsou R\$ 305 milhões em 2023, com 64 ações judiciais em 12 estados e no Distrito Federal. Mais R\$ 152 milhões saíram dos cofres em 2024, com 41 processos em nove estados e na capital federal – recordista em casos judicializados.

A coluna obteve os dados por meio da Lei de Acesso à Informação (LAI), cuja resposta foi recebida na última quarta-feira (27/11).

O Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal (Iname) estima que existam 1.795 pacientes com AME no Brasil. Desses, 75 têm até 2 anos de idade, faixa etária limite para o uso do medicamento, conforme aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Das oito terapias gênicas aprovadas pela Anvisa, o Zolgensma (onasemnogeno abeparvoque) representou, de longe, o maior gasto durante o governo de Luiz Inácio Lula da Silva (PT). Seu custo acumulado é 44 vezes superior ao do segundo medicamento mais oneroso: o Kymriah (tisagenlecleucel), usado no tratamento de alguns tipos de câncer hematológico, que custou R\$ 10,3 milhões ao governo em quatro processos este ano.

Na terceira posição está o Luxturna (voretigene neparvoveque), indicado para a perda de visão causada por distrofia hereditária da retina, com um gasto de R\$ 4,6 milhões em um processo de 2023. Os

¹ <https://www.metropoles.com/colunas/tacio-lorran/sus-zolgensma-governo-lula>





outros cinco medicamentos aprovados não geraram judicializações no período.

O principal entrave para a disponibilização do Zolgensma no SUS, segundo apuração da coluna, é a indefinição do preço que será assumido pelo governo. Interlocutores informaram que representantes do Ministério da Saúde e da Novartis têm reunião marcada para esta segunda-feira (2/12) com o objetivo de discutir ajustes no Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR). O último encontro entre as partes ocorreu em 22 de novembro.

“O maior desafio para as pessoas com AME hoje é a equidade no acesso aos tratamentos. Temos um medicamento que já foi incorporado, mas ainda não está disponível para as famílias: o Zolgensma. Além disso, os pacientes do tipo III continuam sem acesso a tratamento. Essas questões precisam de solução urgente, pois quem convive com uma doença degenerativa não pode esperar”, afirmou a diretora nacional do Iname, Diovana Loriato.

Atualmente, existe apenas um protocolo de intenções, assinado pelo ex-ministro da Saúde Marcelo Queiroga e pela Novartis em dezembro de 2022, pouco antes do fim do mandato. Conforme o anúncio oficial da época, as diretrizes do SUS estabelecem que o medicamento pode ser administrado em bebês com AME tipo I, com até 6 meses de idade e que não estejam em ventilação invasiva por mais de 16 horas diárias.

Na época, a justificativa para limitar a idade era a maior eficácia do tratamento nessa faixa etária. No entanto, algumas famílias têm recorrido à judicialização para obter a terapia gênica fora dos critérios estabelecidos pelo Ministério.

“Para que o medicamento seja disponibilizado à população, é necessária a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e a formalização de um Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR), atualmente em fase de negociação. Por isso, o Ministério da





Saúde fornece o Zolgensma apenas mediante ordem judicial, com a devida instrução da Advocacia-Geral da União (AGU)”, esclareceu a pasta em nota oficial.

Outra dificuldade está no diagnóstico, que frequentemente é de difícil acesso e precisa ser realizado precocemente para garantir melhores resultados no tratamento.

“Se a criança não recebe o Zolgensma, perde toda a possibilidade de melhora clínica, porque, no caso da AME, os neurônios perdidos não são recuperados. O objetivo é evitar a perda desses neurônios. Por isso, é fundamental iniciar o tratamento o mais cedo possível”, explicou Mayana Zatz, geneticista e professora do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (USP).

A Lei 14.154/2021, que institui o teste do pezinho ampliado, busca mudar esse cenário ao incluir a detecção da AME na quinta fase do exame. Contudo, essa legislação ainda não foi regulamentada. Atualmente, apenas o Distrito Federal e Minas Gerais oferecem o exame já com a capacidade de diagnosticar a AME, refletindo o avanço desigual do Programa Nacional da Triagem Neonatal (PNTN), coordenado pelo Ministério da Saúde.

Cabe à pasta a responsabilidade de adquirir o Zolgensma de forma centralizada junto à fabricante. Conforme um ofício enviado à coluna, o orçamento destinado ao cumprimento de decisões judiciais é alocado de acordo com a política ou o programa de saúde relacionado, em conjunto com a Subsecretaria de Planejamento e Orçamento (SPO). No caso do Zolgensma, o recurso está vinculado à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e ao Complexo Econômico-Industrial da Saúde (Sectics), atualmente sob a gestão do economista Carlos Gadelha.

Associações têm se mobilizado para pressionar o governo pela liberação da terapia gênica. “Até que as famílias consigam o





medicamento por via judicial (processo que pode levar mais de 12 meses), os pacientes começam o tratamento com outra medicação disponível no SUS. O custo elevado desse tratamento alternativo poderia ser evitado caso o Zolgensma estivesse disponível de imediato como primeira opção terapêutica”, destacou um manifesto do Universo Coletivo AME, obtido pela coluna.

Reconhecido como um dos medicamentos mais caros do mundo, o Zolgensma foi incorporado ao SUS em dezembro de 2022, após aprovação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A partir dessa data, o Ministério da Saúde tinha 180 dias para publicar o Protocolo de Tratamento e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – documento que orienta o manejo clínico do paciente – e disponibilizar a terapia gênica.

Contudo, o prazo estipulado pela Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011 não foi cumprido. Até esta segunda-feira (2/12), a disponibilização do Zolgensma na rede pública já acumulava um atraso de quase 1 ano e 6 meses. Inicialmente, o parecer da Conitec foi desfavorável à incorporação do medicamento. No entanto, após consulta pública e a apresentação de uma proposta de Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) pela Novartis, a decisão foi revertida.

O ACR foi determinante para a mudança de rumo. Conforme anunciado, o acordo estabelece que o pagamento pelo medicamento será dividido em cinco parcelas anuais de 20% cada, condicionadas à evolução clínica do paciente. Além disso, 3% do valor total devem ser destinados ao Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), segundo a Novartis. Nesse modelo, a União fica isenta de arcar com os custos em casos de piora ou morte do paciente. Entretanto, os termos do acordo ainda estão em negociação.

“A Novartis é contrária à judicialização como política de acesso a medicamentos, pois isso compromete a sustentabilidade do sistema e não garante amplo acesso aos pacientes. Por esse motivo, a empresa





trabalha em colaboração estreita com os atores do sistema de saúde para desenvolver modelos customizados e sustentáveis de acesso. Todos os centros habilitados para o tratamento com o Zolgensma já possuem acordos comerciais estabelecidos e estão aptos a negociar casos individualmente, se necessário”, informou a empresa em nota.

Os requisitos de cobertura pelo SUS também se aplicam aos planos de saúde. O Zolgensma foi incluído no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) em fevereiro de 2023. Desde então, os planos de saúde são obrigados a custear o tratamento, o que gerou debates no setor.

O prazo para as operadoras de planos de saúde é mais curto do que o da rede pública. Conforme a Lei 14.307/2022, os planos têm até 60 dias para incluir em sua cobertura qualquer tratamento aprovado pela Conitec e incorporado ao SUS.

A AME é uma doença genética rara, degenerativa, progressiva e hereditária que afeta as células nervosas da medula espinhal e do cérebro. Sua causa está associada a uma mutação no gene SMN1, responsável pela produção da proteína SMN – cuja deficiência provoca a degeneração e a morte dos neurônios motores, responsáveis por controlar os movimentos musculares do corpo.

A doença é classificada em três tipos principais:

- Tipo I: A forma mais grave, que afeta bebês.
- Tipo II: Manifesta-se em crianças com até 10 anos de idade.
- Tipo III: Surge na adolescência ou na vida adulta.

De acordo com estimativas, a AME afeta aproximadamente 1 em cada 10 mil pessoas. Além do Zolgensma, o Ministério da Saúde já incorporou outros tratamentos para a AME, como o nusinersena e o risdiplam.

Destarte, apresentamos este requerimento com a finalidade de desanuviar as dúvidas sobre o descumprimento de portaria e os





CÂMARA DOS DEPUTADOS

gastos de R\$ 457 milhões pelo Governo Federal com o medicamento Zolgensma, destinado ao tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME), em meio a atrasos na sua disponibilização pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Brasília, de de 2024.

DEPUTADO Evair Vieira de Melo

Apresentação: 02/12/2024 14:19:13.150 - MESA

RIC n.4418/2024





MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 15 DE MAIO DE 2023.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da
Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação nº 781/2022 e o Relatório de Recomendação nº 748 – Novembro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme as suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 03, de 18 de janeiro de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 31 de janeiro de 2022, seção 1, página 222.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR
CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

ANEXO
PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS 1 e 2

1. INTRODUÇÃO

As atrofias musculares espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de atrofias musculares espinhais estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é a forma mais comum nesse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e no tronco encefálico. A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica, apresentando uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos, conforme verificado em estudos realizados fora do Brasil^{1,2}. Já as AME não-5q são um grupo em expansão e heterogêneo de doenças do neurônio motor, com aspectos clínicos e genéticos complexos, que atingem outros genes que não *SMN1*³.

A AME 5q é causada por alterações no *locus* do gene de sobrevivência do neurônio motor, localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. O *locus* é constituído por dois genes parálogos (classe particular de homólogos resultantes da duplicação genômica): o gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*), localizado na região centromérica. Os genes *SMN1* e *SMN2* são responsáveis pela síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), fundamental para a manutenção dos neurônios motores. A ocorrência de deleções, duplicações e conversões acometendo esses genes constitui o principal mecanismo molecular associado à AME 5q⁴⁻⁷.

Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene *SMN1* estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, mutação de ponto em homozigose. O gene parálogo *SMN2* revela uma constituição similar ao *SMN1*, contudo, as sequências genômicas de *SMN2* diferem principalmente em uma base nucleotídica - C (citossina) por T (timina) na posição 6 do éxon 7. Enquanto o *SMN1* expressa altos níveis de proteína SMN de comprimento total e funcional, o *SMN2* produz baixos níveis de transcrição de proteína SMN de comprimento total (aproximadamente 10% dos transcritos) e uma abundância de uma isoforma processada (*SMNΔ7*) que não inclui o éxon 7 e codifica de forma instável a proteína SMN, que é rapidamente degradada. É importante ressaltar que a perda completa de proteína SMN é uma condição letal e que a AME é causada por baixos níveis de proteína SMN - não sua ausência total e, por isso, não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para a *SMN1* quanto para a *SMN2*^{5,7-11}.

A alteração bialélica do gene *SMN* é a situação em que a doença se expressa, sendo que o número de cópias do gene *SMN2*, que pode variar de zero a oito, é o principal determinante da gravidade da doença¹². Contudo, essa relação não pode ser considerada determinante, pois os níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, variam e nem sempre se correlacionam com o número de cópias de *SMN2* e com os níveis de RNA mensageiro^{13,14}. Ademais, pacientes com o mesmo número de cópias de *SMN2* podem apresentar fenótipos muito diferentes, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos relacionados à manifestação clínica e gravidade da AME 5q¹⁵⁻¹⁹.

No sistema nervoso central (SNC), os neurônios motores inferiores, localizados no corno anterior da medula espinhal, são os principais alvos da doença. A falta da proteína SMN resulta em degeneração e perda progressiva da função desses neurônios, deixando os neurônios sensoriais intactos. Essa degeneração resulta em fraqueza, hiporreflexia e atrofia simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores, superiores, e, durante a progressão da doença, pode afetar os músculos axiais, da respiração e bulbares que, por sua vez, pode gerar falha respiratória e morte^{5,20,21}.

A doença apresenta um padrão clínico similar ao miopático, com maior acometimento dos músculos proximais do que distais, dos membros inferiores do que os superiores, e estes últimos são mais afetados que os músculos da face e diafragma, ou seja, a fraqueza e atrofia musculares não apresentam uma distribuição homogênea^{5,8,21}.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos. Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da AME 5q tipo 1B/C e tipo 2 (ver classificação no item 3 – Diagnóstico), em caso de doentes com diagnóstico genético confirmado e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas/dia). A metodologia de busca e avaliação das evidências estão detalhadas no **Apêndice 2**.

2. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

G12.0 - Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)

G12.1 - Outras atrofias musculares espinais hereditárias

3. DIAGNÓSTICO

3.1 Classificação dos tipos de AME 5q

A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos^{5,22}.

A AME 5q tipo 1 tem início precoce e é a mais grave e também a mais comum, representando 58% dos casos²³. Os pacientes apresentam hipotonia, controle insuficiente da cabeça, redução de reflexos ou arreflexia antes dos 6 meses de idade, hipotonia profunda e geralmente nunca são capazes de se sentar sem auxílio. A fraqueza dos músculos intercostais é evidenciada pela observação de um padrão de respiração paradoxal do tipo abdominal, com a relativa preservação do diafragma, geralmente evoluindo para uma insuficiência respiratória antes dos 2 anos de vida. Fraqueza na deglutição e fasciculações de língua estão frequentemente presentes, e, à medida que a língua e os músculos faríngeos se enfraquecem, esses pacientes correm risco de aspiração. Apesar de todos estes sintomas, a cognição é normal²².

A AME 5q tipo 1 pode ser dividida em 1a, 1b e 1c. Indivíduos com AME 5q tipo 1a, também denominada AME 5q tipo 0, apresentam apenas uma cópia do gene *SNM2* e nenhum marco de desenvolvimento. A doença tem início pré-natal, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento; o exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, e a doença evolui para o óbito neonatal precoce^{22,24}. Pacientes com AME tipo 1b geralmente apresentam duas cópias do gene *SNM2*, com início dos sintomas antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. Pacientes com AME tipo 1c apresentam usualmente três cópias do gene *SNM2*, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico e problemas respiratórios e alimentares que atingem um *plateau* nos primeiros 2 anos^{22,25,26}.

Já a AME 5q tipo 2 é caracterizada pela manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses de idade e estima-se que representa 27% dos casos de AME 5q². A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Os pacientes, em geral, não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes¹². Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo 2, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo 2²¹. A

escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo 2, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte^{12,21}.

Os tipos 3 e 4 da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos portadores da mutação, respectivamente. De forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 18 meses de vida. Nesses subtipos, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos. O alcance de marcos motores é bem distinto entre as classificações, sendo que o tipo 3 apresenta pior função motora e o tipo 4 o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados^{1,6,14,22}. As características dos subtipos da AME 5q estão sintetizadas no **Quadro 1**.

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

Subtipo de AME 5q	Proporção	Número de cópias de <i>SMN2</i>	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 – 3 cópias	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3 cópias	7-18 meses	> 2 anos a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 – 4 cópias	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

3.2 Diagnóstico clínico e genético

Em pacientes com AME 5q tipo 1 sintomáticos, a suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular²¹. A fraqueza é progressiva, geralmente simétrica e mais proximal que distal, com predomínio nos membros inferiores, sensibilidade preservada e reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos, com fasciculações presentes (preservação da mímica facial e interação com o examinador, isto é, acompanhamento com olhar e sorrir). Clinicamente, nota-se também fraqueza dos músculos intercostais, tórax em forma de sino e padrão respiratório paradoxal. A gravidade da fraqueza geralmente se correlaciona com a idade de início das manifestações clínicas e, portanto, quanto mais precoce o início dos sinais e sintomas, mais rápido deve ser o diagnóstico²⁷.

Nos pacientes com AME 5q tipo 1 pré-sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, entre pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, preconiza-se a realização de teste genético para corroborar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho.

Já em pacientes com AME 5q tipo 2, o início dos sintomas ocorre até os 18 meses de vida e é marcado pelo atraso no desenvolvimento motor das crianças portadoras. De forma geral, além do atraso motor, pode-se observar ganho de peso insuficiente, em decorrência da dificuldade de engolir; fraqueza dos músculos intercostais, respiração diafragmática, dificuldade para tossir (tosse fraca), presença de tremores finos nas mãos, contraturas nas extremidades inferiores e desenvolvimento de escoliose²⁷.

Como a AME 5q é uma doença genética, causada pela ausência homozigótica do éxon 7 e, eventualmente, do éxon 8 do gene *SMN1*, seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares^{23,27,28}. De forma geral, não há necessidade de realização de biópsia muscular, eletromiografia ou mensuração dos níveis séricos de creatinoquinase (CK). O padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de *SMN1* e *SMN2*, usando MLPA (do inglês, *multiplex ligation-dependent*

probe amplification) ou qPCR (do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*). A ausência das duas cópias completas de *SMN1* (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA confirmará o diagnóstico da AME 5q. Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade) deverão ser submetidos ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo 1 ou tipo 2^{6,28,29}.

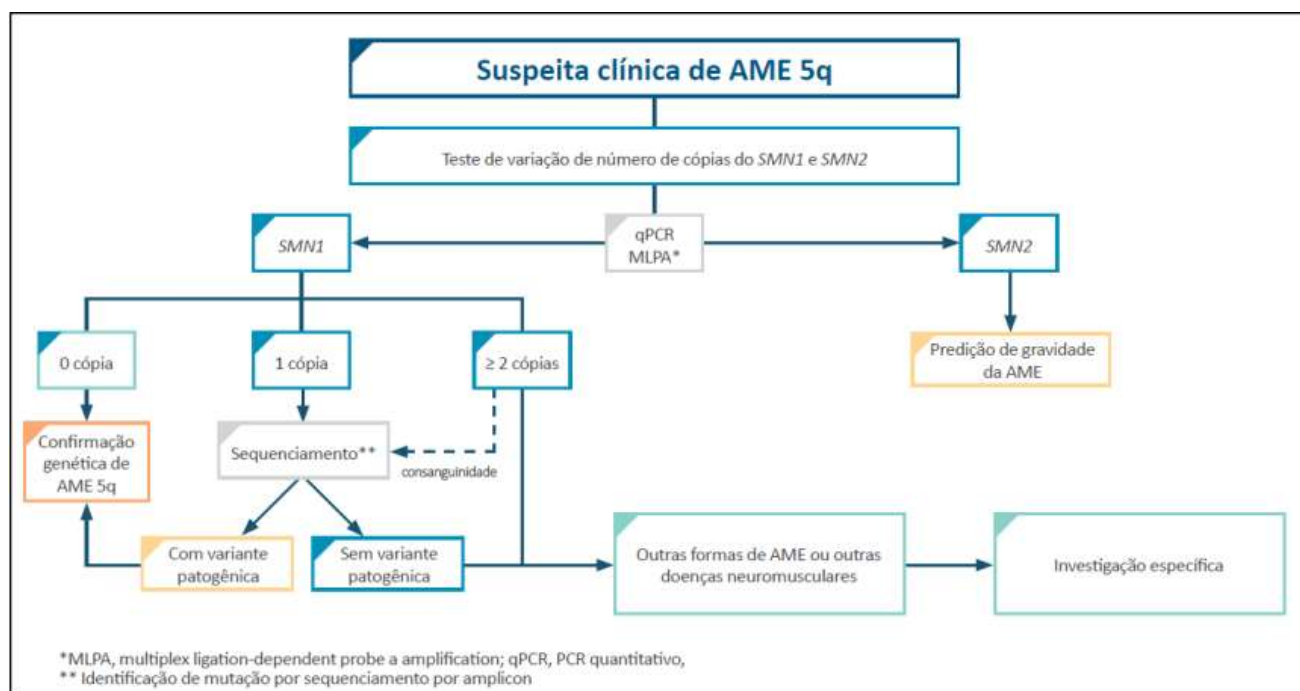
Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo 1 apresenta duas cópias do gene *SMN2*, ao passo que pacientes com AME 5q tipo 2 apresentam, geralmente, três cópias do gene; e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo³⁰⁻³². Além das cópias de *SMN2*, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliadas²⁶ (**Quadro 2**). Os passos diagnósticos estão sintetizados na **Figura 1**.

Quadro 2 - Características da AME 5q tipos 1 e 2.

Tipo de AME 5q	Início da doença	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução	Número de cópias de <i>SMN2</i>
0 ou 1a	Pré-natal	Nenhum	Morte em semanas	1
1b/c	< 6 meses	Controle cefálico pobre ou ausente	Hipotonia grave e precoce, problemas respiratórios e alimentares com declínio progressivo, expectativa de vida de até 24 meses.	2 a 3
2	Entre 7 e 18 meses	Sentar com ou sem apoio, permanecer sentado sem apoio	Fraqueza muscular, principalmente dos membros inferiores; fraqueza bulbar, causando tosse fraca e dificuldade de deglutição; contraturas, tremores e fraqueza dos músculos intercostais.	3

Nota: a Lei Federal 14.154, de 2021, incluiu no denominado “Teste do Pezinho” o diagnóstico da AME em recém-nascidos.

Figura 1 - Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Adaptado de: Mercuri *et al*²⁷.



4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipos 1 e 2.

O paciente elegível para uso de nusinersena ou risdiplam deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou 2, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação:

Para pacientes com AME 5q do tipo 1:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*.
- Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de *SMN2* e início dos sintomas até o sexto mês de vida.

Para pacientes com AME 5q do tipo 2:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*.
- Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de *SMN2*;
 - até 12 anos de idade no início do tratamento, ou mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.

Adicionalmente, independentemente da manifestação de sintomas, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia e estando com o calendário de vacinação em dia.

5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem qualquer um dos itens a seguir:

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias¹¹;
- sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1a (ou 0); ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento; OU
- sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade; E
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas.

Adicionalmente, para o tratamento com nusinersena, também devem ser observados os seguintes critérios de exclusão:

- Presença de contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;
- história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado.

Já para o tratamento com risdiplam, adicionalmente, serão excluídos pacientes com idade inferior a 16 dias de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população⁵⁰.

6. TRATAMENTO

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, levando ao aumento da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes com AME 5q. Estudos da história natural da doença comprovam que houve aumento significativo da expectativa e qualidade de vida de indivíduos com AME 5q a partir da disponibilidade de cuidados de suporte e terapêuticos^{32,33}.

A AME é uma doença complexa que acomete diferentes aspectos do cuidado e profissionais da saúde. Uma conduta multidisciplinar é o elemento-chave na atenção aos pacientes com atrofia muscular espinhal, incluindo nutricionistas, enfermeiros, fonoaudiólogos e fisioterapeutas, além dos cuidados médicos.

6.1 Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso desses pacientes abrange, essencialmente, os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.

6.1.1 Suporte nutricional

O suporte nutricional se faz necessário, uma vez que as crianças com AME 5q perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral. Também podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado à morbimortalidade desses pacientes, por estar associado à aspiração silenciosa e, conseqüentemente, pneumonia.

Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipações graves²⁰.

Os pacientes com AME 5q tipo 1 podem apresentar fraqueza muscular mastigatória, dificuldades de abrir a boca, pouco controle da cabeça, disfagia e problemas respiratórios que podem culminar na ingestão calórica reduzida e aspiração de alimentos. O controle nutricional e digestivo é destinado principalmente para resolver problemas relacionados à deglutição, disfunção gastrointestinal e suplementação alimentar ou controle de peso. É necessário monitorar sinais e sintomas, como refluxo gastroesofágico, constipação, retardo do esvaziamento gástrico e vômitos. Preconiza-se que o monitoramento nutricional envolva não apenas o controle de peso, mas também a ingestão de líquidos, macronutrientes e micronutrientes, especialmente a ingestão de cálcio e vitamina D para fortalecimento ósseo^{5,26}.

6.1.2 Cuidados respiratórios

Preconiza-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME 5q podem apresentar um diafragma relativamente forte e músculos intercostais fracos que, somados à dificuldade de tossir e eliminar o muco, podem resultar em hipoventilação (agravada durante o sono), atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes^{10,32,34}.

A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes, especialmente nos casos de AME 5q tipo 1. Além disso, preconiza-se o uso de medidas para a remoção de muco e secreções aéreas. Em certos casos, indica-se o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) com pressão positiva ou mesmo a ventilação mecânica invasiva.

A VNI é preconizada para todas as crianças com AME com sintomas respiratórios, com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, e para as crianças que não se assentam mesmo antes do surgimento de sinais de insuficiência respiratória, visando a prevenir e minimizar a distorção da parede torácica, melhorar o funcionamento e desenvolvimento pulmonar e atenuar a dispneia. No entanto, o uso de VNI apresenta algumas limitações, como encontrar uma interface adequada e com bom ajuste para crianças e as complicações do uso da interface por longos períodos de tempo, como por mais de 16 horas por dia, o que pode ocasionar irritações e lesões de pele, hipoplasia da face média, distensão gástrica e vômitos^{10,32,34}.

A ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia, é uma opção para os pacientes em que a VNI não é efetiva. Essa decisão deve ser tomada considerando-se o estado clínico, prognóstico e qualidade de vida do paciente, baseada em uma discussão com a família. Em casos de asma, podem ser empregados broncodilatadores inalatórios¹⁰.

A critério médico, os cuidados respiratórios e o suporte ventilatório podem ser demandados no SUS via diferentes modalidades da atenção domiciliar ou hospitalar. O suporte ventilatório foi regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 68, de 23 de novembro de 2018, que incorporou no SUS a ventilação mecânica invasiva domiciliar para insuficiência respiratória crônica.

6.1.3 Cuidados ortopédicos, fisioterápicos, fonoaudiológicos e de terapia ocupacional

A AME 5q é primariamente uma doença do neurônio motor, mas a expressão deficiente da proteína SMN pode acontecer em todas as células durante o desenvolvimento fetal e pós-natal. Embora o acometimento de outros tecidos possa ter implicações nas condutas terapêuticas, em apenas uma parte dos pacientes com AME 5q verifica-se acometimento de outros órgãos¹⁰. Mesmo assim, os doentes também devem ser avaliados e tratados conforme os outros locais de manifestação da doença.

As condutas ortopédicas são destinadas à manutenção do movimento, prevenção e tratamento de fraturas, contraturas e deformidades pélvicas, torácicas, da coluna vertebral e dos membros inferiores. A escoliose é muito prevalente em pacientes com AME, assim como cifose torácica e deformidades do tórax. Para aqueles que não se sentam, as condutas dependem da sua estabilidade respiratória, digestiva e nutricional.

A Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência conta com profissionais e equipamentos importantes para o indivíduo diagnosticado com AME. A fisioterapia, a terapia ocupacional e fonoaudiologia são serviços preconizados para mitigar a progressão da AME, bem como as consequências ortopédicas, como as contraturas, e promover a melhoria na amplitude dos

movimentos^{5,35}. Estes cuidados estão previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS).

6.2 Tratamento medicamentoso

Até o momento, os medicamentos específicos para o tratamento de AME 5q são escassos. Os estudos recuperados têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA.

O nusinersena e o risdiplam são as alternativas medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde e a utilização simultânea desses medicamentos não está preconizada neste Protocolo devido à falta de evidências que demonstrem benefícios clínicos e segurança para os pacientes com essa associação. O tratamento medicamentoso preconizado neste Protocolo será feito de acordo com as definições a seguir.

Mudança do tratamento de nusinersena para risdiplam

- Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com nusinersena, o médico assistente poderá prescrever risdiplam após preenchimento de relatório médico descrevendo os motivos para suspensão e troca de tratamento. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:
 - ocorrência de eventos adversos graves^a ao nusinersena que demandem a suspensão do tratamento;
 - evolução para contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do nusinersena, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;
 - surgimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
 - necessidade de uso de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado;
 - Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND - *Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*; ou HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded*) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerada regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.

Mudança do tratamento de risdiplam para nusinersena

- Nos casos de pacientes que iniciaram com risdiplam, o médico assistente poderá prescrever nusinersena após apresentar relatório médico descrevendo os motivos para a suspensão e troca de medicamento. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:
 - Ocorrência de eventos adversos que demandem a suspensão do tratamento;
 - Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerada regressão na escala de

^a Os eventos adversos graves incluem infecções graves, alterações da coagulação sanguínea, alterações da função renal, sintomas de hipertensão intracraniana, cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila, dor e febre, lesão do parênquima nervoso, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões. Outras reações não previstas impedem a administração continuada do medicamento.

mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.

Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o questionário previsto no **Apêndice 1** (Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2).

Risdiplam

O risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*) desenvolvido para tratar a AME. Ele interfere no *splicing* de *SMN2* para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promovendo um aumento na produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, o risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis funcionais da proteína SMN. O risdiplam se distribui de modo uniforme em todas as partes do corpo, incluindo o SNC, atravessando a barreira hematoencefálica e levando, assim, ao aumento da proteína SMN no SNC e em todo o corpo. As concentrações de risdiplam no plasma e da proteína SMN no sangue refletem sua distribuição e seus efeitos farmacodinâmicos em tecidos, como o cerebral e o muscular⁴⁹.

O peso corporal e a idade foram identificados como covariáveis na análise de farmacocinética populacional. Desse modo, a dose é ajustada com base na idade (abaixo e acima de 2 anos) e peso corporal (até 20 kg) para obter uma exposição semelhante entre as faixas de idade e peso corporal. Não há dados disponíveis em pacientes com menos de 16 dias de idade⁴⁹.

O risdiplam é metabolizado principalmente por flavina monooxigenase 1 e 3 (FMO1 e FMO3) e também pelas CYPs 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. A administração concomitante de 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia, um forte inibidor de CYP3A, com uma dose oral única de 6 mg de risdiplam não mostrou efeito clinicamente relevante na farmacocinética do risdiplam (aumento de 11% na ASC, redução de 9% na C_{máx})⁴⁹.

O risdiplam não é um substrato da proteína humana tipo 1 de resistência a múltiplos medicamentos (MDR1). Aproximadamente 53% da dose (14% de risdiplam inalterado) são excretados nas fezes e 28% na urina (8% de risdiplam inalterado). O fármaco não metabolizado é o principal componente encontrado no plasma, totalizando 83% do material relacionado ao fármaco na circulação, enquanto o metabólito farmacologicamente inativo M1 foi identificado como o principal metabólito circulante⁴⁹.

Nusinersena

O nusinersena é um oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de *SMN2*, transcrito a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) do gene *SMN2*. O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se de maneira anti-sentido ao RNAm de *SMN2*, em um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto, por ligação perfeita à região intrônica 7, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o éxon 7 do RNAm de *SMN2*. A retenção do éxon 7 no RNAm de *SMN2* permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando à produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN³⁶.

Dados obtidos de autópsias de pacientes (n = 3) com AME mostraram que o nusinersena administrado por via intratecal é amplamente distribuído ao longo do SNC, atingindo concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo (medula espinhal). A farmacocinética das doses administradas por via intratecal (IT) foi determinada em pacientes pediátricos diagnosticados com AME³⁷. A concentração média no líquido cefalorraquidiano (LCR) do nusinersena foi verificada aproximadamente em 1,4 a 3 vezes após múltiplas doses de indução e manutenção, atingindo o estado estacionário em aproximadamente 24 meses. Nenhum acúmulo adicional nos tecidos do SNC ou no LCR é esperado com doses adicionais após atingir o estado estacionário. Após administração IT, as concentrações plasmáticas do nusinersena foram relativamente baixas quando comparadas com a

concentração observada no LCR³⁶.

O nusinersena é metabolizado lentamente pela via da hidrólise mediada por exonucleases e não é um substrato, inibidor ou indutor do complexo enzimático citocromo P450 (CYP450). A meia-vida de eliminação terminal no LCR foi estimada entre 135 e 177 dias. A provável via de eliminação é por excreção urinária do nusinersena e seus respectivos metabólitos³⁶.

6.2.1 Fármacos

- Risdiplam: pó para solução oral de 0,75 mg/mL.
- Nusinersena: solução injetável de 2,4 mg/mL.

6.2.2 Esquemas de administração

Risdiplam

O risdiplam pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado⁴⁹. A farmácia encarregada de realizar a constituição da solução oral, requisito a ser atendido para que o medicamento seja dispensado aos pacientes, deve atender aos padrões recomendados pelas normas da ANVISA de boas práticas. A inalação e o contato direto da pele ou membranas mucosas com o pó seco e a solução constituída devem ser evitados. O procedimento de constituição deve ser realizado com a utilização de luvas descartáveis, que também devem ser utilizadas na limpeza da superfície externa do frasco ou tampa e da superfície de trabalho após a constituição. Se houver contato, a área deve ser lavada completamente com água e sabão. Se este contato ocorrer com os olhos, eles devem ser lavados com água⁴⁹. Caso o pó esteja com data de validade vencida, o mesmo não deve ser utilizado. A solução reconstituída não deve ser dispensada se a data de “descartar a solução constituída após dia/mês/ano” exceder a data de validade original do pó. O medicamento não deve ser utilizado se algum dos suprimentos estiver danificado ou faltando. É necessário o uso de água purificada ou água estéril para injeção para constituir o medicamento. Seringas orais que não sejam as fornecidas nas embalagens não devem ser adicionadas. O pó (medicamento não constituído) deve ser mantido no cartucho e armazenado sob refrigeração entre 2 e 8 °C. A solução (medicamento constituído) também deve ser armazenada entre 2 a 8 °C e deve ser mantida no frasco original, sempre em posição vertical e com a tampa bem fechada. Manter no frasco âmbar original para proteger da luz. Após constituída, a solução possui prazo de validade de 64 dias. Orientações adicionais e instruções sobre a forma de constituição e forma de administração estão disponíveis na bula do medicamento⁴⁹.

O medicamento é administrado por via oral uma vez ao dia, utilizando a seringa oral fornecida, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. A dose diária preconizada de risdiplam para pacientes com AME é determinada pela idade e peso corporal (**Quadro 3**)⁴⁹.

Quadro 3 – Dose diária preconizada por idade e peso corporal.

Idade e peso corporal	Dose diária preconizada
16 dias a < 2 meses de idade	0,15 mg/kg
2 meses a < 2 anos de idade	0,20 mg/kg
≥ 2 anos de idade (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg)	5 mg

Mudanças na dose devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional de saúde. Especial atenção deve ser dada aos pacientes sujeitos a ganho ou perda de peso, em função da sua condição clínica ou faixa etária. Preconiza-se o ajuste de dose, pelo menos uma vez ao mês, até o paciente atingir 20 kg, em função da curva de ganho de peso na infância (lactente: 29 dias a 2 anos de idade; pré-escolar: 2 a 6 anos de idade e escolar). Doses maiores que 5 mg não foram estudadas e não são preconizadas.

Não há dados disponíveis em bebês com menos de 16 dias de idade⁴⁹.

Nusinersena

O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar. Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e administração do nusinersena³⁶. Preconiza-se que seja aspirado o mesmo volume de LCR antes da administração do nusinersena³⁷. Ultrassonografia ou outros exames de imagem podem ser usados para orientar a colocação da agulha espinhal, particularmente em pacientes mais jovens ou naqueles que possam necessitar de punção cervical guiada por imagem^{37,38}. Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados. Se indicados, recomenda-se a contagem de plaquetas, coagulograma completo e pesquisa de proteína na urina (preferencialmente usando-se amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteinúria elevada, deve-se proceder a uma avaliação clínica e laboratorial mais completa.

- **Fase inicial:** Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de nusinersena, por via intratecal, a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento.
- **Fase de manutenção:** 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada quatro meses.

É importante ressaltar que o ajuste de dose não está preconizado neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de esquemas posológicos diferentes do preconizado em bula.

6.2.3 Tempo de tratamento e critérios de interrupção

Risdiplam

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de risdiplam:

- a) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias;
- b) hipersensibilidade ou reação adversa grave ao risdiplam;
- c) regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerado regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento;
- d) gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais⁵⁰;
- e) decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso.

Nusinersena

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de nusinersena:

- a) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias;
- b) hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;

c) regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerado regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.

d) desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;

e) presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de SNC;

f) gravidez ou lactação, pois o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento³⁷;

g) decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso.

A insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo por outras causas não é considerada critério de suspensão do medicamento da AME 5q tipos 1 e 2.

Risdiplam e Nusinersena

No caso de falha terapêutica caracterizada pela ausência de benefício clínico, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias, o tratamento deve ser interrompido e não está indicada a troca por outro medicamento. Neste caso o paciente deve receber o tratamento não medicamentoso indicado.

6.2.4 Benefícios esperados

O tratamento de doentes de AME 5q é multiprofissional e multidisciplinar, jamais devendo se resumir à prescrição e administração de nusinersena ou risdiplam.

Os seguintes benefícios devem ser esperados com o uso de nusinersena ou risdiplam:

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipo 1 ou tipo 2;
- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento;
- melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante definida de acordo com o tipo de AME.

Risdiplam

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

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

Além dos benefícios expostos anteriormente, deve ser monitorada a ocorrência de eventos adversos oftalmológicos e do aparelho respiratório, como pirexia, infecção do trato respiratório, tosse, pneumonia e desconforto respiratório⁴⁹.

Além dos resultados de efetividade e segurança do risdiplam a serem medidos para avaliar os benefícios para os

pacientes, deve ser utilizado o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2 (**Apêndice 1**), anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames além do exame físico (incluindo o neurológico) para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

Nusinersena

- AME 5q tipo 1: melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala CHOP-INTEND ou HFMSE, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação nas escalas CHOP INTEND ou HFMSE, em relação à linha de base, ou seja, antes do início do uso de nusinersena, e mantida durante todo o período de tratamento;
- AME 5q tipo 2: melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos na escala HFMSE e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento.

Além destes benefícios, deve ser também monitorada a ocorrência de infecção das meninges (meningite) após o início do tratamento com nusinersena, pois trata-se de um evento adverso grave que necessita de intervenção imediata. Este evento pode estar potencialmente relacionado com o medicamento ou com o procedimento de sua administração.

Além dos resultados de efetividade e segurança (ocorrência de meningite) do nusinersena a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, deve ser utilizado o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2 (**Apêndice 1**), anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames além do exame físico (incluindo o neurológico) para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

7. MONITORAMENTO

O acompanhamento do uso dos medicamentos nusinersena ou risdiplam por pacientes com AME 5q tipos 1 ou 2 deve ser realizado com o objetivo de avaliar o desempenho da tecnologia (resultado terapêutico) em termos de benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes com medidas da efetividade clínica e segurança.

O deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do nusinersena ou risdiplam está vinculado à avaliação da efetividade e segurança destes medicamentos. A avaliação de desempenho se dará pela mensuração da efetividade e segurança do tratamento periodicamente, por meio de medidas de função motora, cardiorrespiratória, gastrointestinal e nutricional, por meio de questionário clínico a ser anexado à solicitação deste medicamento, bem como avaliação do perfil de eventos adversos (**Quadro 4**).

Antes do início do uso dos medicamentos propostos neste Protocolo, devem ter sido avaliados os dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem como os resultados de exames laboratoriais. Esses exames e questionário deverão ser incluídos no processo administrativo de solicitação do medicamento do paciente, observando a periodicidade dos mesmos. As avaliações clínicas para o monitoramento do paciente deverão ser realizadas a cada três meses, conforme o **Quadro 4**.

Quadro 4 - Esquema de monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos 1 e 2.

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
Exame genético confirmatório	X	

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
qPCR ou MLPA ou NGS		
Situação vacinal <i>calendário vacinal vigente no SUS</i>	X	X
Função respiratória Saturação de Oxigênio	X	X
Condição nutricional		
Peso	X	X
Medidas antropométricas	X	X
Função motora* AME tipo I: Escala CHOP-INTEND AME tipo II: Escala HFMSE	X	X
Questionário Clínico	X	X

Legenda: *O médico assistente deve escolher uma das escalas.

O médico assistente e a equipe multidisciplinar de profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente com AME devem estar capacitados a optar pela aplicação e o preenchimento da escala de pontuação para registrar a evolução da função motora que mais se adeque à situação clínica do paciente. No processo de solicitação do medicamento, o médico assistente deverá apresentar Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2, no qual descreverá a condição motora do paciente, a fim justificar a escolha da escala que melhor se adequa ao caso clínico. Também deverá ser anexado à solicitação o formulário utilizado com os resultados da aplicação da escala de função motora escolhida. A escala utilizada na avaliação inicial deverá ser mantida nos processos subsequentes de renovação da solicitação de dispensação do medicamento.

- A escala CHOP-INTEND foi desenvolvida para ser usada em crianças de 3 meses a 4 anos, embora não se limite a essa faixa etária. Ela foi desenvolvida observando bebês com AME tipo 1. Existem 16 itens e a escala avalia como as crianças podem executar certos movimentos. Cada item é pontuado de 0 a 4, com 0 => ‘nenhuma resposta’ e 4 => ‘resposta completa’, ou seja, capaz de realizar a tarefa. A pontuação total possível é 64.

- A escala HFMSE foi desenvolvida para observar o desenvolvimento de crianças que têm AME Tipo 2 e crianças e adultos que têm AME Tipo 3. Isso significa que pode ser usada por períodos mais longos e para aqueles que se tornaram incapazes de andar. A HFMSE inclui 33 itens que se relacionam com a capacidade de sentar, rolar, rastejar, ficar em pé, andar, pular e até mesmo subir escadas. Cada item do teste é pontuado de 0-2 e o total é de 66.

Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores e há dúvidas quanto às disfunções pela deficiência da proteína SMN em outros sítios anatômicos, a exemplo do sistema cardiovascular, os pacientes tratados com nusinersena devem ser monitorados de forma integral, considerando-se os demais sistemas orgânicos, a coagulação sanguínea e a função renal.

Risdiplam

Devido aos efeitos reversíveis de risdiplam na fertilidade masculina com base nas observações de estudos em animais, os pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última dose. Os pacientes do sexo masculino que desejarem ter filhos devem interromper o tratamento com risdiplam por, no mínimo, 4 meses. O tratamento

pode ser reiniciado após a concepção. As pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com risdiplam e por no mínimo 1 mês após a última dose⁴⁹.

O risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico e teratogênico em animais. Não há dados clínicos sobre o seu uso em mulheres grávidas. Portanto, o uso de risdiplam durante a gestação deve ser evitado, uma vez que está incluído na categoria de risco C para gravidez. Além disso, durante o período de lactação não é preconizado o uso de risdiplam. Apesar de não haver informações sobre a excreção do medicamento no leite materno humano, estudos em ratos demonstraram que o risdiplam é excretado no leite⁴⁹.

O risdiplam, por meio de um estudo clínico, foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e não houve impacto na farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg, não sendo necessário o ajuste de doses para esses pacientes⁴⁹. O risdiplam não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática grave e com idade superior a 60 anos⁴⁹.

Os eventos adversos (EA) que ocorreram em uma frequência $\geq 5\%$ dos pacientes com AME em uso deste medicamento foram diarreia e exantema cutâneo. Estes EA ocorreram sem um período identificável ou padrão clínico e foram resolvidos sem a necessidade de interrupção do tratamento⁴⁹. Já os EA oftalmológicos foram observados em 5,7% dos pacientes em uso de risdiplam, contudo, nenhum evento oftalmológico levou à interrupção do tratamento⁵⁰.

Nusinersena

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e com idade superior a 65 anos³⁶.

Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento devem evitar o uso de nusinersena, que se inclui na categoria de risco C para gravidez.

Os EA mais comumente associados à administração intratecal de nusinersena foram dor de cabeça, vômitos e dor lombar. A maioria destes eventos foi relatada no período de 72 horas após o procedimento. Não foram observadas complicações graves relacionadas - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, na pós-comercialização foram relatados EA, incluindo complicações como infecções graves³⁶.

Por sua vez, a administração inadvertida por vias subcutânea ou intravenosa pode levar a trombocitopenia e anormalidades da coagulação sanguínea e toxicidade renal. Assim, deve-se dar especial atenção à coagulação sanguínea, à função renal e aos sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, paresia ou mesmo paralisia), dor e febre devidas à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

Os medicamentos nusinersena e risdiplam estão classificados na categoria C de risco na gravidez. Desta forma, os fármacos devem ser administrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico. Deve ser considerado que o risdiplam apresenta evidências de toxicidade embriofetal observada em estudos em animais⁵⁰. Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais com nusinersena, não foram observados efeitos aos órgãos reprodutivos ou no desenvolvimento embriofetal³⁷. Até que novos estudos possam estabelecer informações de segurança em mulheres grávidas, não é recomendado o uso de medicamentos embriotóxicos.

8. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste PCDT, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso de medicamentos.

Casos de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada atuante em, no mínimo, serviços especializados em pediatria (com neurologia), genética médica ou neurologia; nutrição; e fisioterapia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste

Protocolo.

A atenção à saúde do paciente com AME 5q tipos 1 ou 2 é complexa e necessita de uma equipe multi- e interdisciplinar de modo que aconteça o atendimento de que os doentes necessitam. Os serviços e equipes de atenção primária à saúde, pontos cruciais nas redes de atenção à saúde, e serviços especializados de saúde mais próximos ao paciente com AME 5q tipos 1 ou 2 deverão contribuir para o acompanhamento dos doentes e monitorização do tratamento, “referenciando” e “contrarreferenciando” o paciente em caso de necessidade. Em pacientes com indicação de suporte domiciliar, deverá ser observada a Atenção Domiciliar, segundo seus critérios e disponibilidade dos serviços.

A adesão aos medicamentos e sua correta utilização devem ser monitoradas pelos serviços de assistência farmacêutica, a fim de contribuir com a melhoria no tratamento, promovendo a qualidade do uso dos medicamentos, evitando-se o desperdício dos recursos terapêuticos e preconizando trocas e interrupções, quando adequado.

De acordo com as Portarias de incorporação³⁹, o uso de nusinersena, no âmbito do SUS, ficou condicionado a:

1. Observância a este Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde;
2. Atendimento dos pacientes realizado em centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, com avaliação da efetividade clínica;
3. Registro dos dados nos sistemas nacionais de informação do SUS (SIA, SIH e HÓRUS ou outro sistema estadual similar de gerenciamento da assistência farmacêutica no SUS);
4. Reavaliação pela Conitec após três anos da incorporação;
5. Laudo próprio para dispensação do medicamento;
6. Questionário de avaliação clínica do paciente anexado a laudo;
7. Fornecimento diretamente aos centros de referência definidos; e
8. Negociação com o fabricante para redução significativa de preço.

Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em centros de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento. A dispensação e administração intratecal do nusinersena ocorrerão exclusivamente nos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, não sendo fornecido o medicamento diretamente para os pacientes ou seus parentes ou representantes legais.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento medicamentoso podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. As unidades do SUS responsáveis pela avaliação da solicitação deste medicamento demandarão a apresentação pelo médico assistente de relatório contendo justificativa para o uso de uma das escalas, que deve estar adequada à situação clínica do paciente, com o objetivo exclusivo de acompanhar a evolução do tratamento e o decorrente desempenho da tecnologia.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no Sigtap – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

O nusinersena e o risdiplam integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e distrital do SUS pelos núcleos farmacêuticos das secretarias estaduais e distrital de saúde.

O seguinte procedimento para investigação diagnóstica consta na Tabela de Medicamentos, Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

- 03.01.01.019-6 – Avaliação clínica para o diagnóstico de doenças raras – EIXO I – Anomalias congênitas ou de manifestação tardia. Este procedimento inclui os seguintes testes:

- o Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases;
- o Análise de DNA pela técnica de Southern Blot;
- o Análise de DNA por MLPA;
- o Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação;
- o FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença;
- o Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.

9. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Deve-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

10. REFERÊNCIAS

1. Arnold, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* 51, 157–167 (2015).
2. Verhaart, I. E. C. et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* 12, 124 (2017).
3. Bocca W, Rezende V De, Victor P, Souza S De, Mattos B, Badia L, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy : a comprehensive review. 2020;912–23.
4. Araújo, A. P. de Q.-C., Ramos, V. G. & Cabello, P. H. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq. Neuropsiquiatr.* 63, 145–149 (2005).
5. Baioni, M. T. C. & Ambiel, C. R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. 86, 261–270 (2010).
6. Tariq, F., Holcik, M. & MacKenzie, A. Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics. in *Neurodegenerative Diseases* (InTech, 2013). doi:10.5772/53800.
7. Pechmann, A. & Kirschner, J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics* 48, 273–281 (2017).
8. Sumner, C. J. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* 22, 979–989 (2007).
9. Coady, T. H. & Lorson, C. L. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* 2, 546–564 (2011).
10. Han, K.-J. et al. Ubiquitin-specific Protease 9x Deubiquitinates and Stabilizes the Spinal Muscular Atrophy Protein-Survival Motor Neuron. *J. Biol. Chem.* 287, 43741–43752 (2012).
11. Finkel, R. S. et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* 377, 1723–1732 (2017).
12. Russman, B. S. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J. Child Neurol.* 22, 946–951 (2007).
13. Crawford, T. O. et al. Evaluation of SMN Protein, Transcript, and Copy Number in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) Clinical Study. *PLoS One* 7, e33572 (2012).
14. Wadman, R. I. et al. A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. *PLoS One* 11, e0167087 (2016).
15. Hosseinibarkooie, S. et al. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am. J. Hum. Genet.* 99, 647–665 (2016).
16. Oprea, G. E. et al. Plastin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science* (80-.). 320, 524–527 (2008).
17. Riessland, M. et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am. J. Hum. Genet.* 100, 297–315 (2017).
18. Shorrock, H. K., Gillingwater, T. H. & Groen, E. J. N. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs* 78, 293–305 (2018).
19. Groen, E. J. N., Talbot, K. & Gillingwater, T. H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat. Rev. Neurol.* 14, 214–224 (2018).
20. Crawford, T. O. & Pardo, C. A. The Neurobiology of Childhood Spinal Muscular Atrophy. *Neurobiol. Dis.* 3, 97–110 (1996).
21. Wang, C. H. et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* 22, 1027–1049 (2007).

22. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* 33, 831–846 (2015).
23. Lefebvre, S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80, 155–165 (1995).
24. Bach, J. R., Vega, J., Majors, J. & Friedman, A. Spinal Muscular Atrophy Type 1 Quality of Life. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 82, 137–142 (2003).
25. Wadman, R. I. et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, (2020).
26. Talbot, K. & Tizzano, E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* 24, 529–533 (2017).
27. Mercuri, E. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* 28, 103–115 (2018).
28. Wirth, B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum. Mutat.* 15, 228–237 (2000).
29. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A.-K., Henricsson, M. & Darin, N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* 98, 865–872 (2009).
30. Feng, Y. et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet. Med.* 19, 936–944 (2017).
31. Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F. & Wirth, B. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 70, 358–368 (2002).
32. Wirth, B. et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum. Genet.* 119, 422–428 (2006).
33. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 11, 443–452 (2012).
34. Oskoui, M. et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 69, 1931–1936 (2007).
35. Schroth, M. K. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* 123, S245–S249 (2009).
36. Fujak, A. & Haaker, G. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl. Clin. Genet.* 113 (2013) doi:10.2147/TACG.S53615.
37. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA™ nusinersena.
38. Mendonça, R. de H. et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq. Neuropsiquiatr.* 79, 127–132 (2021).
39. Biogen. Intrathecal administration with SPINRAZA (nusinersen). 24 (2020).
40. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA Nº 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019. Diário Oficial da União, 25 abr. 2019 (2019).
41. Moshe-lilie, O. et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.00000000000009914.
42. Mendonça, R. H. et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 8, 101–108 (2021).
43. Mercuri, E. et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* 93, e1241–e1247 (2019).
44. Haataja, L. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* 135, 153–161 (1999).

45. Szabó, L. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1–6 (2020) doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
46. Darras, B. T. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 92, e2492–e2506 (2019).
47. Veerapandiyam, A. et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* 61, 222–226 (2020).
48. Maggi, L. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry jnnp-2020-323822* (2020) doi:10.1136/jnnp-2020-323822.
49. Yeo, C. J. J., Simeone, S. D., Townsend, E. L., Zhang, R. Z. & Swoboda, K. J. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 7, 257–268 (2020).
50. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. EVRYSDI® risdiplam.
51. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos. Relatório de recomendação - risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III - nº 710. Brasília. Fevereiro de 2022.
52. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos. Relatório de recomendação - risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I - nº 709. Fevereiro de 2022.
53. TRUNDELL, D.; SCOUILLER, S. LE; GOFF, L. LE; GORNI, K.; VUILLEROT, C. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. *PLoS ONE*, 15, 1–12, 2020.
54. IWABE, C.; MIRANDA-PFEILSTICKER, B.; NUCCI, A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 12, 417–424, 2008.
55. DUONG, T. et al. Correction to: Understanding the relationship between the 32-item motor function measure and daily activities from an individual with spinal muscular atrophy and their caregivers' perspective: a two-part study. *BMC Neurology*, 21, 1–14, 2021.

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

NUSINERSENA E RISDIPLAM

Eu, _____ (nome do(a) paciente),
declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso do nusinersena e risdiplam, indicado para o tratamento medicamentoso da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico(a) _____ (nome do médico)
que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipos 1 ou 2;
- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e
- melhora ou estabilização de função motora, definida por critérios estabelecidos em escalas apropriadas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos pelo uso do medicamento:

Nusinersena

Relacionados à punção lombar e administração intratecal

- Dor de cabeça, náusea, vômitos, dor lombar e infecção. A maioria destes eventos foi relatada no período de 72 horas após o procedimento.
- Sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações à punção lombar e à administração intratecal, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, fraqueza ou mesmo paralisia muscular), dor e febre devidas a infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do sistema nervoso central, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

Relacionadas à ação do medicamento:

- Baixa do número de plaquetas no sangue e alteração da coagulação sanguínea, após a administração de nusinersena;
- Alteração da função renal foi observada após administração de nusinersena por vias subcutânea e intravenosa, daí ser preconizada a realização do teste de presença de proteína em urina e, em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em concentração elevada, deve-se proceder a uma melhor avaliação.;
- Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (*in vivo*), não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento do embrião ou fetal;
- Os efeitos do tratamento com nusinersena sobre o parto e o trabalho de parto são desconhecidos;
- Inexistem dados de estudos clínicos sobre o tratamento com nusinersena durante a gravidez (período gestacional) em seres humanos. O benefício do tratamento versus risco potencial deve ser discutido com mulheres em idade fértil ou grávidas, pois o nusinersena se inclui na categoria de risco C para gravidez;
- Insuficiência renal e alterações hepáticas não foram estudadas em pacientes em uso de nusinersena.

Risdiplam

Relacionadas à ação do medicamento:

- Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (*in vivo*), foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento do embrião ou fetal. Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose para pacientes do sexo masculino;
 - Os efeitos do tratamento com risdiplam sobre o parto e o trabalho de parto são desconhecidos;
 - O uso durante a gestação ou lactação é contraindicado, uma vez que se inclui na categoria de risco C para gravidez.
- O risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais;
- Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada não houve impacto na farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg de risdiplam, não sendo necessário realizar o ajuste de doses;
 - Insuficiência renal, insuficiência hepática grave e idade superior a 60 anos não foram situações estudadas em pacientes em uso de risdiplam.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim

☐ Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:		CRM:	UF:
Assinatura e carimbo do médico Data:			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.

APÊNDICE 1

QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 50 TIPOS 1 E 2

Nusinersena () Risdiplam ()	
Função respiratória <i>01 - Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento (caso necessário pode ser assinalada mais de uma opção):</i> () Não () Sim, ventilação não invasiva, por: ____ horas/dia, durante: ____ dias () Sim, ventilação <u>invasiva</u> , por: ____ horas/dia, durante: ____ dias Observações quanto ao uso de ventilação: <i>02 - Saturação de O₂: _____ %</i>	
Cuidado nutricional <i>03 - Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:</i> () Oral () Nutrição enteral por tubo (nasointérica, nasogástrica, entre outras ostomias) <i>04 - Consistência da dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:</i> () Sólida () Pastosa () Líquida Observações:	
Medidas antropométricas <i>05 – Idade: _____ meses</i> <i>07 - Sexo: () M () F</i> <i>09 - Perímetro cefálico: _____ cm</i> <i>11 - Perímetro torácico: _____ cm</i> <i>06 – Peso: _____ kg</i> <i>08 – Estatura: _____ cm</i> <i>10 - Perímetro braquial: _____ cm</i>	
Estado nutricional <i>12 - Escore Z (OMS): _____</i> <i>14 - Altura por idade: _____</i> <i>13 - Peso por idade: _____</i> <i>15 - Índice de Massa Corporal: _____</i>	
Função motora¹ <i>16 - Classificação da AME – () Tipo 1 () Tipo 2 () Tipo 3 ou 4</i> <i>17 - Resultado escala CHOP-INTEND: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</i> <i>18 - Resultado escala HFMSE: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</i>	
Relatório médico com descrição da situação motora do paciente e justificativa para escolha da escala que melhor se adequa à condição do paciente (utilize o verso caso necessário):	
Local e data	Médico Responsável (CRM)

Notas: (1) Escolha a escala que mais adequada a condição clínica do paciente; escala CHOP-INTEND: <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP%20INTEND%20for%20SMA%20Type%20I%20%20Score%20Sheet.pdf>. Orientações para a escala CHOP-INTEND: <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2020/09/UTF-8Avaliac%CC%A7a%CC%83o-Chop-Intend-Traduc%CC%A7a%CC%83o-Livre-2.pdf> Escala HFMSE e orientações: http://columbiasma.org/docs/HFMSE_2019_Manual.pdf

APÊNDICE 2

METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da atrofia muscular espinhal 5q tipos 1 e 2 e descreve a metodologia de busca das evidências científicas tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

1. Público-alvo, cenário e população-alvo do Protocolo.

Este PCDT destina-se aos profissionais da saúde envolvidos na atenção ao paciente com atrofia muscular espinhal 5q tipos 1 e 2 (AME 5q tipos 1 e 2), como médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam nos diferentes níveis de atenção à saúde, ambulatorial e hospitalar, do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os doentes de AME 5q tipo 1B/C e tipo 2, com diagnóstico genético confirmado, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, são a sua população-alvo.

2. Metodologia para elaboração do Protocolo

A elaboração da primeira versão deste Protocolo (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 15, de 22 de outubro de 2019) foi uma das condicionantes previstas para a incorporação do nusinersena (Portaria SCTIE/MS nº 24 de 24 de abril de 2019). À época, a Conitec recomendou a incorporação do medicamento para AME do tipo 1, forma mais grave e mais prevalente da doença, que representa 58% do total dos diagnósticos de AME no Brasil.

O escopo do PCDT foi estabelecido em reunião que ocorreu em abril de 2019 entre médicos neurologistas, representantes do comitê gestor e do grupo elaborador. O escopo do PCDT abrangia uma questão clínica e foi validado por painel de especialistas em reunião que ocorreu em julho de 2019.

O grupo elaborador deste PCDT seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². O PCDT foi desenvolvido com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no *Guidelines International Network - GIN (McMaster Guideline Development Checklist)*³.

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínico-Assistenciais para o SUS, do CCATES/UFG, gestores da saúde, profissionais da saúde e representantes de sociedades de especialidades médicas e de associações de pacientes. Os integrantes declararam não ter qualquer conflito de interesses na elaboração do PCDT.

Em dezembro de 2021, o PCDT foi atualizado (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 03, de 18 de janeiro de 2022), devido à publicação da Portaria SCTIE/MS nº 26, de 1º de junho de 2021, que incorporou o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 2 com diagnóstico até os 18 meses de idade.

A presente atualização do PCDT de AME tipos 1 e 2 é uma demanda proveniente da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022, que incorporou o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo 2, e da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022, que incorporou o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo 1 no âmbito do SUS. Cabe destacar que o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo 3a foi avaliado pela Conitec e não foi incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022, e, portanto, seu uso para esta doença não é preconizado por este PCDT. Ainda, foi observada a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, durante esta atualização.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos 1 e 2 foi apresentada na 101ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE), Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). A proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 111ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 57/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Medular Espinhal 5q Tipos 1 e 2, foi realizada entre os dias 13/09/2022 a 03/10/2022. Foram recebidas 187 contribuições. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

5. Busca das evidências e recomendações

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas e um resumo das evidências que foram avaliadas pela Conitec.

QUESTÃO 1: NUSINERSENA É EFICAZ E SEGURO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE AME 5Q QUANDO COMPARADO AO PLACEBO?

Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q (**Quadro A**)⁴. A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (**Quadro B**). A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos, número de hospitalizações e melhoras no escore das escalas motoras (**Quadro A**).

Quadro A - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q.

P	População	Pacientes com AME 5q
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	(Outcomes) Desfechos	<u>De maior relevância:</u> sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, EA. <u>De menor relevância:</u> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

Quadro B - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
MEDLINE (via Pubmed)	(("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])))) AND (((("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word] OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word]))))))	125

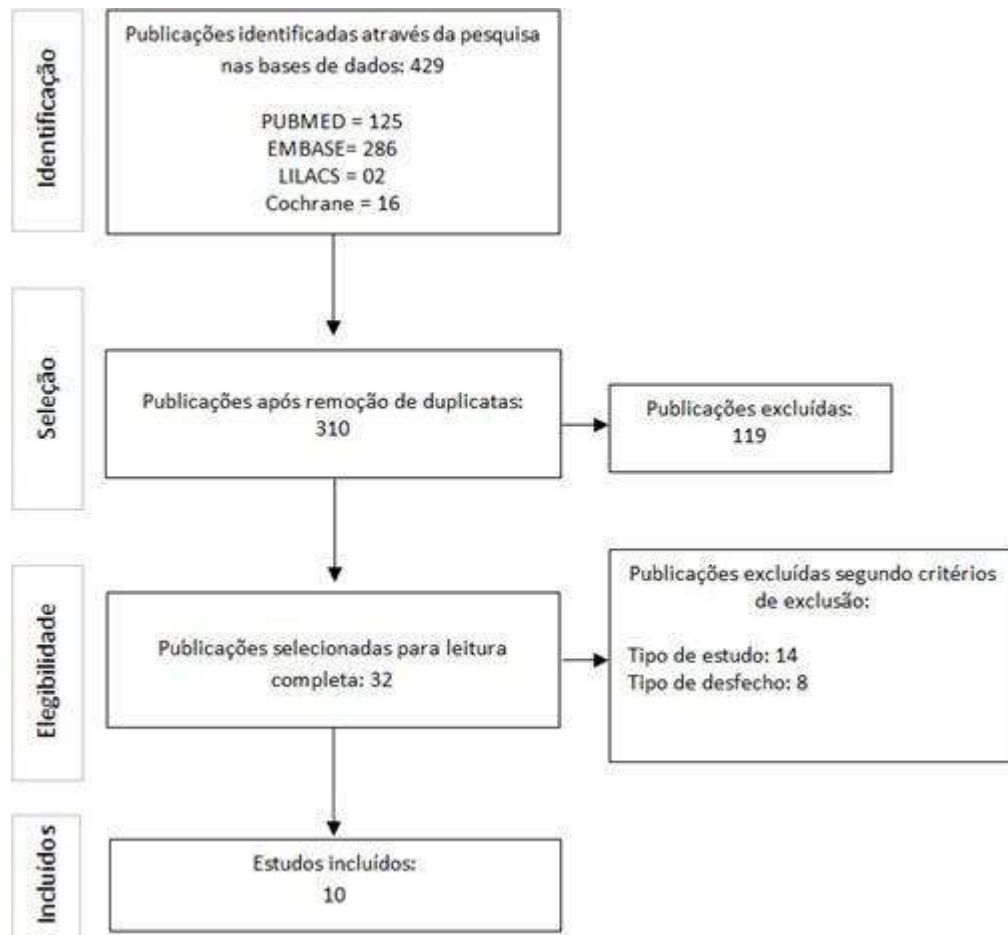
Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 #1 OR #2 #4 nusinersen #5 INN-nusinersen #6 Spinraza #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7	16
Lilacs	(tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE")) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULT- ONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL"))))) AND (tw:((tw:(Nusinersen)) OR (tw:(SPINRAZA))))	02
EMBASE	((EMB.EXACT.EXPLODE("spinal muscular atrophy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("hereditary spinal muscular atrophy")) OR ('type IV spinal muscular atrophy') OR ('spinal muscular atrophy type I') OR ('spinal muscular atrophy type II') OR ('spinal muscular atrophy type III') OR ('spinal muscular atrophy type IV') OR ('spinal muscular atrophy, hereditary') OR ('type 1 spinal muscular atrophy') OR ('type 2 spinal muscular atrophy') OR ('type 3 spinal muscular atrophy') OR ('type 4 spinal muscular atrophy') OR ('type I spinal muscular atrophy') OR ('type II spinal muscular atrophy') OR ('type III spinal muscular atrophy')) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("nusinersen") OR ('isis 396443') OR ('isis396443') OR ('spinraza')))	286

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, após a atualização da busca nas bases de dados, 429 publicações foram recuperadas, 119 tratavam-se de duplicatas e 32 foram lidas na íntegra. Dois revisores independentes

selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor procedeu à avaliação. Ao final, 10 estudos que respondiam à pergunta PICO foram incluídos (**Figura 1**).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos.



Conclusão sobre as evidências

Após revisão sistemática da literatura, dois ECR (estudos clínicos randomizados), um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram incluídos⁴. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo 1) e o outro AME de início tardio (tipos 2 e 3).

O ECR que avaliou o nusinersena para AME 5q tipo 1 (ENDEAR) incluiu apenas pacientes com diagnóstico genético da doença, duas cópias do gene *SMN2*, início dos sintomas até os seis meses de idade, adequadamente nutridos e hidratados. Foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o grupo em uso do medicamento e o grupo controle no desfecho primário de função motora, medido por HINE 2 (*Hammersmith Infant Neurological Exam 2*). O mesmo foi observado em alguns desfechos definidos como secundários no estudo, como sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de EA não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. No material suplementar do estudo, os autores referenciaram que: “o suporte ventilatório crônico por mais de 16 horas por dia, durante 2 a 4 semanas, foi considerado o ponto de corte em que os bebês provavelmente não vão recuperar habilidades respiratórias suficientes para tornar desnecessário o suporte ventilatório, de acordo com a legislação europeia”⁵. Quando feita uma análise de subgrupo entre crianças com menos de 13 semanas de duração da doença versus com mais de 13 semanas, observou-se que aquelas com menor tempo de duração tiveram melhor resultado em uso do nusinersena em relação à mortalidade e uso de ventilação mecânica. O estudo de extensão que continuou acompanhando os pacientes do estudo ENDEAR observou uma mudança média total no escore de HINE- 2, da linha de base

ao final do estudo de 1,1 para pacientes previamente no grupo controle e de 5,8 para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas versus 73 semanas para aqueles do grupo nusinersena⁶.

O outro ECR, que avaliou pacientes com AME 5q de início tardio (CHERISH), incluiu pacientes com início da manifestação dos sintomas a partir do sexto mês de vida, comprovado geneticamente. O ganho motor foi avaliado pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle. Os desfechos secundários não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, assim como a segurança, já que 93% do grupo recebendo nusinersena e 100% do grupo controle apresentaram EA⁷.

Os estudos que avaliaram a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos relacionados com AME 5q tipo 1⁸⁻¹³. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al¹¹, que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al⁵, foram observadas maiores melhoras no escore CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto ao HINE 2, os pacientes atingiram uma melhora variando de 1,26 a 1,5 após o período de uso do nusinersena. Em relação à função respiratória, 10% a 18% dos pacientes em tratamento passaram a necessitar de suporte ventilatório.

Dessa forma, os resultados sugerem um benefício modesto do uso de nusinersena em relação ao controle para pacientes com AME 5q tipo 1, ou seja, de início precoce, com idade inferior a seis meses no início dos sintomas e até sete meses no início do tratamento.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo 1, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente contínua (24 horas por dia), conforme Relatório de Recomendação nº 449/2019 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Nusinersena_AME5q.pdf

REFERÊNCIAS

- 1- WHO Library. WHO handbook for guideline development. Geneva: WHO Press, 2012.
- 2- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas[recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.
- 3- SCHUNEMANN, H.J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostics tests and strategies. British Medical Journal, London, v.336, n.7653, p.1106-1110, 2008.
- 4- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 449: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Brasília, Ministério da Saúde. Abril de 2019.
- 5- FINKEL R.S.; MERCURI E.; DARRAS B.T., et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine.2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- 6- MERCURI E., DARRAS B.T., CHIRIBOGA C.A., et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. New England Journal of Medicine. 2018;378:625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.
- 7- PECHMANN A, LANGERA T, SCHORLINGA D. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. Journal of Neuromuscular Diseases. 2018. DOI 10.3233/JND-180315.
- 8- ARAGON-GAWINSKA, K.; SEFERIAN, A.M; DARON, A. et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1

patients older than 7 months A cohort study. *Neurology*. 2018;00:1-7. doi:10.1212/WNL.0000000000006281.

9- PANE, N. PALERMO, C. MESSINA, S. et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *NeuromusculDisord*. 2018 Jul;28(7):582-585. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.

10- MESSINA S., PANE M., SANSONE V., et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscular Disorders*. 2017 Dec;27(12):1084-1086. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.006

11- FARRAR, M.A, TEOH H.L, CAREY, K.A, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*.2018;0:1–6. DOI:10.1136/jnnp-2017- 317412.

12- SCOTO M. et al. The use of nusinersen in the “real world”: the UK and Ireland experience with the expanded access program (EAP). MND03. Abstracts of the 11th UK Neuromuscular Translational Research Conference / Neuromuscular Disorder 28S1 (2018) S5–S42.

QUESTÃO 2: NUSINERSENA É EFICAZ, EFETIVO E SEGURO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE AME 5q TIPOS 2 E 3 QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL OU PLACEBO?

Busca de evidências

A avaliação do uso de nusinersena na AME 5q tipo 2 foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q tipo 2. A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. A literatura foi revisada por meio de pergunta PICO (**Quadro C**). A estratégia de busca está descrita no **Quadro D**.

Quadro C - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q tipo II.

P	População	Pacientes com AME 5q tipo II
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	(<i>Outcomes</i>) Desfechos	- Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora; - Segurança: incidência de eventos adversos.
S	(<i>Study</i>) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Quadro D - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((‘Muscular Atrophy, Spinal’[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal	27

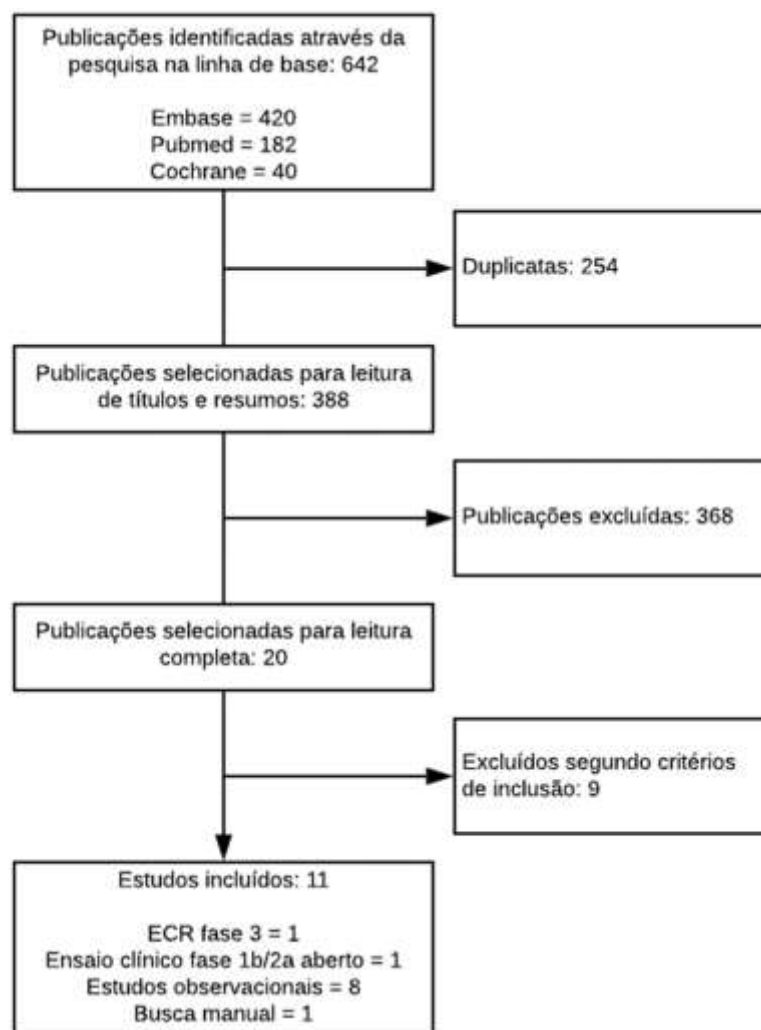
Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])))) AND (((‘nusinersen’[Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))))	
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal #4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	40

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (((('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
Total		524

Seleção das evidências

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 11 estudos, dos quais dois eram ensaios clínicos - um de fase 1b/2a aberto e um de fase 3 controlado com placebo - e nove estudos observacionais (**Figura 2**). O **Quadro E** apresenta os estudos incluídos e seus respectivos delineamentos.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos.



Quadro E - Estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor		Tipo de estudo	Ano
1	Darras et al.	Ensaio clínico fase 1b/2a (<i>open-label</i> , multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12)	2019
2	Mercuri et al	Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo	2018
3	Hagenacker et al	Estudo observacional prospectivo	2020
4	Maggi et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Mendonça et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
6	Moshe-Lilie et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
7	Osmanovic et al	Estudo observacional prospectivo	2020
8	Szabó et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
9	Veerapandiyan et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
10	Yeo et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

Conclusão sobre as evidências

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos 2 e 3. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo 1. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses. Como relatado pela própria bula aprovada pela autoridade sanitária para o medicamento: “estão disponíveis informações limitadas sobre a duração do efeito terapêutico e segurança do SPINRAZA® (nusinersena) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento”³⁶.

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)⁴⁰, Mendonça et al. (2020)⁴¹ e Mercuri et al. (2018)⁴² apresentaram algum grupo comparador ou controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos 2 e 3 - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)⁴⁰, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

Considerando os resultados dos estudos, e que a maioria estratifica os resultados de acordo com o tipo de AME 5q de início tardio, optou-se por apresentar os desfechos neste relatório, sempre que possível, em pacientes com os tipos 2 e 3 separadamente. Isso foi motivado por algumas diferenças observadas entre estes pacientes, a saber:

1) Diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo 2 apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade) enquanto aqueles classificados com o tipo 3 apresentam expectativa de vida similar à da população em geral^{1,11,43}.

2) Os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo 2 alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo 3, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo 3 já alcançarem marcos superiores e, conseqüentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.

3) Grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de *SMN2*, capacidade motora, capacidade de deambular, entre outras características. No estudo CHERISH⁴², por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo 3.

Com relação aos desfechos, não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevida dos pacientes, e o principal desfecho avaliado foi a função motora, mensurada por diferentes escalas e ferramentas. O grande número de escalas diferentes utilizadas reflete a variabilidade do estadiamento da doença nos pacientes dos diferentes estudos. Este cenário torna complexa a percepção da dimensão do ganho proporcionado pelo medicamento, especialmente na ausência de um grupo comparador.

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes acima de 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo 3 do que o tipo 2. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo 2. Szabó et al. (2020)⁴⁴ apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo 2.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)⁴⁶ utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)⁴² e Veerapandiyan et al. (2020)⁴⁶ apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)⁴⁵ no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo 2 apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo 3. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)⁴⁷, os pacientes do tipo 3 deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo 3 e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)⁴⁸ relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.^{40,47}

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC APÓS AUDIÊNCIA PÚBLICA: recomendar a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 2, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3, conforme Relatório de Recomendação nº 595/2021 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_595_nusinersena_AME5Q_2e3_P_26.pdf

REFERÊNCIAS

1. Moshe-lilie, O. et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.0000000000009914.
2. Mendonça, R. H. et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 8, 101–108 (2021).
3. Mercuri, E. et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* 93, e1241–e1247 (2019).
4. Haataja, L. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* 135, 153–161 (1999).
5. Szabó, L. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1–6 (2020) doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
6. Darras, B. T. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 92, e2492–e2506 (2019).
7. Veerapandiyan, A. et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* 61, 222–226 (2020).
8. Maggi, L. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J.*

9. Yeo, C. J. J., Simeone, S. D., Townsend, E. L., Zhang, R. Z. & Swoboda, K. J. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. J. Neuromuscul. Dis. 7, 257–268 (2020).

QUESTÃO 3: O USO DE RISDIPLAM É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO DE SUPORTE OU A TRATAMENTOS ATIVOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS?

Para responder à questão sobre uso de risdiplam a para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática (**Quadro F**). A atualização da busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (**Quadro G**). Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos, número de hospitalizações e melhoras no escore das escalas motoras.

Quadro F - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q.

P	População	Pacientes AME tipo 1 sem ventilação mecânica invasiva permanente
I	Intervenção	Risdiplam
C	Comparadores	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
O	(Outcomes) Desfechos	<u>De maior relevância:</u> sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos (EA). <u>De menor relevância:</u> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte

Quadro G - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE (via Pubmed)	((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal	23

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (((("risdiplam" [Supplementary Concept]) OR ((risdiplan[Text Word]) OR EVRYSDI[Text Word] AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) AND (controlled clinical trial[Publication Type])) AND (systematic review[Publication Type])) AND (observational study[Publication Type])))	
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees 100 #2 (Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 357 #3 (Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 157 #4 #1 or #2 or #3 357 #5 (Risdiplam):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27 #6 (Evrysdi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8 #7 (RG7916):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19 #8 (RO7034067):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18 #9 #5 or #6 or #7 or #8 39	38

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	#10 #4 and #9 38	
Lilacs	((tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE")) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULT- ONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL")))))) AND ("risdiplam" OR "evrysdi" OR "RG7916" OR "RO7034067")	0
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy' OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp) AND 'spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy type 2'/exp OR 'spinal muscular atrophy type 1'/exp OR 'type ii spinal muscular atrophy'/exp) AND 'type i spinal muscular atrophy'/exp OR 'risdiplam'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2021-2022]/py	67
Total		128

Nota: A busca foi realizada em 02/05/2022

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q, após a atualização da busca nas bases de dados, 128

publicações foram recuperadas. Destes, um estudo foi lido na íntegra e somado às evidências da revisão sistemática realizada previamente que respondiam à pergunta PICO.

Conclusão sobre as evidências

O FIREFISH consiste em um estudo de duas partes, aberto e multicêntrico para investigar a segurança, eficácia, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do risdiplam em bebês de 1 a 7 meses de idade com AME tipo 1. A parte 1 consiste na determinação da dose e a parte 2 é confirmatória para a dose que foi selecionada na parte 1. Na parte 1, 21 bebês foram inscritos com idade média na inclusão no estudo de 6,7 meses (amplitude de 3,3 a 6,9), os desfechos primários avaliados foram os estudos de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica. As doses foram estabelecidas pelo método de escalonamento: 0,08 mg/kg na coorte com dose mais baixa (4 bebês) e 0,2 mg/kg na coorte com dose mais alta (17 bebês). A pontuação na CHOP-INTEND no início do estudo apresentou uma mediana de 24 (amplitude de 10 a 34) e a pontuação da HINE-2 foi uma mediana de 1 (amplitude de 0 a 3). Neste estudo, os desfechos clínicos foram avaliados por análise exploratória *post-hoc* de eficácia, com destaque para sobrevida livre de ventilação permanente, definida como estar vivo sem o uso de ventilação permanente (traqueostomia ou ventilação [pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas] por período ≥ 16 horas por dia continuamente por mais de 3 semanas ou intubação contínua por mais de 3 semanas). Com base nos dados farmacocinéticos, a mediana do nível da proteína SMN foi 2,1 vezes o nível basal observado dentro de 4 semanas após o início do tratamento da coorte de alta dose. Assim, o esquema terapêutico definido para a parte 2 foi o de 0,2 mg/kg⁴.

Na parte 2, foram inscritas 41 crianças com AME tipo 1 com idade média no início do acompanhamento de 5,3 meses (amplitude de 2,2 a 6,9), o desfecho primário avaliado foi a capacidade de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (avaliado como componente da subescala motora grossa da *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* terceira edição) após o período de 12 meses de tratamento com o risdiplam. Os desfechos secundários consideraram uma pontuação de 40 ou mais na escala CHOP-INTEND, resposta de marco motor mensurada pela HINE-2 e a sobrevivência sem ventilação permanente. Após 12 meses de tratamento, 12 crianças (29%) com intervalo de confiança de 95% (16-46) foram capazes de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Com relação aos desfechos secundários, o estudo basal apresentou uma pontuação na CHOP-INTEND e na HINE-2 correspondente a uma mediana de 22,0 (amplitude de 8,0 a 37,0) e 1,0 (amplitude de 0,0 a 5,0), respectivamente. Ao final do período de 12 meses, a mediana passou a ser 42,0 (amplitude de 13,0 a 57,0) na CHO-INTEND. Para a escala HINE-2, um total de 32 crianças de 41 bebês (78%; IC95% 62% a 89%) apresentaram uma resposta de marco motor em comparação com o critério de desempenho de 12%⁵. Os resultados deste estudo foram publicados com base no seguimento de 12 meses, mas o estudo ainda está em andamento com a última atualização de seu registro em janeiro de 2022⁶.

Sergott et al.⁷ avaliaram a segurança oftalmológica do medicamento risdiplam em pacientes diagnosticados com AME tipo 1 e 2. Neste estudo foram incluídos 338 pacientes diagnosticados com AME com idade entre 2 meses a 60 anos, inscritos nos ensaios clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH. Não foram incluídos no estudo pacientes com histórico de doença oftalmológica de origem basal ou pacientes impossibilitados de realizar avaliações oftalmológicas. Pacientes com histórico de uso dos medicamentos cloroquina, hidroxicloroquina, retigabina, vigabatrina ou tioridazina não foram incluídos devido à suspeita destes medicamentos serem possíveis causadores de toxicidade retiniana. Dentre as avaliações oftalmológicas propostas, foram realizadas avaliações funcionais a respeito da acuidade visual e campo visual adequado a idade, exames de imagem como tomografia de coerência óptica de domínio espectral, exame de fundo de olho e autofluorescência de fundo. Dos 338 pacientes, 158 pacientes pertenciam aos estudos abertos, FIREFISH parte 1 e 2, SUNFISH parte 1 e JEWELFISH, e 180 pacientes pertencem ao grupo do ensaio clínico SUNFISH parte 2. Destes pacientes, 64 pertencem ao grupo AME tipo 1 e 274 pacientes do grupo AME tipo 2/3, no qual 278 fizeram uso do medicamento risdiplam. O tempo de duração de acompanhamento foi de 30,2 meses, sendo que 28 pacientes não chegaram à primeira avaliação após o início do estudo, finalizando o estudo em 310 participantes. Foram identificados 11 eventos oftalmológicos no grupo de pacientes de estudos abertos, no qual 1,3% dos

pacientes apresentaram hiperemia conjuntival, sendo 3,1% no grupo de pacientes AME tipo 1. A incidência de ocorrência foi igualmente (0,6%) para os eventos como olhos secos, alergia ocular, cisto macular, hiperemia ocular, fotopsia, exudato retiniano e visão turva. Enquanto isso, no ensaio clínico SUNFISH parte 2, 13 pacientes (7,2%) apresentaram pelo menos um evento adverso oftalmológico, no qual olhos secos apresentou maior incidência (1,7%). Apesar disso, os eventos adversos envolvendo distúrbios oculares não foram sugestivos de toxicidade induzida por risdiplam e foram resolvidos com o tratamento contínuo. O monitoramento oftalmológico deste estudo demonstra que o risdiplam é seguro e não induz toxicidade oftalmológica⁷.

Uma revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre o risdiplam e outros comparadores para o tratamento de AME tipos 1, 2 e 3 buscou os estudos nas bases de dados Embase, MEDLINE, Cochrane, CENTRAL e em fontes de informações complementares. Os desfechos foram avaliados quanto à sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Os critérios de inclusão incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, ensaios de braço único e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Os tipos de estudos incluídos foram ECR e ensaios de braço único. Entre estes, os estudos incluídos na análise de comparação de tratamento indireta consistiam em dois estudos clínicos que investigaram o risdiplam (FIREFISH e SUNFISH) e dois estudos que investigaram o nusinersena (ENDEAR, CHERISH) e um estudo que investigou o onasemnogeno abeparvoveque (STRIVE-US). O método de comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*) foi utilizado na análise. Desta forma, os pacientes do estudo FIREFISH (risdiplam) foram pareados aos pacientes do estudo ENDEAR (nusinersena) utilizando-se três variáveis que impactaram nos desfechos: idade na primeira dose, duração da doença e pontuação CHOP-INTEND⁸.

A sobrevivência foi analisada para os estudos FIREFISH e ENDEAR em razão da sobrevida global e sobrevida livre de eventos, sugerindo que o risdiplam pode resultar em um aumento na sobrevida livre de eventos quando comparado ao nusinersena. A razão de risco (em inglês, *hazard ratio*) para a sobrevida livre de eventos de risdiplam versus nusinersena foi estimada em 0,24 (IC95% 0,09 a 0,46) para análise não ajustada e 0,20 (IC95% 0,06 a 0,42) para análise MAIC. Os resultados do MAIC para a sobrevida global também sugeriram maior probabilidade para risdiplam em relação ao nusinersena (razão de risco de 0,26; IC95% 0,03 a 0,67). A análise sobre a resposta do marco motor (HINE-2), desfecho primário do ENDEAR, indicou que o risdiplam pode estar associado a uma maior probabilidade de resposta em comparação ao nusinersena, na análise MAIC o resultado encontrado foi uma razão de chance (em inglês, *odds ratio*) de 3,97 (IC95% 2,03 a 8,38)⁸.

Da mesma forma, os resultados das análises MAIC nas pontuações CHOP-INTEND indicam que o risdiplam pode ser mais eficaz do que o nusinersena, por meio de uma melhora na pontuação CHOP-INTEND ≥ 4 pontos (razão de chance de 7,59; IC95% 3,06 a 35,71) obtendo uma pontuação total de ≥ 40 pontos (razão de chance de 2,86; IC95% 1,43 a 6,09). Com relação aos eventos adversos graves, as estimativas de efeito relativo entre as análises não ajustadas e MAIC do risdiplam versus nusinersena praticamente não apresentaram diferenças, de modo que a razão de chances foi de 0,41 (IC95% 0,19 a 0,89) na análise não ajustada e 0,38 (IC95% 0,15 a 0,97), na análise MAIC. Na análise qualitativa, os eventos adversos graves eram semelhantes entre os ensaios e reflexo da doença subjacente. De maneira geral, esses resultados revelam o uso de risdiplam como uma alternativa melhor ao uso do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipo 1⁸.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal do tipo 1, conforme Relatório de Recomendação nº 709/2022 disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_risdiplam_AMEtipoI.pdf

REFERÊNCIAS

- 1- WHO Library. WHO handbook for guideline development. Geneva: WHO Press, 2012.
- 2- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão

e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas[recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016.

- 3- SCHUNEMANN, H.J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostics tests and strategies. *British Medical Journal*, London, v.336, n.7653, p.1106-1110, 2008.
- 4- Seabrook T, Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(10):915–23.
- 5- Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(5):427–35.
- 6- Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH). NCT02913482. 2022.
- 7- Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:54–65.
- 8- Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. In *Journal of Comparative Effectiveness Research* (Vol. 11, Issue 5, pp. 347–370). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>.

QUESTÃO 4: O USO DE RISDIPLAM É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO 2 E 3A QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO DE SUPORTE OU A TRATAMENTOS ATIVOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS?

Busca de evidências

A avaliação do uso de risdiplam na AME 5q tipo 2 foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de risdiplam para a AME 5q tipo 2. A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. A literatura foi revisada por meio de pergunta PICO (**Quadro H**). A atualização da estratégia de busca está descrita no **Quadro I**.

Quadro H - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q tipo 2.

P	População	Pacientes com AME 5q tipo 2
I	Intervenção	Risdiplam
C	Comparadores	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
O	(<i>Outcomes</i>) Desfechos	Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora; Segurança: incidência de eventos adversos.
S	(<i>Study</i>) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte.

Quadro I - Estratégias de busca de evidências na base de dados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((('Muscular Atrophy, Spinal'[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word]))) AND (((("risdiplam" [Supplementary Concept]) OR ((risdiplan[Text Word]) OR EVRYSDI[Text Word] AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) AND (controlled clinical trial[Publication Type])) AND (systematic review[Publication Type])) AND (observational study[Publication Type]))))	23
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees 100 #2 (Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 357 #3 (Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been	38

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	searched) 157 #4 #1 or #2 or #3 357 #5 (Risdiplam):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27 #6 (Evrysdi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8 #7 (RG7916):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19 #8 (RO7034067):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18 #9 #5 or #6 or #7 or #8 39 #10 #4 and #9 38	
EMBASE	(('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy' OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy' OR 'type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2021-2022]/py AND [embase]/lim) AND ('risdiplam'/exp OR risdiplam)	40
Total		101

Nota: A busca foi realizada em 02/05/2022

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q tipo 2, após a atualização da busca nas bases de dados, 101 publicações foram recuperadas. Destes, dois estudos foram lidos na íntegra e somados às evidências da revisão sistemática realizada previamente que respondiam à pergunta PICO (**Quadro I**).

Conclusão sobre as evidências selecionadas

O primeiro estudo trata-se de ECR de duas partes que avaliou a eficácia e segurança do risdiplam em pacientes com AME tipo 2 ou 3 não deambulantes com idade entre 2 e 25 anos (SUNFISH parte 2)¹. Os pacientes foram aleatoriamente randomizados para receber o risdiplam ou placebo (2:1, risdiplam: placebo) e avaliados de forma duplo-cega. O estudo incluiu 180 indivíduos e teve como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Como desfechos secundários foram avaliadas mudanças nas escalas RULM e HFMSE e em outras escalas como *Spinal Muscular Atrophy Independence Scale* (SMAIS) e *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C). Além disso, a segurança foi avaliada, incluindo os eventos adversos e o monitoramento oftalmológico.

No início do estudo, 38% (68 de 180 indivíduos) tinham idade superior ou igual a 12 anos, 50,6% eram do sexo feminino, 71,1% apresentavam AME tipo 2 e 28,9% AME tipo 3, sendo que a maior parte dos participantes possuíam 3 cópias de *SMN2*.

Para o desfecho primário, a alteração média dos mínimos quadrados da linha de base na MFM-32 foi de 1,36 (IC95% 0,61 a 2,11) no grupo risdiplam e -0,19 (IC95% -1,22 a 0,84) no grupo placebo, com diferença de tratamento de odds ratio (OR) de 1,55 (IC95% 0,30 a 2,81; $p=0,016$) apresentando uma diferença significativa do tratamento a favor do risdiplam. Para os desfechos secundários:

- 38% ($n = 44/115$) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 24% ($n = 14/59$) no grupo placebo, conferindo um OR de 2,35 (IC95% 1,01 a 5,44) a favor do risdiplam;
- 70% ($n = 80/115$) dos pacientes tratados com risdiplam que alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54% ($n = 32/59$) dos que receberam placebo ($p = 0,043$), conferindo um OR de 2,00 (IC95% 1,02 a 3,93) a favor do risdiplam;
- foi observada alteração média dos mínimos quadrados na mudança da linha de base no escore total RULM entre os indivíduos do grupo risdiplam 1,61 (IC95% 1,00 a 2,22) e aqueles do grupo placebo 0,02 (IC95% -0,83 a 0,87), com um OR de 1,59 (IC95% 0,55 a 2,62);
- não foi observada diferença entre os grupos para a alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base no escore total do HFMSE entre indivíduos do grupo risdiplam 0,95 (IC95% 0,29 a 1,61) e aqueles do grupo placebo 0,37 (IC95% -0,54 a 1,28), com um OR de 0,58 (IC95% -0,53 a 1,69);
- aumento na linha de base na pontuação total do membro superior no SMAIS relatado pelos cuidadores foi observado no grupo risdiplam 1,65 (IC95% 0,66 a 2,63) em comparação com um declínio nas pontuações do grupo placebo -0,91 (IC95% -2,23 a 0,42), com um OR 2,55 (IC95% 0,93 a 4,17);
- a saúde global desde a linha de base, medida pela escala CGI-C apresentou uma proporção maior de indivíduos no grupo do risdiplam 48% ($n = 57/120$) com melhora em comparação ao grupo placebo 40% ($n = 24/60$), com OR de 1,38 (IC95% 0,70 a 2,74).

Os eventos adversos relatados com maior frequência com uso de risdiplam do que com uso de placebo foram: infecção do trato respiratório superior (32%; $n=38$), nasofaringite (26%; $n=31$), pirexia (21%; $n=25$), dor de cabeça (20%; $n=24$), diarreia (17%; $n=20$), vômitos (14%; $n=17$), tosse (14%; $n=17$) e bronquite (7%; $n=8$). Para os eventos adversos graves, os mais frequentes foram pneumonia (8%; $n=9$), gastroenterite (2%; $n=2$), bacteremia (2%; $n=2$), influenza (2%; $n=2$), pirexia (2%; $n=2$) e infecção pulmonar (1%; $n=1$). As interrupções do tratamento foram de curto prazo e ocorreram em ambos os grupos (ou seja, dez eventos adversos levaram à interrupção da dose em oito pacientes no grupo risdiplam, com duração de 1 a 4 dias; três eventos adversos levaram à interrupção da dose em dois pacientes no grupo placebo, com duração de 6 a 7 dias). As avaliações oftalmológicas não mostraram evidência de toxicidade retiniana induzida pelo risdiplam.

O segundo estudo é uma revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre o risdiplam e outros comparadores para o tratamento de AME tipo 1, 2 e 3, cujos estudos foram identificados nas bases de dados Embase, MEDLINE, Cochrane, CENTRAL e em fontes de informações complementares. Os desfechos foram avaliados quanto à sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Os critérios de inclusão incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, ensaios de braço único e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Os tipos de estudos incluídos foram ECR e ensaios de braço único, entre estes, os estudos incluídos na análise de comparação de tratamento indireta consistiam em dois estudos clínicos que investigaram o risdiplam (FIREFISH e SUNFISH) e dois estudos que investigaram o nusinersena (ENDEAR, CHERISH) e um estudo que investigou o onasemnogene abeparvovec (STRIVE-US). O método de comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*) foi utilizado na análise².

Para AME tipo 2 e 3 foram relatados dois ensaios clínicos: SUNFISH parte 2 (risdiplam) e CHERISH (nusinersena). O desfecho primário no estudo SUNFISH avaliou a alteração na linha de base na pontuação total do MFM-32, mas como o estudo CHERISH não avaliou o mesmo desfecho, a comparação entre eles não foi possível. O desfecho primário HFMSE avaliado no

estudo CHERISH permitiu a comparação entre os dois estudos, uma vez que este desfecho foi avaliado como secundário no estudo SUNFISH. Contudo, a pontuação do RULM foi avaliada para ambos os estudos como desfecho secundário. A comparação entre o risdiplam e nusinersena foi limitada, uma vez que a heterogeneidade entre os ensaios clínicos impediu uma comparação com a população total do SUNFISH parte 2. Assim, a análise indireta adotou o método de comparações indiretas ajustadas por pareamento MAIC, os pacientes do ensaio SUNFISH foram pareados com os pacientes do estudo CHERISH por meio das variáveis com impacto nos desfechos idade, pontuação de função motora na linha de base e número de cópias *SMN2*. O pareamento reduziu o tamanho total da amostra do subconjunto SUNFISH para 68 pacientes. Os desfechos avaliados por meio da comparação indireta foram: desfecho relacionado à função motora (RULM) e eventos adversos graves².

As análises neste estudo não forneceram evidências suficientes para que se pudesse retirar conclusões robustas sobre a eficácia em termos da mudança na linha de base do RULM e a resposta deste desfecho entre o risdiplam e o nusinersena. Neste mesmo sentido, conclusões sobre a eficácia comparativa do HFMSE não podem ser realizadas, não se observou melhorias comparáveis nas pontuações do HFMSE ao longo do tempo, bem como não se tiraram conclusões concretas sobre a segurança relativa entre risdiplam e nusinersena².

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo 2 conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; recomendar a **não** incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo 3a, conforme Relatório de Recomendação nº 710/2022 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_710_risdiplam_AMEtipoIIeIII.pdf

REFERÊNCIAS

1. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21:42–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221003677>
2. Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. In *Journal of Comparative Effectiveness Research* (Vol. 11, Issue 5, pp. 347–370). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>.

Relatório de **recomendação**

Nº 595
Maio/2021

M E D I C A M E N T O

Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio)

Brasília – DF
2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

CENTRO COLABORADOR DO SUS - AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior – CCATES/UFMG

Carolina Zampirolli Dias – CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio – CCATES/UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo – CCATES/UFMG

Juliana Alvares Teodoro – CCATES/UFMG

Ludmila Peres Gargano – CCATES/UFMG

Natalia Dias Brandão – CCATES/UFMG

Pâmela Santos Azevedo – CCATES/UFMG

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Gustavo Luís Meffe Andreoli – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Wallace Breno Barbosa – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

TABELA

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.	18
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	19
Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.	63
Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário técnico.	64
Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.	73
Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.	74

QUADRO

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhais 5q (AME 5q).	12
Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.	14
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	17
Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.	18
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.	20
Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.	20
Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.	25
Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.	26
Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.	27
Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.	27
Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.	29
Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.	30
Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	40
Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.	48
Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.	53
Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.	53
Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.	54

Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.	54
Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.	55
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.	57
Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.	59
Quadro 23. Síntese das contribuições da audiência pública.	81
Quadro 24. Estimativa de custo anual de aquisição de nusinersena.	89

FIGURA

Figura 1. Progressão na pontuação HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).....	29
Figura 3. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.	41
Figura 4. Curvas de sobrevida nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	43
Figura 5. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	44
Figura 6. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	44
Figura 7. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.	47
Figura 8. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.....	49
Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.....	50
Figura 10. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.	50
Figura 11. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.....	51
Figura 12. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.....	51
Figura 13. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.	52

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1.	Aspectos clínicos	11
4.1.1.	AME 5q de início tardio	12
4.2.	Escalas motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio	13
4.3.	Aspectos epidemiológicos	15
4.4.	Tratamento recomendado	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1.	Preço proposto para incorporação	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	18
6.2.	Avaliação crítica da demanda	19
6.2.1.	Evidência clínica	20
6.2.2.	Descrição dos estudos incluídos	21
6.2.3.	Resultados dos desfechos avaliados	26
6.2.3.1.	Desfechos relacionados à função motora	27
6.2.3.2.	Desfechos de segurança (eventos adversos graves)	32
6.2.3.3.	Outros desfechos avaliados	34
6.2.4.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	35
6.2.5.	Evidência complementar	36
6.2.6.	Conclusão das evidências	37
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
7.1.	Avaliação econômica	39
7.1.1.	Dados de sobrevida	42
7.1.2.	Probabilidades de transição	43
7.1.3.	Crítérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas	45
7.1.4.	Estimativa de recursos e custos	46

7.1.5.	Resultado da avaliação econômica	48
7.1.6.	Análise de sensibilidade	48
7.1.7.	Considerações finais sobre a avaliação econômica	48
7.2.	Impacto orçamentário	49
7.2.1.	Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante	49
7.2.2.	Análise crítica do modelo de impacto orçamentário	52
7.2.3.	Conclusão da análise de impacto orçamentário	55
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	56
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	57
10.	IMPLEMENTAÇÃO	60
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	62
13.	CONSULTA PÚBLICA	62
13.1.	Contribuições técnico-científicas	62
13.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião	73
13.3.	Avaliação global das contribuições	80
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL	80
15.	AUDIÊNCIA PÚBLICA	80
15.1.	Introdução/Contextualização	80
15.2.	Contribuições	80
15.3.	Evidências científicas enviadas em virtude da audiência pública	85
15.4.	Análise de Impacto Orçamentário - proposta comercial do demandante	88
16.	RECOMENDAÇÃO FINAL APÓS A AUDIÊNCIA PÚBLICA	90
17.	DECISÃO	90
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICES	97
	Apêndice A - Nova estratégia de busca	97
	Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.	98
	Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos	99
	Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado	100
	ANEXOS	101
	Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante	101
	Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante	102

Anexo C – Programação da audiência pública.....	103
---	-----

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas, em 25/09/2020, pelo demandante Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nusinersena (Spinraza®), para tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III (início tardio), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nusinersena

Indicação: Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III

Demandante: Biogen

Introdução: A AME 5q é uma doença neuromuscular hereditária, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, que resulta em fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O diagnóstico é confirmado por meio de testes genéticos e moleculares. Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio. A forma mais comum da doença é a AME 5q tipo I, caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade. A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I. A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade, a capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses e os pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente. Embora a expectativa de vida seja reduzida nestes pacientes, a maioria chega à idade adulta. Os pacientes com AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta, geralmente conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida da população geral, mas com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas. Atualmente, não há tratamento medicamentoso incorporado ao SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena foi incorporado apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Evidências científicas: Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram incluídos, entre eles um ECR, um ensaio clínico fase 1b/2a e nove estudos observacionais. Além disso, foi incluída uma análise integrada de ensaios clínicos, avaliando a segurança do nusinersena, como evidência complementar. As evidências são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento (entre 10 e 24 meses), a idade dos pacientes na linha de base difere entre os estudos e apenas três apresentaram grupo comparador. Não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevivência dos pacientes. O principal desfecho avaliado nos estudos foi a função motora medida por diferentes escalas e ferramentas. Na escala *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMSE), estudos com pacientes com idade média acima de 30 anos, com o tipo III, apresentaram melhores resultados (aumento médio da pontuação com relação à linha de base) do que os do tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens apresentaram melhores resultados para o tipo II. Nas escalas *Upper Limb Module* (ULM)/*Revised Upper Limb Module* (RULM) apenas três estudos apresentaram maior mudança de escore. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020), os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore. A maior parte dos estudos relatou melhora no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) em pacientes com o tipo III, enquanto Yeo et al. (2020) relatou estabilização. Com relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento - dor lombar, vômitos e cefaleia.

Avaliação econômica: O modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estima uma Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 396.086,00 por QALY ganho, levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em consideração a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739,00 por QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume diversas premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. O estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria,

crianças mais jovens, não compreendendo todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente aqueles com AME 5q tipo IIb. Diante das incertezas, o demandante apresentou uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros que considerou incertos na análise, chegando a um intervalo de confiança de 95% da RCEI de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, não citou no relatório quais foram eles.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais, e variou de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões, a depender da taxa de difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis. Na análise exploratória, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo variou de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento.

Experiências internacionais: O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso do nusinersena, com redução substancial no preço do medicamento, para pacientes com AME 5q pré-sintomático, com início precoce e início tardio para pacientes com até 12 anos de idade e sem a capacidade de deambular. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, recomenda o nusinersena para AME tipos I, II ou III sob contrato de acesso gerenciado. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, autorizou a prescrição do medicamento para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia/efetividade do nusinersena para essa população são geradas. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo I, II e III com menos de 18 anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas seis tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos II e III (amifampridina, apitegromabe, reldesemtiv, Risdiplam® e onasemnogeno abeparvoveque). Ademais, foram encontrados cinco pedidos de patentes relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

Considerações finais: As evidências recuperadas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio foram um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo apenas o ECR e dois estudos observacionais controlados. A maior parte dos desfechos avaliados foram escalas de função motora, sendo possível observar em alguns estudos a relação entre a idade do paciente e o benefício obtido com nusinersena. O modelo de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário propostos pelo demandante apresentam diversas limitações. As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições, sejam acordos de preço, avaliação do desempenho ou restrição de idade no início do tratamento. Dessa forma, à luz das evidências, considerando o elevado custo do medicamento e seu uso por toda a vida, são imprescindíveis estudos que apresentem dados mais robustos, demonstrando benefícios mais claros e informações mais detalhadas sobre a segurança a longo prazo para subsidiar a tomada de decisão sobre o nusinersena.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, após discussão, deliberou, por maioria simples dos votos, pela não incorporação do nusinersena para AME tipos II e III.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 25/11/2020 e 14/12/2020. Foram recebidas 5.950 contribuições, sendo 271 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.679 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Dentre as contribuições técnico-científicas, 253 discordaram e seis concordaram com a recomendação preliminar. As ideias centrais alusivas às evidências clínicas foram: o benefício do nusinersena quanto a ganhos motores, a qualidade de vida e a não progressão da condição; o potencial do medicamento em propiciar uma vida melhor aos pacientes e a única tecnologia disponível para o tratamento de pacientes com AME tipos II e III. Das que versaram sobre as evidências econômicas (isto é, avaliação econômica e impacto orçamentário), as ideias centrais foram: o alto custo da tecnologia, a necessidade da disponibilização do nusinersena, os custos diretos e indiretos com a AME e a possibilidade de maior controle sobre os gastos com o medicamento. As participações de pessoa jurídica, dentre outras, destacaram a possibilidade do compartilhamento de risco e que nenhuma agência de avaliação de tecnologias em saúde no mundo concluiu pela não incorporação nusinersena. Dentre as contribuições sobre experiência ou opinião, 5.357 discordaram e 145 concordaram com a recomendação preliminar. As ideias centrais dentre aqueles que inseriram comentários foram: a melhora na função motora e respiratória e a estabilização da doença com o uso do nusinersena; a

experiência e os benefícios com outras tecnologias, seja medicamentosa ou não; a gravidade da condição; a necessidade de se incorporar o nusinersena para todos os tipos de AME; a inviabilidade do acesso ao nusinersena pela família devido ao seu custo; os eventos adversos serem decorrentes da forma de administração do medicamento e a relação de custo-efetividade da tecnologia ser insustentável sob a perspectiva do SUS.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por maioria simples dos votos, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipos II e III (início tardio). Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 590/2021.

Audiência pública: A Audiência Pública nº 1/2021 foi realizada no dia 19 de março de 2021, em formato virtual, com a finalidade de ouvir a sociedade acerca do tema, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão. Na ocasião, houve a apresentação de 17 participantes: três representações de indústrias farmacêuticas, cinco representações de pacientes, quatro representações de profissionais da saúde, uma representação de metodologista, uma representação de gestores do SUS e três representações de pesquisadores, além daqueles que acompanharam a programação ao vivo. Os representantes das empresas destacaram o impacto que a AME causa nos pacientes, nos cuidadores e familiares e no sistema de saúde e reforçaram sobre os benefícios das tecnologias que cada uma possui para o tratamento dos pacientes com AME. Os representantes de pacientes compartilharam as suas experiências, dificuldades e angústias com a AME, seja como paciente, cuidador ou familiar; enfatizaram sobre a esperança e os benefícios clínicos que o nusinersena tem proporcionado aos pacientes, principalmente quando se pensa no curso da doença, e solicitaram que o fornecimento do nusinersena seja estendido aos pacientes com AME dos tipos II e III. Os representantes de profissionais de saúde ressaltaram sobre o impacto na qualidade de vida e na autonomia que a AME 5q dos tipos II e III tem causado nos pacientes, que são indivíduos com potencial de inserção social; sobre a estabilização e até a melhora da doença promovida pelo uso do nusinersena e da frustração que há em saber da existência deste fármaco para o tratamento dos pacientes, mas que nem todos conseguem acesso. Os demais representantes versaram sobre a necessidade de estudos que avaliem o desempenho do nusinersena; o aumento da judicialização deste medicamento; a utilização de todo o arsenal terapêutico disponível para o tratamento dos pacientes com AME; o impacto clínico apontado pelos ganhos nas escalas motoras e da diferença quanto a progressão da doença entre os pacientes que utilizam o nusinersena frente aos demais. Na oportunidade da audiência pública, uma nova proposta comercial foi apresentada. Todavia, as condições parecem não ser usuais ou típicas para a realização de estudos de estimativas para incorporação de tecnologias do SUS.

Recomendação final após a Audiência Pública: Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

Decisão: incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 26, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 119, em 2 de junho de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos

As Atrofias Musculares Espinhais (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza e paralisia muscular progressiva.^{1,2} Essas atrofias são ocasionadas pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: *Survival Motor Neuron*). Os seres humanos possuem dois genes SMN quase idênticos no cromossomo 5q11-13 (AME 5q): o gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), localizado na região centromérica do cromossomo.^{3,4} Os genes SMN1 e SMN2 diferem apenas em cinco pares de bases nitrogenadas, e a sequência de codificação difere por um único nucleotídeo no éxon 7. Essa diferença de um nucleotídeo no início do éxon 7 leva ao *splicing* alternativo da maioria dos transcritos de SMN2 e faz com que aproximadamente 90% dos transcritos de SMN2 não tenham o éxon 7.⁵⁻⁷

Como consequência, em contraste com SMN1, que produz predominantemente a proteína SMN de comprimento total, o gene SMN2 produz predominantemente uma isoforma encurtada e instável da proteína SMN que é rapidamente degradada.^{1,8,9} No entanto, eventos de *splicing* alternativo no gene SMN2, em aproximadamente 10% dos transcritos de SMN2, incluem o éxon 7 e, portanto, produzem a proteína SMN de comprimento total, fornecendo assim um *backup*, efetivamente, para a perda de SMN1 nos pacientes. Entretanto, este *backup* não compensa completamente a ausência da expressão do SMN1, porque produz apenas uma parte da proteína SMN.^{5,6}

O número de cópias do SMN2 varia entre os indivíduos. Todos os pacientes são portadores de pelo menos uma cópia deste gene, sendo a ausência completa de qualquer forma de SMN embrionariamente letal.¹⁰ A maior parte da variabilidade fenotípica em pacientes com AME 5q é explicada pela variação no número de cópias de SMN2.¹¹ No entanto, o número de cópias de SMN2 nem sempre se correlaciona diretamente com o fenótipo clínico observado. Outros fatores que afetam o fenótipo da doença, como gênero, outros genes, epigenética e mutações pontuais variantes também parecem estar relacionados com a gravidade da doença.^{11,12}

A maior parte dos casos de AME 5q (95-98%) ocorre pela deleção homozigótica do gene SMN1, que leva à perda da expressão da proteína SMN e, consequentemente, resulta em degeneração dos neurônios motores.^{3,13,14} Nos 5-2% de casos restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, mutação de ponto em homozigose, em casos de consanguinidade.¹⁵

As características clínicas predominantes da AME 5q são fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O espectro de gravidade da AME 5q pode variar de fraqueza leve nos

membros proximais, observada na idade adulta, à fraqueza generalizada grave com insuficiência respiratória, no período neonatal. Os membros inferiores são mais envolvidos do que os superiores, e a fraqueza bulbar e respiratória geralmente ocorre em casos com fraqueza dos membros mais grave. O início e a progressão da fraqueza são distintos de muitos outros distúrbios do neurônio motor, em que geralmente há um período pré-sintomático (exceto nos casos mais graves como, por exemplo, AME 5q tipo 0), seguido por perda funcional rapidamente progressiva, e uma fase posterior relativamente estática, com progressão lenta.¹ Durante períodos de estresse, como infecção ou gravidez, alguns pacientes podem apresentar piora da fraqueza.¹⁶ A razão para esse padrão de progressão ainda não é compreendida, nem a história natural no estágio inicial da doença está bem definida.

Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhas 5q (AME 5q).

Categoria da AME	Subtipo de AME 5q	Número de cópias SMN2	Proporção	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Função motora mais alta alcançada
Início precoce	AME Tipo I	2 - 3 cópias	60%	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
Início tardio	AME Tipo II	3 cópias	27%	6-18 meses	25 a 35 anos	Senta independentemente
	AME Tipo III	3 - 4 cópias	12%	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
	AME Tipo IV	4 ou mais cópias	-	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

A AME 5q tipo I é caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade (AME 5q de início precoce). Os pacientes, em geral, apresentam fraqueza nos membros, dificuldade respiratória, choro e tosse fracos, má alimentação e normalmente morrem nos primeiros dois anos de vida.^{4,17} A AME 5q tipo I é a mais grave e também a mais comum, correspondendo a 60% dos casos de AME 5q.^{18,19} A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I.

4.1.1. AME 5q de início tardio

A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade e estima-se representar 27% dos casos de AME 5q.¹⁹ A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Esses pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns pacientes conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão

ausentes.²⁰ Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo II, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo II.²¹ A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo II, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte.^{20,21}

Estima-se que 12% dos pacientes têm AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta.¹⁹ Esses pacientes conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida semelhante à da população em geral, embora com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas.^{18,20} Ademais, os pacientes com AME 5q tipo III podem ser classificados como tipo IIIa, com início dos sintomas entre as idades de 18 meses e três anos, e tipo IIIb, com início entre três e 30 anos de idade. Os pacientes geralmente apresentam quedas, dificuldade para subir escadas e outras características de fraqueza proximal.^{18,20} As características anormais da marcha são comuns para compensar a fraqueza, e muitos pacientes são capazes de continuar a deambulação, apesar da fraqueza grave. A deformidade no pé pode ser observada em pacientes que alcançam a capacidade de deambular.²²

A AME 5q tipo IV, que representa menos de 5% dos casos de AME 5q, é a forma mais branda, com início na idade adulta, expectativa de vida normal e deficiência modesta, em comparação com outros tipos de AME 5q.¹⁸ Esses pacientes normalmente deambulam e apresentam características clínicas semelhantes a AME 5q tipo IIIb se distinguindo apenas no início tardio durante a idade adulta.^{23,24}

4.2. Escalas motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio

A maior parte dos estudos de pacientes com AME 5q utilizam medidas de função motora, por meio de ferramentas validadas, como desfechos primários ou secundários. Para cada tipo de AME 5q há uma ou mais ferramentas específicas para avaliação do marco motor dos pacientes. Em geral, para AME 5q de início precoce, podem ser utilizadas as escalas: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) e *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones* (HINE 2). Enquanto para AME 5q de início tardio podem ser utilizadas: *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMSE), *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS), *Upper Limb Module* (ULM), *Revised Upper Limb Module* (RULM), *Motor Function Measure* (MFM), Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) e Teste de Caminhada de 10 Metros (TC10M). Ainda podem ser utilizadas para avaliação de pacientes com AME 5q as escalas *World Health Organization* (WHO) *Motor Milestones*, *Medical Research Council* (MRC) *Muscle Scale*, *SMA Functional Rating Scale* (SMAFRS), *Fatigue Severity Scale* (FSS) e *Pediatric Quality of Life Inventory™* (PedsQL), para avaliação da qualidade de vida auto relatada.²⁵

As características de cada ferramenta estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.

Ferramenta	Subtipo de AME 5q	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
CHOP INTEND ^{26,27}	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Desenvolvida para pacientes com AME 5q tipo I. É bem tolerada pelos pacientes e pode ser realizada com pacientes em ventilação mecânica não invasiva ou invasiva. É composta por 16 itens, cada um classificado de 0 a 4, dando uma pontuação total máxima de 64 pontos.
HINE 2 ²⁸	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Avalia um conjunto de 8 marcos motores para determinar o desenvolvimento dos pacientes. Possui uma escala ordinal de 3 a 5 pontos para cada marco.
WHO Motor Milestones ²⁹	AME 5q tipos I, II e III	A partir de 4 meses	Avalia um conjunto de seis marcos considerados universais e fundamentais para adquirir a capacidade de andar independentemente. Os marcos são: sentar-se sem apoio, ficar em pé com ajuda, engatinhar com as mãos e joelhos, caminhar com ajuda, ficar sozinho e caminhar sozinho.
HFMS ³⁰	AME 5q tipos II e III	A partir de 2 anos	Projetada para medir a função motora em pacientes com mobilidade limitada. Baseia-se no HFMS adicionando 13 itens da <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM). É composto por 33 atividades que podem ser pontuadas de três modos: 0 (para incapaz de realizar), 1 (para realizar com modificação/adaptação) e 2 (para realizar sem modificação). As pontuações dos itens são somadas, podendo chegar a 66 pontos. Quanto maior a pontuação total, maior o funcionamento motor do paciente.
HFMS ³¹	AME 5q tipo II	A partir de 30 meses	A escala consiste em 20 itens, cada um pontuado em um sistema de pontuação de 3 pontos. Cada atividade pontua 2 (para sem ajuda), 1 (para assistência) e 0 (para incapacidade). A pontuação total pode variar de 0, se todas as atividades forem reprovadas, a 40, se todas as atividades forem realizadas. Todos os itens devem ser testados sem órteses. O tempo necessário para a avaliação depende da idade, compreensão e cooperação dos pacientes. Em um paciente totalmente cooperativo, a escala pode ser completada em no máximo 10-15 minutos.
ULM ³²	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	Projetada para avaliar a função dos membros superiores em pacientes com AME não ambulatoriais, principalmente em crianças pequenas. O ULM se destina a capturar o desempenho das atividades de vida diária não tipicamente incluídas nas medidas de função motora grossa. A escala consiste em nove itens e pode ser completada em 10 minutos.
RULM ³³	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	O RULM é uma atualização do ULM. Alguns itens do RULM foram incorporados a partir de outras escalas de membros superiores, particularmente a escala <i>Performance of Upper Limb</i> para distrofia muscular de Duchenne. O RULM é bem tolerado, mesmo em crianças pequenas, com duração de 5 a 20 minutos. Consiste em 19 itens que refletem diferentes domínios funcionais que são classificados em uma escala de 3 pontos. Com exceção de uma atividade com uma pontuação binária, as pontuações possíveis são: 0 (incapaz), 1 (capaz, com modificação) e 2 (capaz, sem dificuldade), dando uma pontuação total máxima de 38.
MF ³⁴	AME 5q tipos I, II e III	6 - 60 anos	Projetada para a maioria das doenças neuromusculares, é aplicável em pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais.
TC6M ^{35,36}	AME 5q tipo III	Não especificado	Projetada para avaliar objetivamente a capacidade de exercício e é representativa da capacidade de uma pessoa porque a intensidade do teste é auto selecionada. O estudo de validação da escala foi feito com

Ferramenta	Subtipo de AME 5q	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
			pacientes do tipo III.
TC10M ³⁷	AME 5q de início tardio	Não especificado	Ferramenta para avaliar os atributos cinemáticos espaciais e temporais da marcha. O teste consiste na avaliação do tempo que o paciente leva para percorrer 10 metros em uma determinada velocidade.
MRC Muscle Scale ³⁸	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Trata-se de uma escala muscular que gradua a potência muscular em uma escala de 0 a 5 em relação ao máximo esperado para determinado músculo. Em uma comparação recente com uma escala analógica, a escala MRC é mais confiável e precisa para avaliação clínica em músculos fracos (notas 0-3), enquanto uma escala analógica é mais confiável e precisa para a avaliação de músculos mais fortes (notas 4 e 5).
SMAFRS ³⁹	AME 5q tipo III	Não especificado	É uma escala funcional de classificação ordinal facilmente administrada baseada em 10 aspectos das atividades da vida diária. Cada subconjunto é pontuado de 0 (totalmente dependente) a 5 (totalmente independente) pelo paciente ou cuidador, com uma pontuação máxima de 50 pontos.
FSS ⁴⁰	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Escala desenvolvida para avaliar o impacto da fadiga nas atividades diárias. Trata-se de uma escala baseada em nove itens e em uma escala analógica visual para avaliar a fadiga geral.
PedsQL ²⁵	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Varia de acordo com o tipo de PedsQL	Instrumento que visa avaliar a qualidade de vida em crianças e adolescentes saudáveis e naqueles com condições de saúde agudas e crônicas. Consiste em escalas básicas, práticas e genéricas adequadas para populações específicas, como por exemplo a PedsQL™ 3.0 Neuromuscular Module que avalia dimensões específicas para crianças de 2 a 18 anos com doenças neuromusculares, como a AME.

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE 2 = Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones; WHO = World Health Organization; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale; ULM = Upper Limb Module; RULM = Revised Upper Limb Module; MFM = Motor Function Measure; TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; TC10M = Teste de Caminhada de 10 metros; MRC = Medical Research Council; SMAFRS = SMA Functional Rating Scale; FSS = Fatigue Severity Scale.

4.3. Aspectos epidemiológicos

Até o momento, não há estudos que avaliem a incidência e a prevalência da AME 5q no Brasil. Em geral, a incidência mundial da AME 5q é estimada em aproximadamente 1 em 10.000 nascidos vivos, o que a torna a causa mais comum de mortalidade genética infantil precoce.⁴¹ No entanto, a incidência de AME 5q varia entre os subtipos. De acordo com Ogino e colaboradores (2004), as taxas de incidência, de acordo com o subtipo de AME 5q, são de 5,83 por 100.000 nascidos vivos para AME 5q tipo I; 2,66 por 100.000 nascidos vivos para o tipo II e 1,20 por 100.000 nascidos vivos para o tipo III. Dessa forma, a AME 5q tipos I, II e III correspondem a 60%, 27% e 12% de todos os casos de AME 5q, respectivamente.⁴¹

A prevalência de todos os subtipos de AME 5q juntas, de acordo com a maior parte dos estudos, é cerca de 1–2 casos por 100.000 pessoas. Em relação à prevalência da AME 5q por subtipo, a AME 5q de início precoce varia de 0,04 a

0,28 casos por 100.000 pessoas, enquanto a prevalência de AME 5q de início tardio é estimada em cerca de 1,5 por 100.000 pessoas.⁴²⁻⁴⁵ De três estudos que investigaram a AME 5q tipo II e tipo III separadamente, dois encontraram uma prevalência maior da AME 5q tipo III em relação ao tipo II, possivelmente pela maior expectativa de vida dos pacientes do tipo III.^{42,46}

4.4. Tratamento recomendado

Atualmente, não há tratamento medicamentoso disponível no SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena é fornecido no SUS apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença.⁴⁷ Entretanto, os cuidados de suporte, reabilitação e paliativos, realizados por meio de uma equipe multidisciplinar com experiência no cuidado de pacientes com AME 5q, auxiliam para a redução parcial da carga e alteram a história natural da doença. O objetivo dos tratamentos é minimizar os efeitos primários e secundários da fraqueza muscular, e incluem o controle de complicações pulmonares, suporte nutricional e gastrointestinal, cuidados ortopédicos, intervenções de reabilitação e cuidados de final de vida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nusinersena
Nome comercial	Spinraza®
Apresentação	Frasco-ampola com solução injetável - 12 mg/5 mL
Detentor do registro	Biogen
Fabricante	Biogen
Indicação aprovada na Anvisa	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q
Indicação proposta	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q de início tardio (tipos II e III)
Posologia e Forma de Administração	A posologia recomendada é de 12 mg, administrada por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses. ⁴⁸

Patente: US9926559, válida até 09 de janeiro de 2034. No Brasil, atualmente existem três patentes em análise (BR11201704056-5, BR112018075667-9, BR112019000356-8).

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O medicamento nusinersena possui categoria de risco C para gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem o consentimento médico.⁴⁸

Cuidados e Precauções: Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos.⁴⁸

Eventos adversos: Os Eventos Adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, no contexto pós-comercialização, foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves.⁴⁸

5.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação de nusinersena é de R\$ 159.000,00 por frasco-ampola, que representa um custo no 1º ano de tratamento de R\$ 954.000,00 por paciente e de R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes. Além disso, a exemplo do contrato para AME 5q tipo I, o demandante propôs um acordo em que frascos adicionais serão fornecidos, caso um quantitativo de aquisição seja atingido pelo Ministério da Saúde, podendo o preço médio chegar a R\$ 140.480,11 por frasco, representando uma redução máxima de 11,64%, neste cenário de demanda. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o mesmo preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola. (Quadros 4 e 5).

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)*	Preço praticado em compras públicas**
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável – 12 mg/5 mL	R\$ 159.000,00	R\$ 255.614,88	R\$ 159.000,00

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇO MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, ICMS 0% [Acesso em 23/09/2020]. [Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.]

** Banco de Preços em Saúde. Base SIASG. Acesso em outubro de 2020.

A posologia indicada pelo demandante segue a recomendação da bula aprovada pela ANVISA para o medicamento e consiste no mesmo esquema posológico para AME 5q Tipo I adotado no atual PCDT do SUS. A bula recomenda que as

três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses. Nos anos seguintes, o período de manutenção do tratamento prevê uma dose de manutenção a cada quatro meses, totalizando três doses ao ano. O Quadro 5 mostra o custo anual do tratamento, considerando o preço proposto para incorporação.

Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.

	Custo do primeiro ano de tratamento	Custo nos anos subsequentes
Preço mínimo proposto para incorporação	R\$ 842.880,76	R\$ 421.440,33
Preço máximo proposto para incorporação	R\$ 954.000,00	R\$ 477.000,00

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do nusinersena, para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

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

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Controle não ativo ou ausência de comparador
Desfechos (Outcomes)	Quaisquer desfechos de segurança e eficácia
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Pergunta: Nusinersena é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III, quando comparado ao placebo?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo A). Além disso, foram complementadas por buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados por estas ferramentas de busca.

Após a revisão da literatura, o demandante identificou 12 publicações que atenderam os critérios de inclusão propostos:

- Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV);
- Estudos envolvendo pacientes que utilizassem nusinersena para o tratamento da AME 5q tipos II ou III (início tardio);
- Estudos controlados com controle não ativo ou de braço único sem restrições de desfechos.

Estudos que também incluíram pacientes com AME 5q tipo I, além de tipos II e III, foram considerados elegíveis pelo demandante, caso apresentassem resultados do desfecho primário estratificados por tipo da doença.

Os estudos incluídos pelo demandante incluíram quatro ensaios clínicos e oito estudos observacionais, conforme o fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo demandante (Anexo B). O demandante incluiu também, por meio de uma busca manual da literatura, quatro resumos de trabalhos apresentados em congressos, um estudo não publicado - incluído com a autorização do autor-, e dois estudos publicados após a realização da revisão sistemática.

6.2. Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante, a pergunta foi considerada parcialmente adequada, sendo complementada quanto aos desfechos de interesse (Tabela 2).

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Tratamento convencional ou placebo
Desfechos (Outcomes)	• Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora; • Segurança: incidência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca por artigos científicos para identificação de evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO elaborada, nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed e Embase (Apêndice A), por meio das quais foram selecionados dez estudos, incluídos nessa análise crítica. Nove destas referências constam entre os estudos selecionados pelo demandante (Quadro 6). Foram considerados apenas os estudos completos publicados, dessa forma, os resumos de congressos não foram incluídos. O estudo utilizado pelo demandante com

autorização do autor foi recuperado na busca manual, já indexado e em situação de “pre-print”, totalizando 11 estudos (Apêndice B). Além desses, a análise integrada de ensaios clínicos, publicada por Darras et al. (2019)⁵², foi incluída como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança do nusinersena nos estudos recuperados.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - motivos
Mercuri et al. (2018) ⁴⁹	Sim	
Darras et al. (2019) (CS2/CS12) ⁵⁰	Sim	
Montes et al. (2019) ⁵¹	Não	Análise <i>pos-hoc</i> dos dados publicados em Darras (2019 - CS2/CS12)
Darras et al. (2019) ⁵²	Sim	Análise integrada de ensaios clínicos de estudos já publicados. Foi incluído como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança nos estudos recuperados.
Audic et al. (2020) ⁵³	Não	Não estratifica resultado para o tipo II (a análise estratificada é feita por idade)
Veerapandiyan et al. (2019) ⁵⁴	Sim	
Szabó et al. (2020) ⁵⁵	Sim	
Hagenacker et al. (2020) ⁵⁶	Sim	
Walter et al. (2019) ⁵⁷	Sim	
Kizina et al. (2020) ⁵⁸	Não	Mesma amostra de pacientes do estudo de Hagenacker et al. (2020), com a finalidade de avaliar a correlação entre a escala FSS e HFMSE
Osmanovix et al. (2020) ⁵⁹	Sim	
Yeo et al. (2020) ⁶⁰	Sim	
Chiriboga et al. (2020) ⁶¹	Não	Resumo de congresso
Day et al. (2020) ⁶²	Não	Resumo de congresso
Johnson et al. (2020) ⁶³	Não	Resumo de congresso
Montes et al. (2020) ⁶⁴	Não	Resumo de congresso
Mendonça et al. (2020) ⁶⁵	Sim	
Wel et al. (2020) ⁶⁶	Não	Avalia pacientes com tipos III e IV sem estratificação dos resultados
Maggi et al. (2020) ⁶⁷	Sim	

6.2.1. Evidência clínica

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 11 estudos, sendo dez deles selecionados pelo demandante (Apêndice B). Dos 11, dois eram ensaios clínicos - um de fase 1b/2a aberto e um fase 3 controlado com placebo- e nove estudos observacionais. O Quadro 7 apresenta os estudos incluídos e seus respectivos delineamentos.

Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.

Autor		Tipo de estudo	Ano
1	Darras et al.	Ensaio clínico fase 1b/2a (<i>open-label</i> , multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12)	2019
2	Mercuri et al	Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo	2018
3	Hagenacker et al	Estudo observacional prospectivo	2020
4	Maggi et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Mendonça et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
6	Moshe-Lilie et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
7	Osmanovic et al	Estudo observacional prospectivo	2020
8	Szabó et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
9	Veerapandiyan et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
10	Yeo et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

6.2.2. Descrição dos estudos incluídos

O estudo de **Darras e colaboradores (2019)**⁵⁰ apresenta os resultados de uma análise integrada do ensaio clínico fase 1b/2a (*open-label*, multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12) para pacientes com AME 5q, que utilizaram o nusinersena pela primeira vez no estudo CS2, e eram elegíveis para prosseguir para a fase de extensão. Foram incluídos no estudo 28 pacientes com AME 5q tipo II (n=11) e tipo III (n=17), destes, 24 prosseguiram para o estudo CS12. Os pacientes do tipo II apresentavam três cópias de SMN2, enquanto os do tipo III apresentaram duas cópias (n=1), três cópias (n=10) e quatro cópias (n= 6) de SMN2. Do total, 15 participantes (54%) eram do sexo masculino e a idade mediana no início dos sintomas foi de 17,7 (3-60) meses. Todos os pacientes do tipo II e quatro (24%) do tipo III não deambulavam. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 7,1 (2-15) anos. Foram **incluídos pacientes de 2 a 15 anos de idade**, com confirmação genética e sintomas relacionados à AME 5q. No CS2, os participantes receberam de duas a três doses de nusinersena, administrado por via intratecal durante 85 dias, após um período de triagem ≤ 28 dias, com um período de **acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a dose do dia 85**. Já no CS12, os participantes receberam quatro doses de 12 mg de nusinersena em intervalos de seis meses, nos dias 1, 169, 351 e 533. Um período de triagem ≤ 28 dias precedeu a primeira dose de nusinersena no dia 1, e um **período de acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a quarta dose, no dia 533**. No estudo de Darras et al. (2019)⁵⁰, o **desfecho avaliado foi melhora clínica na escala motora**. A avaliação clínica da função motora incluiu as escalas **HFMSE, RULM e TC6M**. Para medir o grau de inervação do músculo, utilizaram-se as medidas eletrofisiológicas do potencial de ação muscular composto (CMAP) e a estimativa do número da unidade motora (MUNE). No estudo CS2, os desfechos de eficácia foram avaliados antes da primeira dose e nos dias 92, 169 e 253 (≤ 24 semanas após a última dose de nusinersena). Já na extensão CS12, os desfechos de HFMSE, ULM e TC6M foram avaliados na linha de base e dias 85, 169, 260, 351, 442, 533, 624 e 715 (≤ 26 semanas após a última dose de nusinersena).

O ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego, controlado com placebo (CHERISH), conduzido por **Mercuri e colaboradores (2018)**⁴⁹, avaliou a eficácia e segurança do nusinersena para tratamento da AME 5q em pacientes com o início tardio da doença (AME 5q tipos II e III). Os critérios de inclusão foram documentação genética de AME 5q (deleção homozigótica, mutação ou heterozigoto composto em SMN1), com início dos **sintomas após os seis meses de idade**, além da presença das seguintes características na triagem do estudo: **idade de dois a 12 anos**, habilidade de sentar-se de forma independente, ausência de histórico de habilidade de andar de forma independente e escore HFMSE entre 10 e 54. Não foram incluídas crianças que tivessem contraturas graves que pudessem interferir na avaliação do HFMSE, evidência de escoliose grave na radiografia (ângulo de Cobb >40°), insuficiência respiratória (recebendo ventilação invasiva ou não por mais de seis horas durante um período de 24 horas) ou que tivesse tubo gástrico para nutrição. O estudo foi conduzido **em 24 centros em 10 países**, sendo projetado para um período de **tratamento de nove meses e um acompanhamento de seis**. Foram randomizados **126 pacientes em uma proporção de 2:1** para receber 12 mg de nusinersena por via intratecal (**grupo nusinersena, n= 84**) ou um procedimento simulado de infusão na lombar (grupo controle, n= 42). A

idade mediana do início dos sintomas no grupo nusinersena era de 10 meses (variação 6-20) e no grupo controle de 11 meses (variação 6-20). Quanto ao número de cópias SMN2, no grupo nusinersena 7% dos pacientes tinham duas cópias, 88% três cópias, 2% quatro cópias e 2% não se conhecia. No grupo controle, 10% tinham duas cópias SMN2, 88% três cópias e 2% quatro cópias. 55% dos pacientes do grupo nusinersena e 50% do grupo controle eram do sexo feminino, todos tinham capacidade de sentar-se sem suporte e 24% do grupo nusinersena e 33% do grupo controle tinham habilidade de andar com suporte. O **desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora da função motora**, por meio da diferença média dos quadrados mínimos no **escore HFMSE da linha de base ao 15º mês**. Outros desfechos avaliados foram o WHO motor milestone, RULM e incidência de eventos adversos.

Hagenacker e colaboradores (2020)⁵⁶ avaliaram a efetividade e segurança do uso de nusinersena em pacientes com confirmação genética de AME 5q e tratamento contínuo com nusinersena por pelo menos seis meses. **Os pacientes foram avaliados aos seis, 10 e 14 meses. O desfecho primário definido foi a função motora, medida pela escala HFMSE.** Uma melhora de pelo menos três pontos na escala foi considerada como clinicamente relevante. Os desfechos secundários foram função motora de acordo com a escala RULM, TC6M e eventos adversos. **A idade média dos pacientes avaliados aos seis meses era de 36 anos** (DP 12, variação 16-65), aos 10 meses de 37 anos (DP 12, variação 16-65) e aos 14 meses de 33 anos (DP 11, variação 16-59). Quarenta e seis pacientes (37%) incluídos na análise de seis meses deambulavam, 35 pacientes (38%) na análise de 10 meses e 23 (40%) na de 14 meses. Em seis meses foram avaliados dois pacientes com AME 5q tipo I (2%), 45 pacientes com AME 5q tipo II (36%) e 77 pacientes com o tipo III (62%). Aos 10 meses foram avaliados um paciente com AME 5q tipo I (1%), 30 pacientes com AME 5q tipo II (33%), 60 pacientes com AME 5q tipo III (65%) e um pacientes com AME 5q tipo IV (1%). Aos 14 meses, 20 pacientes com AME 5q tipo II (35%) e 37 com AME 5q tipo III (65%). Aos seis meses, 54% dos participantes eram do sexo masculino, passando para 58% no 10º mês e 65% nos 14 meses.

Maggi e colaboradores (2020)⁶⁷ avaliaram a segurança e efetividade do nusinersena, em um estudo retrospectivo na Itália, em pacientes adultos com AME 5q. Os critérios de inclusão definidos no estudo foram: diagnóstico clínico e molecular de AME 5q tipos II ou III, **tratamento com nusinersena iniciado após os 18 anos de idade** e disponibilidade de dados clínicos pelo menos **na linha de base (início do tratamento) e após seis meses**. O principal **desfecho de efetividade considerado foi a melhora na função motora, nas escalas HFMSE, RULM e TC6M**, e os desfechos secundários incluíram testes de função cronometrada, capacidade vital forçada prevista e volume expiratório forçado em 1s (FVC% e FEV1%). Foram incluídos no estudo 13 pacientes com AME 5q tipo II e 103 com tipo III, sendo 68 homens e 48 mulheres. A idade média no início do estudo foi de 34 anos (intervalo 18–72), enquanto a idade média do início dos sintomas da doença era de 3,0 anos (intervalo 0,5–17). Os pacientes do tipo III foram divididos em dois grupos: aqueles capazes de sentar-se (não-ambulantes) (n=51) e aqueles capazes de dar pelo menos alguns passos de forma independente (n=52). Com relação ao número de cópias de SMN2, a seguinte distribuição foi identificada: duas cópias (4,3%); três cópias (31,0%); quatro cópias (46,6%); desconhecido (18,1%).

Mendonça et al. (2020)⁶⁵ conduziram um estudo observacional avaliando o uso de nusinersena em pacientes **com AME 5q tipos II e III em um centro de referência brasileiro**. Os pacientes **foram acompanhados por pelo menos dois anos** e foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (avaliados a cada seis meses usando a escala HFMSE) e **Grupo 2 (avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada para pacientes mais velhos e adultos com fraqueza severa que não conseguiam mais sentar)**. **Um total de 94 pacientes diagnosticados com AME 5q tipos II e III foram incluídos, sendo 41 recebendo o nusinersena**. Desses, **30 foram avaliados pela escala HFMSE pelo menos na linha de base e em 12 e 24 meses de acompanhamento**. Os outros 11 foram avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada. Ainda, 22 pacientes (53,6%) usavam ventilação não invasiva a noite. Dentre os 53 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento com nusinersena, 37 tiveram pelo menos três avaliações na escala HFMSE (linha de base, 12 e 24 meses). Nenhum paciente com características adequadas de idade, sexo e tipo de AME foi identificado para pareamento no Grupo 2.

O estudo de **Moshe-Lilie e colaboradores (2020)**⁶⁸ realizado na Universidade de Saúde e Ciência de Oregon avaliou pacientes com AME 5q tipos II ou III geneticamente confirmada, tratados ou não com nusinersena. Foram avaliados 22 pacientes com AME 5q tipo II (n=9) e tipo III (n=13), sendo 45,5% tratados e 54,5% não tratados com nusinersena. O **tempo mediano de tratamento dos pacientes que usaram nusinersena foi de 12 meses** (intervalo: 6 - 24 meses), e o desfecho avaliado **foi melhora motora, seja por demonstração de estabilidade motora ou ganho objetivo de função motora**. A escala utilizada foi a MRC, avaliada na linha de base, e nos meses 4, 6, 12 e 24. **A idade mediana do grupo tratado foi de 33 anos (20-48) e do grupo não tratado foi de 34 anos (21-71)** e a maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (68%). Em relação as características clínicas dos participantes do estudo na linha de base, apenas 9% dos pacientes era capaz de andar, e parte dos pacientes apresentava necessidade de ventilação com CPAP (18,2%), BiPAP (9,1%); AVAP (9,1%), ou realizaram traqueostomia (9,1%). Com relação ao número de cópias de SMN2, foram identificadas: três cópias (59%); quatro cópias (23%); desconhecido (18%). A maior parte dos pacientes (77%) tinha escoliose severa com necessidade de intervenção cirúrgica.

Osmanovic e colaboradores (2020)⁵⁹ avaliaram, em um estudo observacional prospectivo conduzido no *Hannover Medical School*, entre 2017 e 2019, pacientes maiores de 18 anos em uso de nusinersena com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q. Os pacientes foram incluídos no estudo antes ou durante o uso do medicamento, e foram avaliados quanto à função motora, medida pelas escalas RULM e HFMSE; e também com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC). Foram incluídos no estudo 24 pacientes adultos com AME 5q tipo II (n=9), tipo III (n=14) e IV (n=1). **A idade mediana dos participantes no início do estudo era de 38,9 anos, e a duração mediana da doença, de 31,1 anos**. Dez pacientes deambulavam, enquanto outros dez tinham escoliose e seis precisavam de ventilação não invasiva (em tempo parcial). Dois pacientes com AME 5q tipo III descontinuaram o tratamento com nusinersena devido, de acordo com os autores, à progressão da doença durante a terapia, que era subjetivamente aparente e também confirmada por uma diminuição nos escores motores. Com relação ao número de cópias de SMN2, os pacientes apresentavam: duas cópias (8%), três cópias (42%), quatro cópias (38%), cinco cópias (4%) e seis cópias (8%).

Szabó e colaboradores (2020)⁵⁵ realizaram um estudo observacional retrospectivo de pacientes que receberam a primeira dose de nusinersena na Hungria. Os critérios de exclusão definidos foram: pacientes acima de 18 meses (AME 5q tipo I); pacientes com mais de 18 anos (AME 5q tipos II e III); pacientes com desempenho inferior a dez pontos no HFMSE (AME 5q tipos II e III); pacientes que necessitavam de ventilação permanente (definida como 16 horas ou mais no ventilador por dia). Foram incluídos no estudo 54 pacientes com AME 5q tipo I (n=10), tipo II (n=21) e tipo III (n=23), e o **tempo de acompanhamento mediano foi de 408 dias**. A idade mediana dos participantes era de 6,3 anos (0,4-17,9). 34 pacientes eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino. Com relação ao número de cópias de SMN2: 11 (20,4%) participantes apresentaram duas cópias; 33 (61,1%) participantes três cópias; e dez (18,5%) participantes quatro cópias. Os pacientes foram avaliados antes da administração da primeira dose de nusinersena, no momento da 4ª administração (63 dias de tratamento) e, a seguir, a cada quatro meses antes da administração da próxima dose. Foram coletados dados da história clínica, números de cópias do SMN2 e realizados exames clínicos. Os pesquisadores avaliaram **o desfecho de função motora, medido pelas escalas HFMSE e TC6M**, além de desfechos de segurança.

Veerapandiyan e colaboradores (2020)⁵⁴ conduziram um estudo observacional retrospectivo no Centro Médico da Universidade de Rochester. Foram coletados dados de prontuário eletrônico dos pacientes, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com diagnóstico de AME 5q acompanhados na clínica entre 2016 e 2019, com idade ≥ 12 anos na administração da primeira dose de nusinersena. Foram incluídos no estudo 12 pacientes, sendo um com AME 5q tipo I, quatro com o tipo II e sete com o tipo III. **A idade média dos participantes era de 22 anos** e 25% dos pacientes incluídos eram capazes de andar. No estudo, **foram avaliados desfechos de função motora (TC6M, RULM e desfechos subjetivos)**, além de resultados de segurança. **O tempo médio de acompanhamento foi de 17,4 meses, variando de 4 a 26 meses**.

Yeo e colaboradores (2020)⁶⁰ realizaram um estudo observacional no qual foram incluídos pacientes com AME 5q tipos IIIa ou IIIb com confirmação genética, idade ≥ 18 anos e que tivessem interesse de se inscrever na base de dados *SPOT SMA Longitudinal Population Data Repository*. Outros critérios de inclusão envolviam pacientes que deambulavam ou não, com idade ≤ 30 anos, ou que deambulavam funcionalmente com idade entre 31 e 60 anos; além de estarem interessados no tratamento com nusinersena. Foram incluídos **seis pacientes adultos**, sendo cinco deles diagnosticados com tipo IIIb (dois com três cópias de SMN2, dois com quatro cópias, e um com 5 cópias) e um com tipo IIIa (com três cópias do SMN2), e **idade mediana no início do tratamento de 27,4 e 32,3 anos**, respectivamente. **A idade mediana de início dos sintomas foi de 1 e 9 anos**, para pacientes tipo IIIa e IIIb, respectivamente. Os pacientes foram submetidos à avaliação física e aos testes motores duas semanas antes do início do tratamento com nusinersena. Todos os pacientes utilizaram nusinersena e **foram acompanhados por pelo menos um ano**. Foram avaliados **desfechos de função motora de acordo com as escalas HFMSE, RULM, TC6M e TC10M**. Adicionalmente, foi aplicado um questionário denominado *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale* para medir o impacto negativo da fadiga sob o ponto de vista dos pacientes e a

Escala modificada de Classificação Funcional de AME (SMAFRS), projetada para adolescentes e adultos com AME tipo III, além dos resultados de segurança.

Walter e colaboradores (2019)⁵⁷ conduziram um estudo observacional prospectivo a partir da base de dados SMARtCARE, com pacientes com diagnóstico confirmado geneticamente de AME 5q tipo III - e exame genético do número de cópias de SMN2 - e tratados com nusinersena entre outubro/2017 e maio/2019. O **tempo de acompanhamento do estudo foi de 300 dias**. Todos os pacientes foram tratados com nusinersena (12 mg): dia 1 (linha de base), dia 14 (visita 1), dia 28 (visita 2) e dia 63 (visita 3). Além disso, foram administradas doses de manutenção a cada quatro meses: dia 180 (visita 5) e dia 300 (visita 6). No estudo, **foram avaliados os desfechos de melhora clínica da função motora**, incluindo as escalas **HFMSE, TC6M, RULM e ALSFRS**, além da escala MRC, para avaliação da função muscular. A função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria e do pico do fluxo da tosse (PCF, em inglês *peak cough flow*). **Foram incluídos 19 pacientes AME 5q tipo III** (n=19; sendo quatro pacientes com três cópias de SMN2 e 15 pacientes com quatro cópias de SMN2). Doze (63%) pacientes eram do sexo masculino e sete (37%) do feminino. **A idade mediana era de 35,1 anos, variando de 18 a 59 anos** no início da terapia. A mediana da duração da doença foi de 23,8 anos, variando de 6 a 53 anos. **A mediana da idade de início da doença foi de 12 anos**, com variação de 1 a 40 anos. Sete pacientes (37%) eram dependentes de cadeira de rodas e 12 (63%) deambulavam (incluindo um paciente com capacidade de caminhar independentemente apenas alguns passos).

O Quadro 8 apresenta as características da população incluída na linha de base dos estudos.

Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.

Estudo	Tipos de AME (n)	Grupos	Idade média no início do estudo (intervalo) anos	Tempo mediano de acompanhamento (intervalo) meses
Darras et al. 2019 ⁵⁰	Tipo II (11) Tipo III (17)	Nusinersena	Tipo II 4,4 (2–15) Tipo III 8,9 (3–15)	CS2 = 9 Tempo entre os estudos = 7-13 CS12 = 24 ^a
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Tipos II e III (126) ^c	Nusinersena (n=84) e controle (n=42)	4,0 (2-9) (mediana)	15 ^b
Hagenacker et al. 2020 ^{*56}	Tipo II (20) Tipo III (37)	Nusinersena	33 (16–59) (início do tratamento)	14 ^{**}
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Tipo II (13) Tipo III (103)	Nusinersena	34 (18–72) (mediana; início do tratamento)	14 ^{**}
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 Tipo II (34) Tipo III (33)	Nusinersena (tipo II =14 e tipo III = 20) Controle (tipo II = 20 e tipo III = 17)	Nusinersena:10,6 (DP 10,3) Controle: 10,2 (DP 5,6)	24 ^{**}
	Grupo 2 Tipo II (10) Tipo III (1)	Nusinersena (n=11)	Nusinersena: 9,0 (4-23) (mediana – intervalo interquartil)	16,9 (12-24)
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Tipo II (9) Tipo III (13)	Nusinersena (n=10) e controle (n=12)	36 (20–71) (mediana)	24 ^{**}
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Tipo II (9) Tipo III (14) Tipo IV (1)	Nusinersena	38,9 (19,8–65,4)	10 ^{**}

Estudo	Tipos de AME (n)	Grupos	Idade média no início do estudo (intervalo) anos	Tempo mediano de acompanhamento (intervalo) meses
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Tipo I (10) Tipo II (21) Tipo III (23)	Nusinersena	Tipo II 3,3 (1,3-12) Tipo III 5,2 (2,9-17,9)	13,6 (408 dias)
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Tipo I (1) Tipo II (4) Tipo III (7)	Nusinersena	22 (12-52)	17,4 (4-26)
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Tipo III (6)	Nusinersena	29,9 (24,9-56,5) (mediana; início do tratamento)	17 (14-21)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Tipo III (19)	Nusinersena	35,11 (18-59) (início do tratamento)	10 (300 dias) **

^aO estudo não informa o tempo mediano de acompanhamento, ou o intervalo; no CS2 o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 85, e no CS12, o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 533. Houve um intervalo que variou de 7 a 13 meses entre os estudos. ^bNão informa o tempo mediano de acompanhamento nem o intervalo; o protocolo estabeleceu 9 meses de tratamento seguido por 6 meses de acompanhamento. ^cNão classifica os pacientes como tipo I e II; o critério de seleção é relacionado à idade do início dos sintomas (≥6 meses de idade) ^{*}Dados referentes aos pacientes incluídos na análise de 14 meses. ^{**}Tempo máximo de acompanhamento; não informa o tempo mediano.

6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos. **Nenhum estudo apresentou resultados do desfecho de sobrevida, seja global ou livre de evento.** Quanto à avaliação da função motora, os estudos avaliaram-na de acordo com as escalas HFMSE, RULM/ULM, TC6M, MRC *Muscle Scale*, WHO *Motor Milestone*, CHOP-INTEND, ALS-FRS, no CMAP e MUNE. A ocorrência de eventos adversos foi avaliada como desfecho de segurança. Os demais desfechos avaliados pelos estudos incluídos também foram descritos, e contemplam as escalas PedsQL, SMAFRS e Escala Funcional EK, além de testes de função cronometrada, espirometria, IMC e escoliose. Os desfechos avaliados por escalas pelos estudos incluídos foram sumarizados no Quadro 9.

Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.

Estudo	Função motora	Outros
Darras et al. 2019 ⁵⁰	HFMSE, ULM, TC6M, CMAP e MUNE.	-
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	HFMSE, RULM, WHO <i>motor milestone</i>	-
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	HFMSE, RULM, TC6M	-
Maggi et al, 2020 ⁶⁷	HFMSE, RULM, TC6M, Testes de função cronometrada	Espirometria (FVC% e FEV1%)
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	HFMSE, CHOP-INTEND	Escoliose, Escala Funcional EK
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	MRC, HFMSE	-
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	HFMSE, RULM	IMC
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	HFMSE, TC6M	-
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	RULM, TC6M	-
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	HFMSE, RULM, TC6M, TC10M	PedsQL (fadiga) e SMAFRS
Walter et al. 2019 ⁵⁷	HFMSE, TC6M, RULM, ALS-FRS, MRC	Espirometria

PedsQL= *Pediatric Quality of Life Inventory™ Multidimensional Fatigue Scale*; SMAFRS = *SMA Functional Rating Scale*; CMAP = *Compound Muscle Action Potential*; HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded*; MUNE = *Motor Unit Number Estimation*; ULM = *Upper Limb Module*; IMC = Índice de Massa Corporal; TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; TC10M = Teste de Caminhada de 10 Metros;

Dos estudos incluídos, apenas os estudos de Mercuri et al. (2018)⁴⁹, Moshe-Lilie et al (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵ apresentaram grupo comparador ou controle. Assim, nos demais estudos, a ocorrência dos desfechos foi avaliada com relação aos valores mensurados na linha de base do estudo.

6.2.3.1. Desfechos relacionados à função motora

O Quadro 10 apresenta os valores de linha de base dos escores para os principais desfechos primários de eficácia relacionados a escala motora avaliados pelos estudos.

Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.

Estudo	HFMSE (mediana) (máximo 66 pontos)	RULM/ULM (mediana) (máximo 37 pontos)	TC6M (mediana)
Darras et al. 2019 ⁵⁰	38 (6-63)	11,9 (tipo II, n=11) 16,0 (tipo III, n=4)	253,3 (tipo III, n=13)
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	22,4 ± 8,3 (grupo nusinersena, n=84) 19,9 ± 7,2 (grupo controle, n=42)	19,4 ± 6,2 (grupo nusinersena, n=84) 18,4 ± 5,7 (grupo controle, n=42)	Não avaliado
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	20,7 ± 21,4 (n=124) ^a 22,9 ± 21,7 (n=92) ^b 24,7 ± 21,8 (n=57) ^c	20,9 ± (n=124) ^a 23,0 ± (n=92) ^b 23,9 ± (n=57) ^c	321,8 ± 217,7 (n=124) ^a 353,0 ± 218,5 (n=92) ^b 371,4 ± 210,3 (n=57) ^c
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	0 (0-9) (tipo II, n=13) 19 (0-40) (tipo III, n=51) ^d 50,5 (17-64) (tipo III, n=52) ^e	2,5 (0-22) (tipo II, n=13) 20 (0-34) (tipo III, n=51) ^d 37 (25-37) (tipo III, n=52) ^e	322 (14-588) (tipo III, n=48) ^e
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 25,4 ± 17,2 (nusinersena) 24,9 ± 18,0 (controle)	Não avaliado	Não avaliado
Moshe-Lilie et al. 2020	*	Não avaliado	Não avaliado
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	23,2 ± 25,1 (n=24)	20 ± 12,8 (n=24)	-
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	19,4 (2-33) (tipo II) 48,6 (27-64) (tipo III)	Não avaliado	256,3 (24-426) (tipo III)
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	14,7 ± 9,9	*
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	35 (tipo III, n=6)	31,5 (tipo III, n=6);	249 (tipo III, n=5)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	42 ± 15,7 (tipo III, n=19)	37 ± 7,5 (tipo III, n=19)	389 ± 126,6 (tipo III, n=11)

a: Incluídos na análise de 6 meses; b Incluídos na análise de 10 meses; c Incluídos na análise de 14 meses.

d: Pacientes não-ambulantes; e Pacientes ambulantes

* Não apresenta resultado da linha de base

● Função Motora pela escala HFMSE

Os resultados da escala HFMSE foram descritos no Quadro 11, apresentando os achados por estudo e por subtipo de AME avaliado.

Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	Escore médio melhorado em 10,8 (EP: 4,3) pontos da linha de base até o dia 1.150. 9 de 11 (81,8%) crianças aumentaram 3 pontos ou mais da linha de base até o dia 253. 7 de 9 (77,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050.	Escore médio melhorado em 1,8 (EP: 0,9) pontos da linha de base até o dia 1.150. 3 de 16 (18,8%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253, incluindo uma criança não ambulante. 4 de 11 (36,4%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. Dentre as 13 crianças ambulantes, o escore médio foi melhorado em 2,6 (EP: 0,8) pontos da linha de base até o dia 1.150. 2 de 12 (16,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253 e 4 de 9 (44,4%) crianças até o dia 1.050.
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês): na análise interina, houve diferença estatisticamente significativa para o grupo nusinersena (4,0 <i>versus</i> -1,9; p<0,001). Na análise final, para o desfecho	

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
	primário, houve uma diferença de 3,9 pontos no grupo intervenção e -1,0 ponto no grupo controle, porém os autores não analisaram se essa diferença foi estatisticamente significativa, sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina. Porcentagem de crianças que obteve aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nusinersena e controle (57% <i>versus</i> 26%, respectivamente)	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	A média do escore HFMSE aumentou significativamente em relação à linha de base na análise aos seis meses de acompanhamento (diferença média 1,73; IC 95% 1,05 - 2,41), aos 10 meses (2,58; IC 95% 1,76 - 3,39) e aos 14 meses (3,12; IC 95% 2,06 - 4,19) após o início do nusinersena. Melhorias clinicamente significativas (ou seja, ≥ 3 pontos) no escore HFMSE foram observadas em 35 pacientes (28%) aos seis meses, 33 pacientes (35%) aos 10 meses e 23 pacientes (40%) aos 14 meses. Exceto por 2 pacientes, todos os pacientes que tiveram aumento de 3 pontos ou mais no HFMSE aos 10 meses o mantiveram após os 14 meses. Cinco pacientes tiveram um aumento no HFMSE maior de 10 pontos, sendo todos com AME 5q tipo III e três ou quatro cópias de SMN2. 14 pacientes apresentaram piora na função motora durante o tratamento.	
	6 meses: diferença média 0,6 (DP 1,4; IC 95% 0,2 - 1,1; $p = 0,0010$) 10 meses: diferença média 0,8 (DP 1,5; IC 95% 0,2 - 1,4; $p = 0,0054$) 14 meses: diferença média 1,1 (DP 1,4; IC 95% 0,4 - 1,7; $p = 0,0059$)	6 meses: diferença média 2,4 (DP 4,6; IC 95% 1,4 - 3,5; $p < 0,0001$) 10 meses: diferença média 3,4 (DP 4,4; IC 95% 2,2 - 4,5; $p < 0,0001$) 14 meses: diferença média 4,2 (DP 4,5; IC 95% 2,7 - 5,7; $p < 0,0001$)
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Os autores relataram que a taxa de resposta de HFMSE foi maior em pacientes com tipo III (41% em 10 meses e 52% em 14 meses) do que com tipo II (11% em 10 meses e 20% em 14 meses), com taxas semelhantes nos subgrupos 'não-deambulante' e 'deambulante' no décimo mês (58% <i>versus</i> 48%).	
	Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento. Diferença média: 6 meses: +0,15 (DP 2,08) 10 meses: +1,00 (DP 2,00) 14 meses: +1,20 (DP 2,68)	Aumento mediano de 1 ponto da linha de base até os 6 meses (intervalo -5 a 8; $p < 0,0001$), 2 pontos em 10 meses (-3 a 9, $p < 0,0001$) e 3 pontos em 14 meses de acompanhamento (-3 a 11, $p < 0,0001$). Diferença média: 6 meses: +1,48 (DP 2,28; $p < 0,0001$) 10 meses: +2,44 (DP 2,80; $p < 0,0001$) 14 meses: +2,85 (DP 2,93; $p < 0,0001$)
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	No grupo 1, a mudança média no escore HFMSE ao longo do tempo, estimada usando uma análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo, foi +1,47 pontos (DP 0,4) e +1,60 pontos (DP 0,6) após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. No grupo controle, foi observada uma perda média de -1,71 pontos (DP 0,02) e -3,93 (DP 0,55) após 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente.	
	A alteração média foi +3,12 (DP 1,26) e +4,50 (DP 1,91) após 12 e 24 meses, respectivamente. No grupo de controle, a mudança média foi -1,45 (DP 0,90) e -3,40 (DP 0,24) após 12 e 24 meses, respectivamente.	Não houve alteração média (DP 0,74) no HFMSE após 12 meses de tratamento, e uma perda média de -1,00 ponto (DP 0,58) após 24 meses de tratamento foi observada. Os resultados não foram significativos ao longo do tempo ($p = 0,282$). O grupo controle apresentou uma mudança de -2,00 (DP 0,12) e -4,65 (DP 0,19) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente.
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Este desfecho foi registrado apenas para 3 pacientes. Destes, 2 permaneceram estáveis, enquanto 1 paciente, com cerca de 20 anos, demonstrou melhora de 12 pontos (pontuação mais alta em rolar, deitar para sentar, engatinhar, capacidade de apoiar-se nos braços estendidos).	
Osmanovic et al. 2020 ⁶⁹	Melhora de 1,0 (DP 2,6) em um período de até 18 meses de acompanhamento.	
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Melhora significativa a partir da 4ª dose, que permaneceu em todas as avaliações posteriores. No dia 307 de tratamento houve melhora média estatisticamente significativa de 7,2 pontos na HFMSE (DP 5,0, intervalo -2-17; $p < 0,001$; $n=16$) quando comparada a linha de base. Uma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a idade no início do tratamento e a mudança na pontuação HFMSE no dia 307 do tratamento [$p = 0,008$, R^2 0,409, Slope 0,984 (IC95% 1,7 a 0,31)]. Quanto mais cedo o tratamento foi iniciado, maior foi a melhora no escore HFMSE observada.	Melhora em 5,3 pontos (DP 4,4, intervalo -1-13; $p = 0,001$) no momento da 6ª dose (ou 307 dias).

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica; apenas tipo III.	Melhora média na pontuação foi de 2 (intervalo 1 - 5) pontos ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena.
Veerapandian et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado.	
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica; apenas tipo III.	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para HFMSE. 7 de 17 (41,1%) pacientes apresentaram melhora na visita 6 (dia 300), com um aumento máximo de 15 pontos; - Quatro pacientes permaneceram estáveis e cinco pacientes diminuíram de -1 para -6 pontos. No dia 64, o escore médio passou para 36,84 ($p = 0,112$ em relação à linha de base), no dia 180 passou para 38,59 ($p = 0,153$ em relação à linha de base) no dia 300 para 39,50 ($p = 0,201$ em relação à linha de base).

*Não apresenta o teste de diferença entre os grupos para os desfechos secundários. A diferença do HFMSE foi realizada por meio da média dos mínimos quadrados, e não simplesmente a diferença na escala. EP = erro padrão.

No estudo realizado por Mendonça et al (2020)⁶⁵ os pacientes do grupo 1 que tinham maior capacidade motora e idade média de 10,6 anos na linha de base, caracterizados como AME 5q tipo II, evoluíram de forma diferente ao longo tempo em comparação com aqueles com AME 5q tipo III (Figura 1).

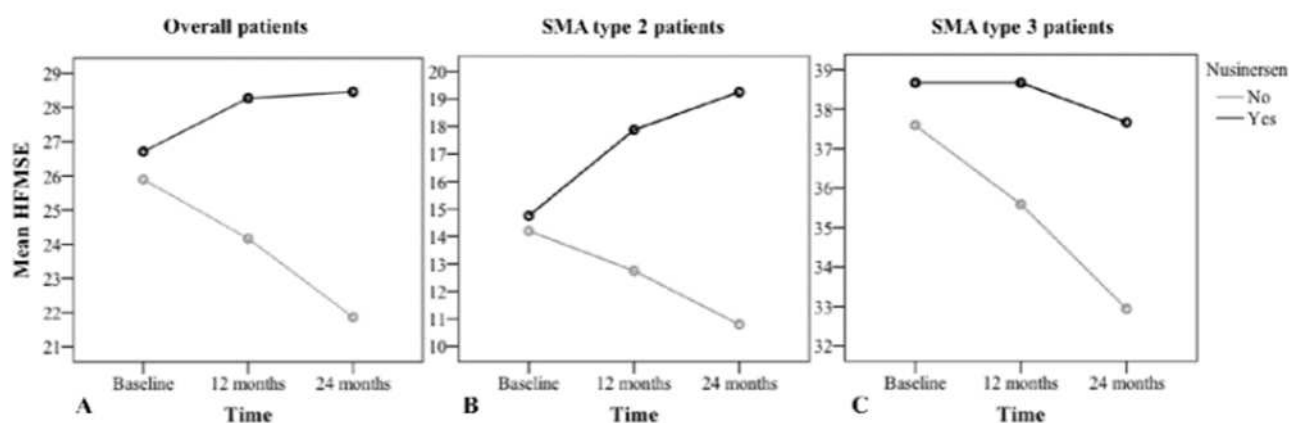


Figura 1. Progressão na pontuação HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).

- Função Motora pela escala RULM/ULM

Os resultados da escala RULM ou ULM foram descritos no Quadro 12, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	O escore médio ULM melhorou em 4,0 (EP: 2,4) pontos da linha de base até o dia 1.150. 5 de 11 (45,5%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 253. 5 de 9 (55,6%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 1.050.	

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
	Em pacientes com AME 5q tipo II a mudança do escore da linha de base da escala HFMSE foi fortemente correlacionada com a mudança da linha de base no escore do ULM, sendo o coeficiente de correlação (r) de 0,87, evidenciado no dia 1.150.	Todas as crianças não deambulantes com AME 5q tipo III avaliadas no dia 350 atingiram a pontuação máxima de 18 pontos e mantiveram essa pontuação até o dia 1.150.
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês) do escore RULM: o grupo nusinersena apresentou um aumento em 4,2 pontos e no grupo controle em 0,5 pontos.	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	A função motora do braço, mensurada utilizando o RULM, apresentou melhora significativa quando comparada à linha de base no 6º (diferença média 0,66; IC 95% 0,26 - 1,05; p = 0,0007), 10º (0,59; IC 95% 0,15 - 1,03; p = 0,0014) e 14º mês (1,09; IC 95% 0,62 - 1,55; p > 0,0001) de acompanhamento. 6 meses: diferença média 1,1 (DP 2,4; IC 95% 0,3 - 1,8; p = 0,0005) 10 meses: diferença média 1,1 (DP 1,7; IC 95% 0,5 - 1,7; p = 0,0010) 14 meses: diferença média 1,6 (DP 2,0; IC 95% 0,7 - 2,5; p = 0,0049)	6 meses: diferença média 0,4 (DP 2,1; IC 95% -0,1 - 0,9; p = 0,1371) 10 meses: diferença média 0,4 (DP 2,0; IC 95% -0,1 - 0,9; p = 0,0702) 14 meses: diferença média 0,7 (DP 1,7; IC 95% 0,2 - 1,3; p < 0,0100)
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento, mas os autores relataram uma tendência positiva no 14º mês (mediana +2 pontos, intervalo 0–3).	Houve um aumento mediano de 0,5 pontos (-6 a 6) entre a linha de base e o 14º mês (p = 0,012), sem diferença para os demais tempos de acompanhamento. Pacientes não-deambulantes apresentaram aumento mediano de 1 ponto (-6 a 5, p = 0,021) no 10º mês, e 2 pontos (-6 a 5, p = 0,018) no 14º mês, enquanto pacientes deambulantes não demonstraram mudanças na escala RULM.
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Melhora de 0,5 ± 2,3 pontos em até 18 meses de acompanhamento.	
Szabó et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	
Veerapandiyam et al. 2020 ⁵⁴	A pontuação RULM média na linha de base, após as doses de carga (dia 63) e no último acompanhamento (25 meses) foi de 14,7 (DP 9,9), 16,8 (DP 9,3) e 17,6 (DP 8,9), respectivamente. A diferença da média do escore foi de 2,2 no dia 63 e 2,9 no 25º mês de acompanhamento.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica	Melhora média ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena foi de 1,8 (0 - 3) pontos no escore RULM.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a linha de base e nos dias 63 e 180 (diferença do escore de 0,26 e 0,44, respectivamente); no dia 300 demonstrou resultado estatisticamente significativo, com aumento de 0,74 pontos no escore RULM em relação à linha de base (p = 0,048), mas com tamanho de efeito insignificante (d = 0,1, ER = 0,05)

- Função Motora pela escala TC6M

Os resultados da escala TC6M foram descritos no quadro 13, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	1 de 11 (9,0%) pacientes obteve a habilidade de andar independentemente durante os estudos. O paciente completou o TC6M na visita do dia 650, tendo percorrido 25,5 metros. Na visita do dia 1.150 o mesmo paciente	Os pacientes com AME 5q tipo III demonstraram melhora progressiva da linha de base na distância do TC6M. A distância média percorrida teve um aumento em 92,0 (EP: 21,5) metros até o dia 1.150. 2 de 4 (50,0%) pacientes que antes tinham a capacidade de andar, mas haviam perdido essa habilidade antes da avaliação de linha de base, recuperaram a habilidade de andar de forma independente.

	completou o TC6M e a distância percorrida foi de 180 metros.	6 de 12 (50%) pacientes avaliados na visita do dia 253 demonstraram melhorias clínicas significativas na distância do TC6M (aumento de 30 metros ou mais da linha de base). 8 de 8 (100%) pacientes demonstraram melhorias clínicas significativas até o dia 1.050 (aumento de 30 metros ou mais da linha de base).
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Não avaliado	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	As distâncias médias de caminhada no teste TC6M também foram significativamente maiores aos seis (diferença média 22,1 metros; IC 95% 8,7 - 35,6; p = 0,0022), 10 (31,1 metros; IC 95% 15,2 - 47,1; p < 0,0001) e 14 meses (46 metros; IC 95% 25,4 - 66,6; p > 0,001) após o início do tratamento com nusinersena.	
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Não avaliado	Avaliado apenas dentre os pacientes que deambulavam. Os pacientes apresentaram um aumento mediano significativo da distância percorrida de 11 metros (p = 0,0005) em 6 meses, 25 metros em 10 (p = 0,00019), e 20 metros em 14 meses (p = 0,016).
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁸	Não avaliado	
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Não avaliado	A distância percorrida durante o TC6M teve um aumento significativo de 33,9 metros (DP 44, variação 16,3 - 106,5 metros; p = 0,007) no dia 307 de tratamento.
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Apenas um paciente deambulante foi avaliado para esse desfecho - distância na linha de base de 18 metros; distância no fim do acompanhamento, no 25º mês, de 75 metros.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica.	Entre os participantes que deambulavam (n=4), o desempenho no TC6M foi geralmente estável em 14-21 meses de tratamento com nusinersena, exceto por um declínio abrupto no desempenho de um participante devido à celulite na perna, exigindo hospitalização dentro de um dia de sua avaliação.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica.	O único resultado estatisticamente significativo quando comparado a linha de base foi o do TC6M (p = 0,01). Em 11 indivíduos, foi observada uma diferença em relação à linha de base de 15,23 metros no dia 63; 9,33 metros no dia 180; 8,25 metros no dia 300. Essa diferença teve significância estatística na avaliação do dia 180 e 300 (p = 0,002 e p = 0,010 respectivamente), mas ambos com tamanhos de efeito insignificante (d = 0,1 e r = 0,03 para ambas as visitas).

- **WHO motor milestone**

Mercuri et al., 2018⁴⁹ relataram que a porcentagem de crianças que atingiram pelo menos um novo WHO *motor milestone* não diferiu significativamente entre os dois grupos (20%, IC 95% 11-31 no grupo nusinersena e 6%, IC 95% 1-20 no grupo controle; p = 0,08). Os autores afirmam que, devido ao valor de p deste desfecho não ter sido significativo, todas as análises dos desfechos subsequentes foram realizadas a nível exploratório e não foram relatadas.

- **MRC Muscle Scale**

Moshe-Lilie et al., 2020⁶⁸ descreveram uma melhora média de 2,5% na escala MRC em 12 meses no grupo tratado com nusinersena; em 24 meses esta melhora média foi de 3,9%. Por outro lado, no grupo não tratado, 75% dos indivíduos apresentou estabilidade no MRC em 24 meses, enquanto 25% dos participantes apresentou piora entre 2,5% e 3,8% em 12-24 meses.

- **CHOP-INTEND**

Em **Mendonça et al., 2020**, no grupo de pacientes acompanhados por dois anos usando nusinersena ($n = 7$), a mudança média foi +1,0 ponto (variação: -5 a 8) e +3,42 (variação: 0 a 14) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente. Pacientes mais jovens (ou seja, aqueles entre 1,5 e 4 anos) obtiveram ganhos maiores na escala, embora o pequeno número de pacientes tenha inviabilizado a análise estatística confirmatória.

- CMAP e MUNE

No estudo de **Darras et al., 2019⁵⁰**, dentre os pacientes com AME 5q tipo II, a amplitude média do CMAP aumentou em 0,4 (EP: 0,8) mV até o dia 1.150, e a área média do CMAP aumentou em 3,0 (EP: 2,4) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE aumentou em 2,0 (EP: 14,5) a partir da linha de base até o dia 1.150. Por outro lado, os pacientes com AME 5q tipo III apresentaram um aumento na amplitude média do CMAP em 0,3 (EP: 0,5) mV até o dia 1.150, enquanto a área média do CMAP aumentou em 0,1 (EP: 2,6) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE diminuiu em 29,6 (EP: 15,0) até o dia 1.150.

- Testes de função cronometrada

Nos testes de função cronometrada, o estudo conduzido por **Maggi et al., 2020⁶⁹** relatou um aumento da velocidade para levantar da cadeira significativo em seis meses ($+ 0,02 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,026$), 10 meses ($0,04 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,016$) e 14 meses ($0,06 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,0067$). A velocidade de corrida/caminhada de dez metros apresentou aumento apenas aos seis meses, com significância estatística ($+0,07 \text{ m/s}$; $p = 0,02$).

6.2.3.2. Desfechos de segurança (eventos adversos graves)

Com relação à segurança, **Darras et al., 2019⁵⁰** relataram que todas crianças tiveram um ou mais EA durante o estudo. Dentre os EA mais comuns estão: síndrome pós-punção lombar ($n=16$), dor de cabeça ($n=13$), nasofaringite ($n=12$), infecção do trato respiratório superior ($n=12$), dor no local da punção ($n=1$), dor nas costas ($n=9$), escoliose ($n=8$), pirexia ($n=7$), contratura articular ($n=6$), rinorréia ($n=6$) e vômitos ($n=6$). EA graves relatados no estudo incluíram síndrome pós punção lombar ($n=2$); infecção do trato respiratório inferior, angústia respiratória e pneumonia viral ($n=1$); insuficiência respiratória aguda e pneumonia viral sincicial respiratória ($n=1$) e refluxo vesicouretral e pielonefrite ($n=1$). A maioria dos EA foram considerados pelos autores como não relacionados ao nusinersena.

Em **Mercuri et al., 2018⁴⁹**, os EAs tiveram incidência similar para os pacientes tratados com nusinersena e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram reportados em 55% dos pacientes do grupo controle e em 46% do grupo intervenção.

Segundo **Hagenacker et al., 2020⁵⁶**, a frequência de EA ou complicações relacionadas à infusão do medicamento foram documentadas para 173 indivíduos que receberam pelo menos uma injeção. EAs ocorreram em 82 pacientes (47%)

ao longo dos 14 meses, sendo dor de cabeça (61 pacientes), dor nas costas (38 pacientes) e náuseas (19 pacientes) os mais relatados.

No estudo de **Maggi et al., 2020⁶⁷**, foram reportados EA para 48 (41,4%) pacientes, sendo os mais frequentes: cefaleia pós-procedimento, observada pelo menos uma vez em 43/116 (37,1%) pacientes e dor lombar em 10/116 (8,6%) pacientes. Destes pacientes que relataram dor lombar, sete receberam nusinersena por meio da administração guiada por imagem. Dois pacientes classificados com o tipo III relataram piora transitória (1–2 meses) do tremor existente nas mãos, e um paciente foi hospitalizado com cólica renal no dia seguinte à administração do medicamento. Não foram encontradas alterações significantes nos testes laboratoriais. Apesar de dois (1,7%) pacientes terem interrompido o tratamento devido à falta de benefício subjetivo e baixa tolerabilidade ao procedimento de punção lombar, os EAs foram leves ou moderados e não foram considerados relacionados ao medicamento em si, mas sim ao procedimento de administração.

Em **Mendonça et al., 2020⁶⁵** a taxa de hospitalização dos pacientes do Grupo 1 foi de 0,1 hospitalizações por paciente (DP 0,4) naqueles usando nusinersena e de 0,49 (DP 0,98) naqueles do Grupo controle em 24 meses de acompanhamento, mas sem diferença estatisticamente significativa. A taxa de complicações relacionadas aos procedimentos foi de 4,2%, e incluiu principalmente cefaleia pós-punção e lombalgia. No grupo em que foi utilizada a sedação, outras complicações ocorreram: dois episódios de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema.

No estudo de **Moshe-Lilie et al., 2020⁶⁸** um paciente morreu de falência respiratória no início do tratamento, e outro paciente desenvolveu meningite bacteriana, levando à hospitalização e antibioticoterapia prolongada. Três pacientes interromperam o tratamento: um por pneumonias recorrentes e sem evidência de benefícios clínicos aos 12 meses; o segundo por ausência de melhora em 24 meses; e o terceiro por proteinúria acentuada causada por problemas renais de base. Os autores relatam, ainda, que os pacientes que recusaram o tratamento citaram motivos como comorbidades, além da incerteza dos resultados do tratamento em pacientes com AME adultos tratados com nusinersena.

Em **Osmanovic et al., 2020⁵⁹**, EA foram relatados em 96% dos pacientes (89% dos pacientes com AME 5q tipo II e 100% dos pacientes tipo III/IV), principalmente relacionados ao procedimento de administração intratecal (88%), como dor nas costas e cefaleia.

Szabó et al., 2020⁵⁵ relataram como EA mais comuns aqueles relacionados à punção: dor de cabeça (8%), dor nas costas (6%) e vômito (6%). Durante o tratamento foram observados eventos de pneumonia, pneumotórax, fratura óssea, dor nas pernas, trombocitopenia transitória e infecção do trato urinário. De acordo com os autores, não foi observado hidrocefalia ou qualquer outro evento adverso significativo, e nenhum tratamento foi encerrado devido a EA.

Veerapandiyan et al. 2020⁵⁴ relatam que 41,7% dos pacientes apresentou dor de cabeça após a administração de pelo menos uma das doses de nusinersena. Após a administração de nusinersena, um paciente foi hospitalizado uma vez para realizar um *patch* de sangue epidural (uso de sangue autólogo a fim de fechar um ou mais orifícios na dura-máter da medula espinhal), e outro apresentou convulsão que, de acordo com os autores, não foi relacionada ao tratamento. 33,3% dos participantes relataram dor no local da administração. Não foi relatada descontinuação do tratamento para nenhum indivíduo.

Todos os pacientes incluídos no estudo de **Yeo et al., 2020**⁶⁰ apresentaram um ou mais EA. Foram relatados dois EA graves, resultando em hospitalização: uma queda com fratura de compressão vertebral e uma celulite nas pernas, devido a linfedema crônico dos membros inferiores.

Walter et al., 2019⁵⁷ relataram que a administração de nusinersena foi geralmente bem tolerada. Quatro pacientes apresentaram cefaleia pós punção lombar em um total de 11 vezes de 108 punções (10%). Um paciente relatou fadiga após aplicação intratecal e sete pacientes tiveram dor lombar nas 48 horas após aplicação intratecal. Nenhum paciente apresentou sinais e sintomas clínicos ou radiológicos de hidrocefalia comunicante. Testes laboratoriais de segurança apresentaram resultados normais, de acordo com os autores, especialmente sem sinais de nefrotoxicidade.

6.2.3.3. *Outros desfechos avaliados*

Além da função motora e segurança, alguns estudos avaliaram outros desfechos, como o PedsQL, as escalas SMAFRS e EK, além de espirometria, IMC e escoliose.

- PedsQL e SMAFRS

No estudo de **Yeo e colaboradores (2020)**⁶⁰ os participantes apresentavam uma mediana de 31,5 pontos (n=6) na escala SMAFRS no início do estudo. De acordo com os autores, houve variabilidade individual acentuada nas atividades de função diária com quatro participantes relatando declínio e dois relatando estabilidade ou melhoria. Com relação à escala *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale*, os pacientes apresentavam uma mediana de 58 pontos (n=6) na linha de base. A variabilidade individual acentuada na fadiga foi vista em todos os domínios avaliados (geral, cognição e repouso) pelo PedsQL. Segundo os autores, um paciente melhorou significativamente (pontuação total de 11 pontos) ao longo de 14 meses, mas foi diagnosticado com apneia obstrutiva e foi submetido ao CPAP aos três meses de acompanhamento e terapia para perda de peso.

- IMC

No estudo de **Osmanovic et al., 2020**⁵⁹ apenas o IMC foi correlacionado, com significância estatística, à deterioração da doença. Idade, tipo de AME, número de cópias de SMN2, duração da doença, capacidade de andar e função motora na linha de base não tiveram associação com a evolução da doença.

- Escoliose

No estudo de **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, 12 pacientes do grupo nusinersena que não deambulavam (oito com AME 5q tipo II e quatro com AME 5q tipo III), que tiveram 18 ou 24 meses de acompanhamento e cujo ângulo de Cobb foi medido no início e na última avaliação, mostrou agravamento progressivo da escoliose. Nesses pacientes, o ângulo de Cobb na linha de base era de 18,4° (variação: 0° a 40°) e 37,1° (variação: 10° a 80°) na última avaliação. Este grupo de pacientes tinha uma idade média inicial de sete anos (variação: 3 a 10 anos) e uma duração média da doença de 5,8 anos (variação: 2 a 9 anos). Destes pacientes, três foram submetidos a artrodese espinal devido a extensa escoliose (ângulo de Cobb >45°) durante o período de acompanhamento.

- Escala Funcional EK

Em **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, os pacientes com mais de 18 anos ainda foram avaliados por meio da escala EK (*Egen Klassifikation functional scale*), que avalia atividades funcionais diárias em pacientes com AME e distrofia muscular de Duchene. Nove dos 41 pacientes tratados com nusinersena eram adultos (cinco apresentavam AME 5q tipo III (55,5%) e todos possuíam três cópias de SMN2). Cinco pacientes experimentaram uma mudança de pelo menos dois pontos na escala EK desde o início, apresentando melhora no controle de cabeça e tronco, qualidade de voz e força de tosse e fadiga. A maioria dos pacientes (7 de 9) tinha fusões espinais anteriores, o que acrescentou dificuldade técnica à administração intratecal.

- Espirometria

No estudo de **Maggi et al., 2020**⁶⁹, foi observado um aumento de CVF% em 14 meses (mediana + 7%; $p = 0,031$) no subgrupo de pacientes com AME 5q tipo III que deambulavam. Em menor grau, o VEF1% melhorou entre a linha de base e 14 meses em toda a população com AME 5q tipo III (+ 3%; $p = 0,0499$). Nos pacientes com AME 5q tipo II, o pequeno tamanho da amostra dificultou as comparações estatísticas.

Em **Walter et al., 2019**⁵⁷, na linha de base a CVF% era de 94,54 (DP 15,45), passando para 99,54 (DP 12,42) no dia 300 ($p = 0,035$).

6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos observacionais e o estudo de fase 1b/2a incluídos foram avaliados utilizando o formulário de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa. Com exceção do estudo de Moshe-Lille et al. (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵, que apresentaram alta qualidade metodológica, todos os outros apresentaram baixa qualidade, principalmente por não apresentarem coorte não-exposta e constarem, em sua maioria, de estudos com baixa representatividade da população analisada (Apêndice C).

O ECR incluído, conduzido por Mercuri et al. (2018)⁷⁰, foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2). O estudo apresentou baixo risco de viés para todos os domínios da ferramenta, avaliando os desfechos levantados neste relatório: escore HFMSE, RULM e WHO *motor milestone* (Apêndice D).

6.2.5. Evidência complementar

De forma a complementar, as evidências acerca da segurança do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q de início tardio, a análise integrada de ensaios clínicos conduzida por **Darras et al. (2019)⁵²** foi incluída neste relatório. Trata-se de uma análise integrada dos resultados de segurança de ensaios clínicos realizados com pacientes com AME 5q de início precoce (CS3A e ENDEAR) e início tardio (CS1, CS10, CS2, CS12 e CHERISH). O ensaio clínico de fase 1 (CS1) multicêntrico e aberto com escalonamento de dose, incluiu 28 pacientes com idade entre 2 e 14 anos com uma deleção do gene homozigoto SMN1. Seis participantes receberam uma dose única de 1, 3 ou 6 mg, enquanto outros dez participantes receberam uma dose de 9 mg. Dezoito dos 22 participantes em CS1 que receberam uma dose ≥ 3 mg foram incluídos no estudo de extensão (CS10). Os pacientes incluídos em CS10 receberam uma dose única de 6 mg (n=4) ou 9 mg (n=14) de nusinersena. Os ensaios clínicos fase 2 (CS2) e sua extensão (CS12) e o ECR de fase 3 controlado com placebo (CHERISH) foram descritos anteriormente. O estudo avaliou eventos adversos (EAs), que foram definidos como qualquer ocorrência médica desagradável temporariamente associada ao estudo ou medicamento. EA grave foi definido como qualquer EA que resultou em morte, internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente, incapacidade persistente ou significativa, interrupção substancial da capacidade de conduzir uma vida normal ou que resultou em defeitos congênitos na descendência do participante. Também foram avaliados exames físicos e neurológicos, sinais vitais, testes laboratoriais clínicos (sorologia, hematologia e exame de urina) e eletrocardiogramas (ECGs). As análises clínicas laboratoriais foram avaliadas usando análise de mudanças em relação ao intervalo normal da linha de base aos valores mínimos (baixo) e máximo (alto) pós-linha de base. Ao todo, **o estudo de Darras e colaboradores (2019) incluiu 140 pacientes com AME 5q de início tardio tratados com nusinersena, com média de idade no início do estudo de 5,5 (DP 3,2) anos. Já o grupo controle incluiu 42 pacientes, com idade média de 3,9 (DP 1,6) anos no início do estudo.**

Um total de 96% (134/140) dos participantes tratados com nusinersena e 100% (42/42) dos participantes do grupo controle experimentaram pelo menos um EA. A incidência de EA grave em participantes tratados com nusinersena foi menor do que no grupo controle para AME 5q de início tardio (16% vs. 29%). Nenhum dos participantes com AME 5q de início tardio morreu durante o estudo. Os EA mais comuns relatados pelos pacientes de início tardio que utilizaram

nusinersena foram febre (37%), dor nas costas (29%), dor de cabeça (37%), nasofaringite (26%) e vômito (26%). 20 de 140 (14%) pacientes do grupo nusinersena e 3 de 42 (7%) do grupo controle apresentaram **escoliose**. A incidência de **doenças respiratórias**, torácicas e mediastinais em participantes tratados com nusinersena foi de 44%, enquanto as infecções do trato respiratório superior no grupo nusinersena e controle, foram de 39% e 45%, respectivamente. Com relação aos **distúrbios cardíacos e resultados de ECG**, o mais comum nos grupos de tratamento com nusinersena foi taquicardia, ocorrendo em 4% (5/140) das crianças e 5% (2/42) no grupo controle. A incidência de mudanças de ECG clinicamente significativas para anormais entre todos os participantes tratados com nusinersena foi de 0% (0/109) e de 6% entre os participantes tratados com controle (2/33). A **Síndrome Pós-Punção Lombar** foi relatada em 27 de 140 (19%) dos participantes com início tardio que foram tratados com nusinersena: 11% relataram eventos leves, 7% relataram eventos moderados e <1% relataram um evento grave. 20% dos pacientes no ECR CHERISH tratados com o medicamento apresentaram plaquetopenia (vs. 26% no grupo controle). Não houve mudanças sustentadas para **plaquetopenia** e nenhum EA de trombocitopenia foi relatado. Não houve casos de **trombocitopenia prolongada ou grave** em participantes tratados com nusinersena, nem houve qualquer EA relacionado a sangramento associados à plaquetopenia relatados na população tratada com nusinersena. A incidência EA de **doenças renais e urinárias dos pacientes do estudo CHERISH** foi de 4% e 1% para nusinersena e controle, respectivamente. A incidência de mudanças para nitrogênio uréico elevado no sangue, creatinina elevada ou cistatina C elevada foi baixa nos grupos tratados com nusinersena (1-2%) e controle (0-2%). 17% e 15% dos pacientes no grupo nusinersena e controle, respectivamente, apresentaram pelo menos um resultado positivo de proteinúria (definido como $\geq 1+$ na fita reagente de urina). Com relação à **função hepática**, a incidência de mudanças para bilirrubina total alta (direta), bilirrubina total alta (indireta) e fosfatase alcalina alta foi baixa no estudo CHERISH entre nusinersena e controle (0% vs. 0%, 0% vs. 2% e 0% vs. 0%, respectivamente).

6.2.6. Conclusão das evidências

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo I. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses. Como relatado pela própria bula aprovada pela autoridade sanitária para o medicamento: *“estão disponíveis informações limitadas sobre a duração do efeito terapêutico e segurança do SPINRAZA® (nusinersena) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento”*.⁴⁸

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)⁶⁸, Mendonça et al. (2020) e Mercuri et al. (2018)⁷⁰ apresentaram algum grupo comparador ou de controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos II e III - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)⁶⁸, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

Considerando os resultados dos estudos, e que a maioria estratifica os resultados de acordo com o tipo de AME Sg de início tardio, optou-se por apresentar os desfechos neste relatório, sempre que possível, em pacientes com os tipos II e III separadamente. Isso foi motivado por algumas diferenças observadas entre estes pacientes, a saber:

- 1) diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo II apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade). Enquanto aqueles classificados com o tipo III apresentam expectativa de vida similar à da população em geral.^{1,4,28}
- 2) os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo II alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo III, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo III já alcançarem marcos superiores e, consequentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.
- 3) grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de SMN2, capacidade motora, capacidade de deambular, dentre outras características. No estudo CHERISH⁷⁰, por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo III.

Com relação aos desfechos, não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevida dos pacientes, e o principal desfecho avaliado foi a função motora, mensurada por diferentes escalas e ferramentas. O grande número de escalas diferentes utilizadas reflete a variabilidade do estadiamento da doença nos pacientes dos diferentes

estudos. Este cenário torna complexa a percepção da dimensão do ganho proporcionado pelo medicamento, especialmente na ausência de um grupo comparador.

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes > 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo III do que o tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo II. Szabó et al. (2020)⁵⁵ apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo II.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)⁵⁰ utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)⁷⁰ e Veerapandiyar et al. (2020)⁵⁴ apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)⁵⁰ no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)⁶⁷, os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo III e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)⁶⁰ relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.^{67,68}

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma Análise de Custo-Efetividade (ACE) visando analisar os custos médicos diretos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês *Quality-Adjusted Life Year*) de pacientes com AME 5q de início tardio em uso de nusinersena, comparando com pacientes que não utilizam o medicamento. Foi realizada na perspectiva

do SUS, utilizando taxas de desconto de 5% tanto para desfechos de custo quanto de efetividade. A ACE foi avaliada neste relatório à luz das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 14).⁷¹

Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade, um tipo de estudo de custo-efetividade.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Nusinersena x tratamento convencional (tratamento sem o uso de nusinersena)	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AME 5q de início tardio	Parcialmente adequado. A AME 5q de início tardio engloba os tipos II; III e IV. As evidências sugerem haver diferenças entre os resultados da terapêutica de acordo com os tipos II e III, a data de início dos sintomas, e a data de início do tratamento com nusinersena. Parece adequada a separação dos subtipos de pacientes com AME 5q II e III e por idade de início de tratamento.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida, escala motora (HFMSE) e qualidade de vida estimada para ajuste da utilidade	Parcialmente adequado. O principal problema encontrado foi a extrapolação dos efeitos do medicamento para além do tempo máximo estimado nos estudos disponíveis. O desfecho de sobrevida é estimado usando o estudo CHERISH até os 15 meses e, após isso, estimado pelo estudo de Zerres et al. (1997) que apenas relata a história natural da doença e apenas para pacientes do tipo II, pois afirma que pacientes com AME tipo III tem sobrevida similar a população geral. Os desfechos motores não são os únicos que podem influenciar na qualidade de vida do paciente com AME 5q de início tardio, mas também desfechos respiratórios, possibilidade de realizar atividades, dentre outros. Além disso, o demandante utiliza dados de qualidade de vida para os pacientes baseados na opinião de cinco especialistas de um estudo não publicado e estima a qualidade de vida de cuidadores, diminuindo da população geral com dados de um estudo publicado.
Horizonte temporal	80 anos	Inadequado. Não há estudos que embasem um horizonte temporal superior a 24 meses. Conforme a própria bula, estão disponíveis informações muito limitadas sobre a eficácia e segurança do tratamento após 3 anos de uso. Além disso, a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018.
Taxa de desconto	Taxa anual de 5% para custos e desfechos de efetividade	Adequado. Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).	Parcialmente adequado. A forma de estimar a qualidade de vida e as fontes de dados de sobrevida apresentam limitações.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio da opinião de especialistas na estimativa de utilidade baseada no questionário EQ-5D-Y. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores são oriundos da subtração dos valores de perda de qualidade de vida dos resultados de dois estudos distintos, ambos no contexto da população do Reino Unido.	Inadequado. Os dados não foram obtidos de medidas de qualidade de vida realizados diretamente com pacientes e cuidadores.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: • Custos de aquisição de nusinersena; • Custo de administração ambulatorial; • Custo de administração hospitalar; • Custo de suporte ventilatório permanente; • Custo da cirurgia de escoliose; • Custo de gastrostomia.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	Critérios de abandono de terapia Os critérios assumidos para interrupção do tratamento no modelo proposto são: realização de cirurgia de escoliose; paciente não atingir, no período de 15 meses, marcos além de se sentar sem suporte, mas não rolar.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.	Parcialmente adequado. Não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação dos resultados.

O demandante apresentou um modelo de Markov para AME 5q de início tardio, feito a partir de experiências coletadas em um painel de especialistas, com um horizonte temporal de 80 anos. Para simular a evolução clínica dos pacientes com AME 5q de início tardio, o demandante construiu um modelo contendo seis estados de saúde baseados na escala HFMSE e nos critérios motores da Organização Mundial da Saúde (OMS), além do estado de morte (Figura 3). No modelo, foram consideradas, também, as prováveis intervenções clínicas que poderiam gerar impactos nos custos avaliados.

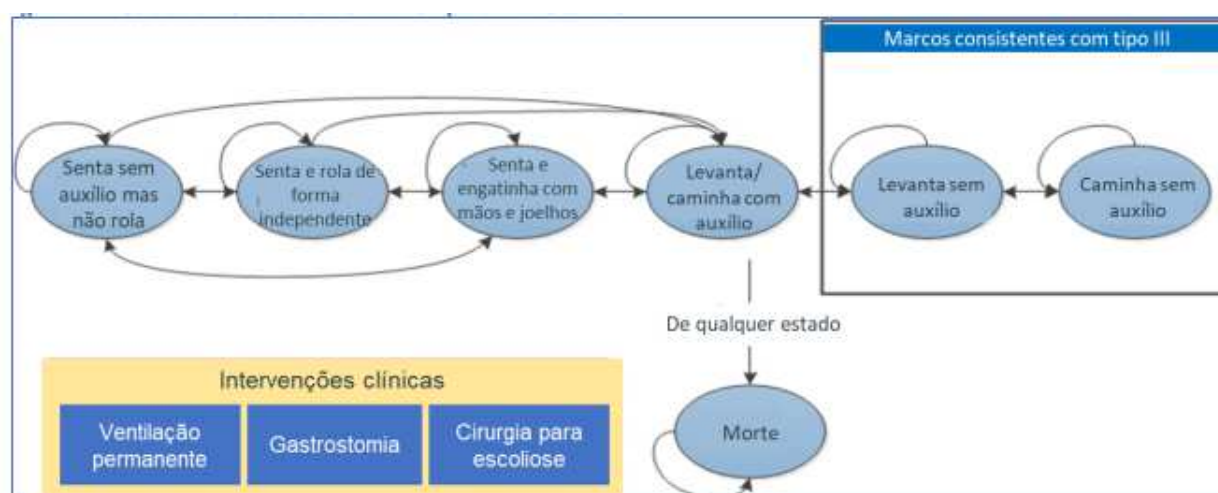


Figura 2. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.

De acordo com o demandante, o horizonte temporal da análise foi assumido como igual a expectativa de vida da população, que assume 80 anos para AME 5q de início tardio. Embora seja possível que o nusinersena proporcione benefícios a longo prazo para essa população, ainda não há estudos que comprovem sua natureza e magnitude. Os

estudos avaliando o uso de nusinersena, relatadas na seção 6 deste relatório (“Evidências Clínicas”), apresentam tempo de duração entre 10 e 24 meses. Os estudos de história natural da doença relatam uma sobrevida mediana de 25 a 35 anos para pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II; e sobrevida similar à da população geral, apenas para portadores do tipo III.^{1,72} Vale considerar também que a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018, tornando os 80 anos não condizentes com a realidade do Brasil.⁷³

Em relação à estrutura do modelo, os estados de saúde adotados foram relacionados unicamente à função motora alcançada pelos pacientes. Entretanto, este é apenas um dos fatores que podem interferir na qualidade de vida dessa população. A ventilação permanente, a gastrostomia e a cirurgia para escoliose - intervenções clínicas consideradas como custo no modelo apresentado – também podem ter importante influência na qualidade da vida do paciente com AME 5q de início tardio.

7.1.1. Dados de sobrevida

Para a sobrevida, o demandante utilizou dados do estudo CHERISH, um estudo randomizado, duplo-cego e de fase III, que teve um período de acompanhamento de 15 meses e não apresentou mortes.⁴⁹ Desse modo, de acordo com o demandante, não houve a necessidade de parametrizar as curvas de sobrevida para os primeiros 15 meses de análise. Após os primeiros 15 meses, foram utilizados dados do estudo de Zerres e colaboradores (1997) para estimar a sobrevida dos pacientes que não atingiram marcos motores condizentes com a AME 5q de início tardio, todavia Zerres mostra uma curva de sobrevida e eventos diferentes para os tipos II e III.⁷² Ademais, foi assumido que os pacientes que atingissem os marcos motores condizentes com o tipo III poderiam ter a mesma sobrevida da população geral.

Para a construção das curvas de sobrevida do nusinersena e do controle, não fica claro o motivo que levou à definição do fator de correção de 0,5 para ajuste do risco de mortalidade entre os pacientes do tipo II e a população geral. Justificou-se a utilização para evitar superestimar o potencial ganho de sobrevida com nusinersena (Figura 4).

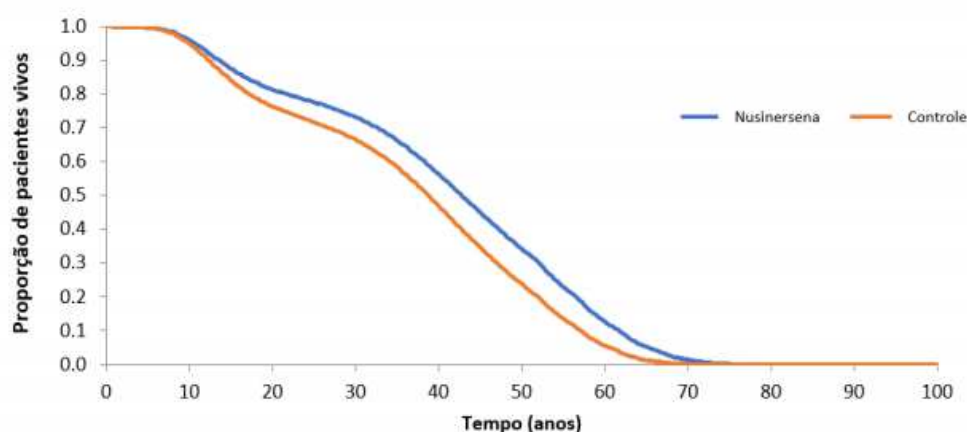


Figura 3. Curvas de sobrevivência nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

Apesar da sobrevivência ser um dos principais desfechos de interesse ao se avaliar tecnologias em saúde, deve-se considerar que este desfecho não foi avaliado pelos estudos recuperados sobre nusinersena para AME 5q de início tardio. Isso pode ser devido à história natural da AME 5q de início tardio e pelo fato de o tempo de acompanhamento máximo dos estudos não ser o suficiente para observar o desfecho de mortalidade. Considerando essas limitações, o demandante usou métodos para estimar a sobrevivência da população, já que o estudo usado como base tem apenas 15 meses de acompanhamento. Nesta análise, todo o pressuposto foi realizado com base em dados extrapolados para um tempo muito além do relatado nos estudos recuperados, já que o tempo de acompanhamento da evidência utilizada como base é de pouco mais de um ano, correspondendo à cerca de 1/10 da primeira fração do gráfico apresentado na Figura 4. A diferença observada entre o grupo nusinersena e controle neste gráfico ocorre apenas após 10 anos, muito superior à evidência disponível, tornando ainda mais incoerente o horizonte de 80 anos assumido na análise.

7.1.2. Probabilidades de transição

A distribuição dos pacientes por estado de saúde, no início do horizonte temporal, foi realizada de acordo com a linha de base do estudo CHERISH.⁴⁹ Desse modo, as probabilidades entre os estados de transição definidos foram estimadas de acordo com os marcos motores observados nos 15 meses do artigo publicado do CHERISH, mensuradas por meio da escala HFSME. Após os primeiros 15 meses, as probabilidades foram calculadas baseadas no escore médio observado em pacientes que atingiram determinados marcos motores e no aumento ou redução mensal dos escores nos braços nusinersena e controle em dados não publicados do estudo CHERISH. Foi considerado aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle (Figura 5).

Estado	Escore HFSME; Média (DP) – braço nusinersena	Escore HFSME; Média (DP) – braço controle	Fonte
Senta sem suporte, mas não rola	17.7 (0.28)	15.9 (0.32)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Senta e rola de forma independente	24.6 (0.40)	24.0 (0.77)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Senta e engatinha	34.5 (0.67)	26.7 (1.76)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Levanta/caminha com auxílio	38.4 (0.71)	26.7 (1.76)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Levanta sem auxílio	40.3 (1.41)	31.5 (0.98)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Anda sem auxílio	51.0 (10.2)	38.8 (3.14)	Dados não publicados dos estudos CS2 e CS 12

Figura 4. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

Por meio desses dados do escore da escala HFMSE para cada estado de saúde, o demandante afirmou ter calculado as probabilidades de transição de longo prazo entre os estados (Figura 6).

	Nusinersena	Controle
Senta sem suporte mas não rola para:		
Senta sem suporte mas não rola	100%	100%
Senta e rola de forma independente	0%	0%
Senta e engatinha	0%	0%
Levanta/caminha com auxílio	0%	0%
Senta e rola de forma independente para:		
Senta e rola de forma independente	89%	96%
Senta sem suporte mas não rola	0%	4%
Senta e engatinha	11%	0%
Levanta/caminha com auxílio	0%	0%
Senta e engatinha para:		
Senta e engatinha	0%	97%
Senta sem suporte mas não rola	0%	0%
Senta e rola de forma independente	0%	3%
Levanta/caminha com auxílio	100%	0%
Levanta/caminha com auxílio para:		
Levanta/caminha com auxílio	60%	69%
Levanta sem auxílio	40%	0%
Senta e engatinha	0%	31%
Levanta sem auxílio para:		
Levanta sem auxílio	92%	90%
Levanta/caminha com auxílio	0%	10%
Caminha sem auxílio	8%	0%
Caminha sem auxílio para:		
Caminha sem auxílio	100%	91%
Levanta sem auxílio	0%	9%

Figura 5. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

As probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH, assim como a distribuição dos pacientes na linha de base, acabam tornando o modelo restrito aos pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II e com a forma mais agressiva do tipo III (ou condizentes com o tipo IIIa).^{49,72,74} Dentre os critérios de elegibilidade do estudo CHERISH estão pacientes com idades entre 2 e 12 anos, com capacidade de sentar-se independentemente, sem histórico de capacidade de caminhar independentemente. Assim, pacientes com o tipo III que apresentam características condizentes com o tipo IIIb podem não ter sido incluídos na análise, já que eles podem apresentar início dos sintomas entre três e 30

anos de idade e muitos alcançam marcos motores maiores, como a capacidade de deambular.^{50,57,67,74} Essas afirmativas podem ser corroboradas tanto pelo estudo de história natural da doença usado como premissa no modelo apresentado pelo demandante, quanto pelos estudos incluídos na seção de evidências, que sugerem uma diferença entre os marcos motores alcançados por pacientes com o tipo II e tipo III.⁷² Portanto, as probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH não compreendem todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio.

Ademais, não fica claro se o ajuste dos escores utilizados após os 15 meses (aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle) se aplicarão durante todo o horizonte temporal de 80 anos. E, na ausência de evidência de longo prazo avaliando o escore com o nusinersena, esse aumento constante pode não ocorrer, assim como apresentado no estudo de Darras et al. (2019)⁵¹, que inclui pacientes que também presenciaram piora do escore em alguns momentos da análise. Adicionalmente, o mesmo estudo citado, que foi usado como fonte para o marco motor “anda sem auxílio”, não apresenta grupo controle, não sendo possível saber a procedência do dado apresentado para o controle na tabela (Figura 03).⁵¹

7.1.3. Critérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas

De acordo com o demandante, não existem critérios claros para interrupção do tratamento com nusinersena, logo, foram assumidos alguns critérios de interrupção como premissas para fins de modelagem: realização de cirurgia de escoliose ou quando, no período de 15 meses, não são alcançados marcos motores além de se sentar sem suporte, mas não rolar. Ademais, foi considerado que quando o paciente abandonava o tratamento a sua resposta seria igual à do grupo controle.

Em relação a necessidade de intervenções clínicas, foi assumido que:

- Cirurgia de escoliose: 43% dos pacientes com atingimento de marcos motores consistentes com AME 5q de início tardio passam por cirurgia de escoliose, sendo que pacientes em uso de nusinersena que não caminham levam 12 anos para necessitar da cirurgia, enquanto pacientes do grupo controle levam 10 anos. Já pacientes que caminham levam 15 anos para ambos os grupos. Todavia, não existem evidências para estas premissas de ganho de tempo com o uso de nusinersena utilizadas no modelo, já que os estudos têm tempo de acompanhamento de até 24 meses;
- Suporte ventilatório permanente: a premissa foi baseada em dados publicados por Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵ e independe do uso ou não de nusinersena, justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle;
- Gastrostomia: baseado no estudo de Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵, assume-se que 14% dos pacientes precisam de gastrostomia independente do uso ou não de nusinersena, também justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle.

O demandante assumiu uma taxa de 20% de interrupção do tratamento para pacientes que passaram por cirurgia de escoliose, entretanto a fonte dessa premissa não foi referenciada. Esse ponto também foi abordado pelo comitê do

NICE, que relatou que, com os avanços da cirurgia de escoliose, a administração de nusinersena pode ser continuada em pacientes que passaram por ela, desde que não apresente risco ao paciente.⁷⁶

Quanto às intervenções clínicas, o demandante justifica que, na ausência de dados avaliando suporte ventilatório permanente e gastrostomia comparando nusinersena e controle, assumiu-se no modelo uma porcentagem igual para os dois grupos. De acordo com o estudo referenciado, o suporte ventilatório invasivo é pouco frequente em pacientes com AME 5q de início tardio. Quanto ao suporte não invasivo, o estudo relata que cerca de 10% dos pacientes com AME 5q tipo II necessitam dele entre os seis e 19 anos de idade, e em pacientes não deambulantes com o tipo III isso ocorre em 7%. Quanto à gastrostomia, 14% dos pacientes com o tipo II nesse estudo precisaram ser gastrostomizados, enquanto apenas 4% dos pacientes não deambulantes com o tipo III passaram pela intervenção.⁷⁵

7.1.4. Estimativa de recursos e custos

Os custos utilizados no modelo, de acordo com o demandante, foram:

- Custo de aquisição de nusinersena: no modelo, o demandante adotou o valor de R\$ 140.480,11 por dose, o que representa um custo anual de R\$ 842.880,76 no 1º ano e de R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes, com posologia de acordo com a bula brasileira do nusinersena;
- Custo de administração ambulatorial: R\$ 7,04, de acordo com custo do procedimento “0201010631 punção lombar” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP);
- Custo de administração hospitalar: R\$ 35,10, assumindo que o custo seria a soma dos custos dos procedimentos “0802010199 diária de permanência a maior”, “0802010024 diária de acompanhante criança/adolescente com pernoite” e “0201010631 punção lombar”;
- Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 124.474,97. Esse valor, de acordo com o demandante, em relação ao procedimento hospitalar, foi obtido por meio do cálculo da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatadas no resumo apresentado em um congresso por Tulinius e colaboradores (2018), multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela Conitec em relatório de suporte ventilatório domiciliar (2018). Já em relação ao ambulatorial, foi obtido no mesmo relatório da Conitec (2018). De acordo com o demandante, os valores foram corrigidos para valores de 2019 usando a inflação médica;
- Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 6.760,84. Esse valor foi obtido por meio de busca no Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH-DataSUS) por cirurgias de artrodese cervical ocorridas no período de janeiro a dezembro de 2019. De acordo com o demandante, foi realizada a média por hospitalização das ocorrências encontradas;
- Custo de gastrostomia: R\$ 578,61. O demandante assumiu a média dos custos dos procedimentos “0309010039 gastrostomia endoscópica percutânea (inclui material e sedação anestésica)”, “0407010211 gastrostomia” e “0407010220 gastrostomia videolaparoscópica”.

Não foram adicionados custos relacionados com eventos adversos, uma vez que os eventos adversos observados não foram atribuídos ao uso de nusinersena no estudo CHERISH. Entretanto, cabe lembrar que o tempo de

acompanhamento dos estudos publicados não permite concluir quanto à segurança do tratamento a longo prazo e, consequentemente, os eventos adversos permanecem como incertezas.

No modelo foram considerados tanto os dados de qualidade de vida dos pacientes, quanto dos cuidadores. Os valores de qualidade de vida dos pacientes foram baseados na opinião de cinco especialistas e na estimativa de utilidade por meio da aplicação do questionário EQ-5D-Y de um estudo não publicado. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores foram apresentados pelo demandante a partir da subtração dos valores de perda de qualidade de vida relatados no estudo de Bastida e colaboradores (2017) da qualidade de vida da população geral.⁷⁶ Ademais, de acordo com o demandante, no ciclo em que ocorre morte de pacientes, foi computado um valor de perda de qualidade de vida ao cuidador equivalente a -0,042. Os valores de utilidade utilizados no modelo pelo demandante podem ser consultados na Figura 7.

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Senta sem suporte mas não rola	0,040	-0,431
Senta e rola de forma independente	0,040	-0,324
Senta e engatinha	0,100	-0,216
Levanta/caminha com auxílio	0,390	-0,108
Levanta sem auxílio	0,720	0,000
Caminha sem auxílio	0,720	0,000

Figura 6. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.

A qualidade de vida de pacientes com doenças neurodegenerativas e que duram toda a sua vida são de extrema importância, já que podem refletir não apenas nos ganhos em escalas ou marcos motores, mas sim o quanto a condição pode afetar no decorrer da vida e execução de tarefas cotidianas para o paciente. O mesmo se aplica para os cuidadores, em especial daqueles pacientes que requerem maior suporte e auxílio. Apesar da importância, entende-se a dificuldade que pode envolver a avaliação da qualidade de vida de crianças, ainda mais em um cenário de ausência de uma escala validada para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com AME 5q.⁷⁶ No entanto, cabe aqui relatar que a determinação dos valores de qualidade de vida embasada na opinião de especialistas - como foi realizado no modelo - pode não refletir o estado dos pacientes e, consequentemente, adicionar incertezas ao modelo. Ainda, observou-se que o estudo reportado como fonte da qualidade de vida do cuidador também apresenta resultados de qualidade de vida dos pacientes.⁷⁷

Também é importante lembrar que a aplicação de um questionário de qualidade de vida em um país diferente requer a validação para adequá-lo às suas preferências, assim como o seu resultado. O estudo que foi usado como base para a qualidade de vida da população geral foi realizado no Reino Unido, o que também pode agregar incertezas na estimativa adotada. No mais, apesar do demandante argumentar que a mesma utilidade foi apresentada para a recomendação do NICE, o documento do NICE também pontua as incertezas e fragilidades da estimativa adotada.⁷⁸

7.1.5. Resultado da avaliação econômica

Os valores obtidos após cálculo dos custos totais e QALY nos braços nusinersena e controle, tanto para os pacientes, quanto para os cuidadores, apresentados pelo demandante estão no Quadro 15.

Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.

Intervenção	Custos totais após aplicação da taxa de desconto	QALY pacientes	QALY cuidadores
Nusinersena	R\$ 3.930.025	5,74	-7,51
Controle	R\$ 28.186	0,93	-12,55

Assim, a RCEI calculada foi de R\$ 396.086/QALY ganho. Caso a RCEI não levasse em conta a qualidade de vida dos cuidadores, o resultado seria R\$ 811.739/QALY ganho. As premissas adotadas pelo modelo para um horizonte temporal de 80 anos são frágeis e podem estar sobrevalorizando os benefícios do tratamento.

7.1.6. Análise de sensibilidade

Segundo o demandante, devido às diversas incertezas dos parâmetros de entrada do modelo, foi necessário realizar uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos na análise. Como resultado, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, o relatório não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação do resultado.

7.1.7. Considerações finais sobre a avaliação econômica

O modelo apresentado pelo demandante apresenta limitações e incertezas. Em relação aos dados utilizados para a sua construção, muitas premissas foram baseadas em resultados não publicados, em resumos de congresso, na opinião de especialistas e dados de outros países - predominantemente do Reino Unido. Além disso, o estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria, crianças mais jovens, o que não foi observado na maioria dos estudos de vida real avaliando pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente quando incluíam o tipo III.

O demandante argumenta que o modelo apresentado é similar a um estudo publicado sob a perspectiva do sistema de saúde sueco e idêntico ao apresentado ao NICE.⁷⁹ Ressalta-se aqui, entretanto, que um modelo econômico deve ser adaptado para ter aplicação em países distintos, não apenas seus custos, mas também nas premissas e fontes utilizadas. Ademais, como relatado no documento, a avaliação do NICE considerou o modelo extremamente complexo e que, apesar de compreender que era condizente com os resultados do ECR disponível, preferiria um modelo mais

objetivo.⁷⁸ A recomendação de reembolso desse medicamento, que tinha sido realizada inicialmente apenas para AME 5q tipo I, assim como no Brasil, foi alterada após proposta de acordo de compartilhamento de risco para avaliar o desempenho na vida real do nusinersena e esclarecer as inúmeras incertezas e fragilidades pontuadas pelo comitê para pacientes com AME 5q de início tardio.

Na mesma perspectiva do NICE, considera-se que a incerteza presente em diversos parâmetros assumidos prejudica a interpretação da avaliação econômica. Além disso, como foi evidenciado pelos estudos, há diferença de faixas etárias, entre os marcos motores alcançados, assim como na expectativa de vida entre os pacientes com AME 5q tipo II e III, o que poderia ter sido endereçado em modelos separados por grupos e outras análises específicas, de forma a permitir avaliar a custo-efetividade incremental dos tipos II e III em função das faixas etárias diferentes.

7.2. Impacto orçamentário

7.2.1. Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante

O demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), com o objetivo de estimar, no cenário de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de início tardio, qual seria o impacto financeiro para o SUS. A análise foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos e não foi aplicada taxa de desconto.

Para estimar a população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena, o demandante considerou os dados epidemiológicos de prevalência relatados no estudo de Norwood e colaboradores (2009)⁴⁶, com uma taxa de 1,5 casos de AME 5q a cada 100.000 habitantes. Nesse estudo, os autores relatam, ainda, que 92% dos casos prevalentes tratam-se dos tipos II e III da AME 5q.⁴⁶ O demandante, então, aplicou as taxas de prevalência à população brasileira estimada pelo IBGE (211.755.692 habitantes). Dessa forma, prevê-se que atualmente haja 2.932 pacientes vivendo com AME 5q de início tardio no Brasil. Adicionalmente, em relação à incidência, o demandante utilizou os dados relatados no estudo de Prior e colaboradores (2010)⁸⁰, de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos, dos quais estima-se que 40% correspondam à AME 5q de início tardio.⁸⁰ O cálculo anual de novos casos de AME 5q realizada pelo demandante está apresentada na Figura 8.

Ano	Nascidos vivos	Pacientes incidentes		
		AME 5q tipo 1	AME 5q tipos 2 e 3	Total
2021	2.940.629	176	117	293
2022	2.913.688	174	116	290
2023	2.885.501	173	115	288
2024	2.856.690	171	114	285
2025	2.827.039	169	113	282

Figura 7. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.

A partir dessa estimativa, o demandante propõe diferentes cenários de difusão do nusinersena entre os pacientes elegíveis ao tratamento. Foram assumidas taxas de difusão do tratamento para pacientes incidentes e prevalentes. Para pacientes incidentes, considerou-se uma difusão mais rápida nos primeiros anos, com estabilização até o quinto ano de tratamento (Figura 9).

Taxa de tratamento - Incidência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	20%	25%	30%	35%	35%
Cenário Alternativo 1	25%	30%	35%	40%	40%
Cenário Alternativo 2	30%	35%	40%	40%	40%

Figura 8. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.

Para os pacientes prevalentes, por outro lado, o demandante propôs uma curva mais lenta de difusão do medicamento (Figura 10). O demandante afirma que assumiu essa premissa, uma vez que acredita haver barreiras estruturais no sistema de saúde para que grande parcela dos pacientes sejam absorvidos para início do tratamento. Afirma também que a difusão inicial do tratamento de pacientes prevalentes, no cenário base, foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo SUS, exposta por membros do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias no SUS (DGITIS/SCTIE/MS), que estima que cerca de 200 pacientes sejam tratados no primeiro ano após incorporação do medicamento para a AME 5q de início tardio. Para os cenários alternativos (1 e 2), foram assumidas uma taxa de difusão intermediária e uma equivalente ao tratamento do número de pacientes com AME tipos II e III atualmente cadastrados no mapeamento feito pelo Ministério da Saúde para receber o tratamento com nusinersena (Figura 10). O demandante estabelece o número de pacientes com AME 5q tipos II ou III atualmente cadastrados no Ministério da Saúde a partir dos dados da Ouvidoria do SUS, no qual os pacientes ou responsáveis poderiam realizar um cadastro prévio pelo telefone 136. Segundo o demandante, até o momento de elaboração do dossiê, 467 pacientes com AME 5q de início tardio estavam aguardando tratamento com nusinersena, o que representa 16% da estimativa epidemiológica para os tipos II e III da doença. Por fim, os pacientes atualmente atendidos por via judicial (cerca de 150 indivíduos) para receber nusinersena não foram incluídos na análise.

Taxa de tratamento - Prevalência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	7,5%	15,0%	22,0%	25,0%	30,0%
Cenário Alternativo 1	10,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
Cenário Alternativo 2	15,9%	25,0%	30,0%	35,0%	40,0%

Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.

Em relação à descontinuação, o demandante aplicou uma taxa anual de 5% de descontinuação do tratamento, segundo dados não publicados de outros países. Dessa forma, a estimativa de população elegível ao tratamento está apresentada na Figura 11, e pode variar de 880 no cenário base a 1.175 no cenário alternativo 2 no quinto ano após a incorporação.

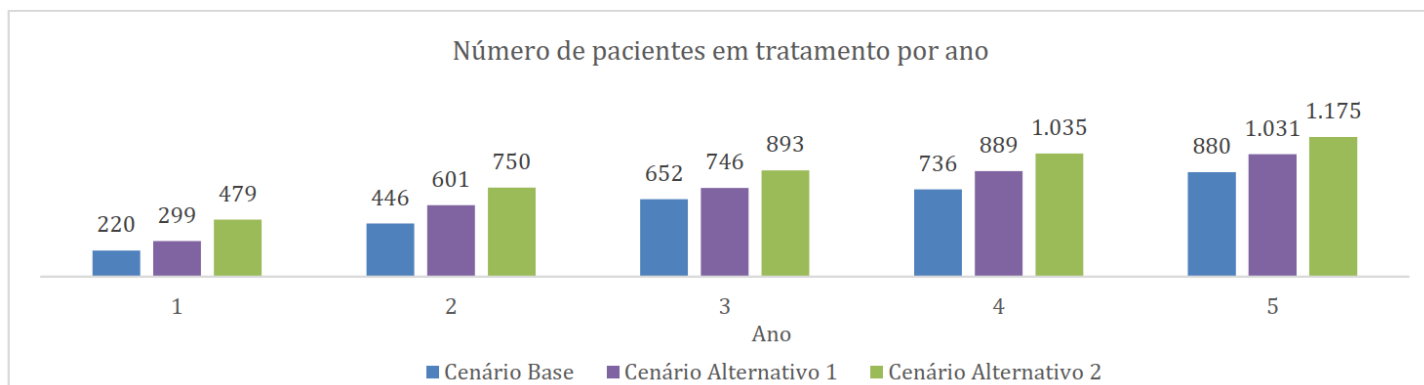


Figura 10. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.

O demandante assumiu na presente análise, apenas o custo de aquisição do nusinersena, argumentando que a incorporação do medicamento não alteraria a prática clínica atual. Ou seja, os cuidados e terapias de suporte já utilizados pelos pacientes continuarão fazendo parte do manejo clínico, a fim de potencializar os resultados de nusinersena. É importante ressaltar aqui que, de acordo com o relatório de incorporação nº 449/2019 da Conitec, o custo anual por paciente com o manejo clínico de pacientes com AME 5q de início tardio é de R\$ 25.415,00.⁸¹ Adicionalmente, não foram considerados os custos relacionados à administração intratecal ou ao manejo de eventuais eventos adversos. Embora esses custos possam representar uma pequena parcela quando comparados ao custo do medicamento, ainda assim seria mais adequado se fossem considerados na análise.

Com relação ao custo da ampola, assim como na avaliação econômica, o demandante utilizou o custo médio de R\$ 140.480,11 por frasco de nusinersena, e a posologia considerada no tratamento foi aquela prevista na bula do medicamento, a saber: seis ampolas no primeiro ano de tratamento e três ampolas nos anos subsequentes.

Dessa forma, baseado no delineamento da análise proposta pelo demandante, a estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano e a estimativa de impacto orçamentário estão apresentadas nas Figuras 12 e 13, respectivamente.

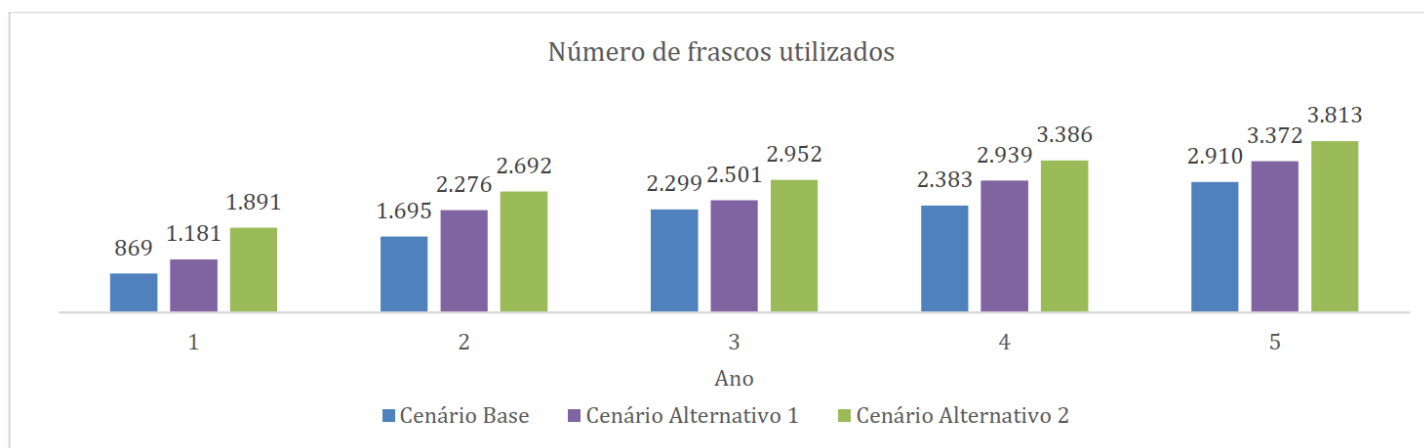


Figura 11. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.

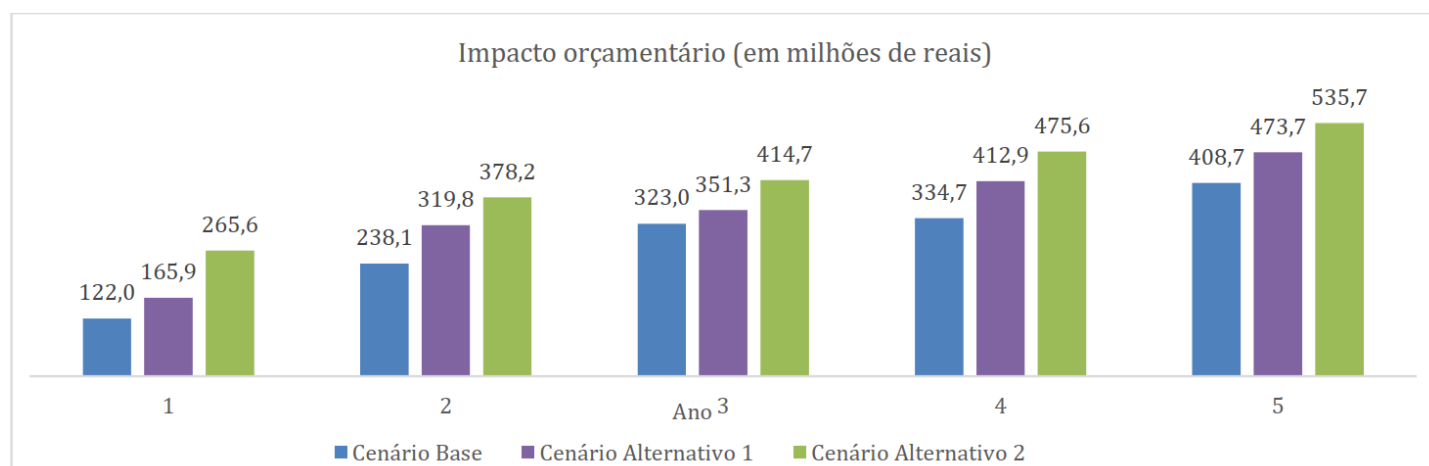


Figura 12. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.

De acordo com o apresentado pelo demandante, o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena pode variar de R\$ 122 a R\$ 265,6 milhões no primeiro ano após a incorporação; podendo chegar a R\$ 535,7 milhões no quinto ano, a depender da taxa de difusão do medicamento. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente.

7.2.2. Análise crítica do modelo de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais para estimar a população elegível. Como apontado pelo próprio demandante, a ausência de estudos epidemiológicos recentes no Brasil é uma importante limitação do modelo apresentado. Dessa forma, foram propostos dois cenários exploratórios, a fim de mitigar eventuais incertezas imputadas no modelo do demandante, apresentados a seguir.

a. Estimativa de impacto orçamentário máxima, considerando a demanda epidemiológica

Muito embora a utilização de nusinersena por 100% dos pacientes elegíveis seja improvável, considerou-se interessante explorar qual seria o custo incremental decorrente da incorporação nesse cenário. De acordo com os dados epidemiológicos apresentados pelo demandante, estima-se que atualmente haja 2.932 pacientes com AME 5q de início tardio no Brasil. Aplicando esse número de pacientes no ano base e acrescentando, ano a ano, os pacientes incidentes de acordo com as taxas relatadas em Prior e colaboradores (2010)⁸² (9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos) obtém-se a população elegível apresentada no Quadro 16. Não foram aplicadas taxas de descontinuação, uma vez que não existem dados publicados sobre esse parâmetro na literatura e que, segundo a bula, o tratamento é contínuo e ininterrupto. Dessa forma, a população elegível estimada varia de 2.392 a 3.413 pacientes do primeiro ao quinto ano após a incorporação, com um total acumulado em cinco anos de 15.868 pacientes elegíveis ao uso de nusinersena (Quadro 16).

Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Pacientes elegíveis com AME 5q tipos II e III	2.932	3.054	3.175	3.294	3.413	15.868

Com relação aos custos, nessa análise também foi considerado apenas o custo de aquisição do nusinersena. Entretanto, foram construídos dois cenários:

- Cenário 1: utilizando o preço proposto para a incorporação do medicamento, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola (custo anual do tratamento de R\$ 954.000,00 no primeiro ano, e R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes);
- Cenário 2: considerando o custo médio por ampola adotado no modelo econômico do demandante, a saber, R\$ 140.480,11 por frasco (custo anual do tratamento de R\$ 842.880,76 no primeiro ano, e R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes).

Os resultados dessa análise estão apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.

Estimativa de IO considerando que 100% dos pacientes elegíveis utilizarão nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Preço utilizado na avaliação econômica do demandante	R\$ 2.471.326.095,12	R\$ 1.306.670.231,69	R\$ 1.357.402.304,03	R\$ 1.407.621.742,30	R\$ 1.457.312.270,58	R\$ 8.000.332.643,72
Preço proposto pelo demandante para a incorporação	R\$ 2.797.128.000,00	R\$ 1.478.932.261,93	R\$ 1.536.352.486,77	R\$ 1.593.192.495,55	R\$ 1.649.433.866,64	R\$ 9.055.039.110,89

Dessa forma, estima-se que o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena para a AME 5q de início tardio seja de R\$ 8,00 bilhões a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. Como mencionado anteriormente, esse custo ainda deveria ser adicionado aos gastos atuais com o tratamento de suporte dos pacientes, o que corresponde a um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões, considerando a mesma população.

b. Estimativa de impacto orçamentário utilizando os dados de demanda aferida da Ouvidoria do Ministério da Saúde

Num segundo cenário, considerou-se como população elegível os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde para tratamento com nusinersena. De acordo com o dossiê do demandante, em agosto de 2020, havia 467 pacientes com AME 5q de início tardio cadastrados, sendo 247 com AME 5q tipo II e 220 com AME 5q tipo III. Nos anos subsequentes foram aplicadas as taxas de incidência da AME 5q tipo II e III ao longo do horizonte temporal, chegando à população elegível apresentada no Quadro 18.⁸²

Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021*	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	326	405	482	559	635	2.407
AME 5q tipo III	255	290	325	359	393	1.621
TOTAL	581	695	807	918	1.028	4.029

*Dados do ano base 467 pacientes cadastrados na ouvidoria em 2020, sendo que a partir de 2021 adicionou-se pacientes incidentes.

Em relação à difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis, os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde foram considerados como os casos prevalentes, e foi assumido que 100% dos pacientes cadastrados iniciariam o tratamento com nusinersena a partir do momento da incorporação. Para os novos pacientes, por outro lado, foram propostos dois cenários de difusão no mercado: 1) cenário 1 - difusão gradual da tecnologia de 20 a 50% em cinco anos; e 2) cenário 2 - 100% dos novos pacientes utilizando nusinersena.

Adicionalmente, a estimativa de impacto orçamentário foi conduzida considerando dois parâmetros de custo do nusinersena: o preço proposto pelo demandante para a incorporação, de R\$ 159.000,00 por ampola; e o preço médio proposto mediante acordo, de R\$ 140.480,11 por frasco-ampola.

A partir dessas premissas, o resultado da análise de impacto orçamentário está apresentado nos Quadros 18 e 19. Considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação, o custo incremental pode variar de R\$ 2,13 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia (Quadro 19). Por outro lado, considerando o preço proposto mediante acordo, o impacto orçamentário estimado seria de R\$ 1,89 a R\$ 2,13 bilhões acumulados em cinco anos, nos cenários de difusão gradual e de 100% de *market share*, respectivamente (Quadro 20). Ressalta-se, novamente, que esse gasto será somado aos custos direcionados aos cuidados de suporte atualmente já utilizados, estimado em cerca de R\$ 403 milhões acumulados em cinco anos.

Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 170.542.868,44	R\$ 215.221.083,56	R\$ 259.386.184,94	R\$ 303.022.579,23	R\$ 1.259.328.203,79
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 128.372.830,42	R\$ 148.229.814,92	R\$ 167.858.748,86	R\$ 187.252.701,88	R\$ 875.157.423,91
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 298.915.698,86	R\$ 363.450.898,48	R\$ 427.244.933,80	R\$ 490.275.281,11	R\$ 2.134.485.627,69
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 230.403.366,99	R\$ 267.092.315,95	R\$ 303.403.308,83	R\$ 339.322.786,20	R\$ 1.451.377.265,59
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 154.977.496,44	R\$ 171.283.695,98	R\$ 187.421.915,04	R\$ 203.386.127,20	R\$ 960.512.562,48
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 385.380.863,42	R\$ 438.376.011,93	R\$ 490.825.223,87	R\$ 542.708.913,40	R\$ 2.411.889.828,07

Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 150.678.496,34	R\$ 190.152.713,79	R\$ 229.173.583,60	R\$ 267.727.328,69	R\$ 1.112.645.060,34
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 113.420.310,30	R\$ 130.964.406,95	R\$ 148.307.015,75	R\$ 165.442.013,57	R\$ 773.221.453,95
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 264.098.806,65	R\$ 321.117.120,74	R\$ 377.480.599,35	R\$ 433.169.342,26	R\$ 1.885.866.514,29
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 203.566.605,90	R\$ 235.982.125,31	R\$ 268.063.711,94	R\$ 299.799.385,73	R\$ 1.282.324.766,80
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 136.926.136,77	R\$ 151.333.034,29	R\$ 165.591.517,24	R\$ 179.696.261,14	R\$ 848.634.656,82
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 340.492.742,68	R\$ 387.315.159,60	R\$ 433.655.229,18	R\$ 479.495.646,87	R\$ 2.130.959.423,62

7.2.3. Conclusão da análise de impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário apresentada variou de R\$ 1,89 a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. O nusinersena é o único tratamento medicamentoso atualmente disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio e, portanto, seria de se esperar uma rápida difusão da tecnologia no mercado. Por outro lado, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optam por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonam o tratamento pela ausência de resposta clínica.^{67,68}

Adicionalmente, é importante ressaltar que o nusinersena não é um tratamento substitutivo, e sim complementar às terapias de suporte. Considerando a estimativa epidemiológica de indivíduos com AME 5q de início tardio no Brasil, estima-se um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões com terapias de suporte aos pacientes com AME 5q tipos II e III, o qual seria somado aos custos de uso do nusinersena.⁸¹ Além disso, há de se considerar gastos com a administração intratecal e com o manejo de possíveis eventos adversos relacionados ao uso do medicamento. Ressalta-se, ainda, que até o momento não existe evidência de que o uso de nusinersena nessa população reduzirá qualquer tipo de gastos médicos diretos, sendo inviável inferir esse tipo de benefício econômico.

Em relação ao preço do nusinersena, foram apresentados dois preços pelo demandante. O preço médio da ampola de nusinersena proposto mediante acordo representa uma redução na ordem de 12% em relação ao preço proposto para a incorporação. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, na base SIASG, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola.

Por fim, há ainda incertezas em relação ao benefício do tratamento para todos os indivíduos com AME 5q de início tardio. Conforme já discutido ao longo do presente relatório, as manifestações clínicas e respostas ao tratamento da AME 5q tipos II e III apresentam importantes diferenças entre si, que parecem estar relacionadas a idade de início dos sintomas, bem como da data de início do tratamento. Dessa forma, parece adequado que sejam realizadas avaliações em separado dos grupos etários e de diagnóstico tipo II e tipo III. A separação dos grupos poderia reduzir um pouco as incertezas dos resultados das avaliações econômicas em função dos elevados custos para o SUS.

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso do nusinersena para pacientes com AME 5q, desde que algumas condições sejam cumpridas. Dentre as condições, são listados critérios de inclusão que abarcam: (1) documentação genética de AME 5q; (2) pacientes pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2 ou que tem a duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas entre a primeira semana após o nascimento e sete meses de idade ou tem 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançaram a capacidade de andar independentemente; (3) não requerem ventilação permanente invasiva. Além disso, há condição de redução substancial no preço do medicamento.⁸³ Ademais, em um relatório recente de revisão rápida de efetividade clínica de adolescentes e adultos com AME (> 13 anos de idade), atualizado em 20 de setembro de 2020, a agência concluiu que não é possível responder à questão de pesquisa devido às limitações significativas dos estudos incluídos, e que a “evidência disponível serve como informação exploratória para a formulação de uma hipótese científica a ser testada dentro de um desenho de estudo de ensaio clínico controlado”.⁸³

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, recomendou o nusinersena como uma opção para o tratamento da AME 5q para pacientes com AME pré-sintomática ou AME tipos 1, 2 ou 3 sob as condições do acordo de acesso gerenciado.⁷⁶

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Escócia, desde julho de 2019, autorizou a prescrição de nusinersena para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia do nusinersena para essa população é gerada. Essa recomendação foi justificada pela classificação do nusinersena como tratamento “ultra-órfão” para tratamento da AME. A empresa deverá fornecer evidências atualizadas para uma reavaliação final do uso do medicamento nesses grupos de pacientes.⁸⁴

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo 1, 2 e 3 com menos de 18 anos.⁸⁵

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3^{86,87}.

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*Spinal Muscular Atrophy*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: ‘*Indications & Therapy (Active Indications (Spinal muscular atrophy)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*’.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)⁸⁸⁻⁹⁰.

Assim, no horizonte foram detectadas **seis** tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3 (Quadro 21).

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.

Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
Amifampridina	• Tipo 3	Inibidor dos canais de potássio dependentes de voltagem	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Apitegromabe (SRK-015)	• Tipo 2 • Tipo 3	Antagonista da GDF8	Intravenosa	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2018)
CK-2127107 (Reldesemtiv)	• Tipo 2 • Tipo 3	Ativador de troponina	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Piridostigmina	• Tipo 2 • Tipo 3	Inibidor da degradação da acetilcolina na placa muscular	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Modificador de <i>splicing</i> de piridopirimidinona SMN2 (Risdiplam®)	• Tipo 2; • Tipo 3.	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Oral	• Fase 2/3 ^b	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019)

Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
					<u>FDA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2017)
Onasemnogeno abeparvoveque	• Tipo 2 • Tipo 3	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Intravenosa	• Fase 3^a	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2015) <u>FDA</u> Registrado (2019) Designação de droga órfã (2014)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 26/10/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; COX 2 - enzima ciclooxigenase 2; GDF8 - miostatina latente; SMN1 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 1; SMN2 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 2.

^a Concluído;

^b Ativo, não recrutando.

A amifampridina é um medicamento administrado pela via oral, de três a quatro vezes ao dia, que bloqueia os canais de potássio dependentes da voltagem, aumentando a concentração de cálcio dentro das terminações nervosas, resultando na melhora das transmissões neuromusculares e, conseqüentemente, no aumento da força e da amplitude muscular (89,90). Apesar de ter obtido registro recentemente para outra indicação clínica, não foi identificado registro em nenhuma das agências pesquisadas para o tratamento da AME até a última atualização desta seção (88-90). Foram localizados dois estudos de fase II em andamento, os quais estão recrutando 12 pacientes com AME tipo 3 e avaliarão a segurança e eficácia da amifampridina na melhora da função motora⁸⁷.

O apitegromabe (SRK-015) é um anticorpo monoclonal humanizado do isótopo imunoglobulina G4 (IgG4)/lambda, que inibe a ativação do precursor de miostatina latente (GDF8), administrado pela via intravenosa, uma vez ao mês (86). Foi localizado um estudo clínico, de fase II, que está avaliando a eficácia desse medicamento em pacientes pediátricos e adultos (2 a 21 anos de idade), com AME tipos 2 e 3. A previsão de término desse estudo está para 2021 (87). Até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2018⁸⁸⁻⁹⁰.

A molécula CK-2127107 (Reldesemtiv) é um medicamento ativador de troponina em músculos esqueléticos, de uso oral, administrado duas vezes ao dia, que tem o potencial de melhorar a função muscular e a performance física (91). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que comparou duas doses (150 e 450 mg) do medicamento em pacientes com AME tipos 2 e 3, em pacientes com idade ≥ 12 anos, durante oito semanas. Apesar do estudo estar concluído, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente⁸⁹⁻⁹⁰.

A piridostigmina é um medicamento de uso oral, administrado quatro vezes ao dia, que atua no sistema nervoso parassimpático inibindo a degradação da acetilcolina na placa muscular, o que pode facilitar a contração muscular (88). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que avaliou a função motora de 39 participantes com AME tipos 2,3 e 4, com idade >12 anos, durante oito semanas. O estudo foi concluído em 2018. Contudo, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados (87). Apesar da piridostigmina possuir registro nas agências pesquisadas para outras indicações clínicas, para o tratamento da AME, até a última atualização desta seção, ainda não havia registro em nenhuma das agências pesquisadas⁸⁸⁻⁹⁰.

O risdiplam é um modulador de *splicing* genético do neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2), de uso oral, administrado uma vez ao dia (86,88). Registrado na Anvisa e no FDA, até a última atualização desta seção, para o tratamento de pacientes com idade a partir de dois meses, portadores de AME. Ademais, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente⁸⁸⁻⁹⁰.

O onasemnogênio abeparvovec é uma terapia gênica intravenosa, de aplicação única, baseada em um vetor de vírus adenoassociado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade portadores de AME com: mutações bi alélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou; mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) (86,88). Essa terapia já obteve registro em todas as agências pesquisadas⁸⁸⁻⁹⁰.

Em pesquisas anteriores, foi detectado no horizonte o medicamento celecoxibe, inibidor seletivo da enzima ciclooxigenase 2 (COX-2), que estava sendo avaliado para o tratamento da AME tipos 2 e 3, contudo, em outubro deste ano, o estudo foi interrompido^{86,87}.

As informações patentárias dos **cinco** pedidos de patentes localizados relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), estão descritas abaixo. Ressalta-se que, até a última atualização desta seção, nenhuma patente havia sido concedida⁹².

Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.

Número do pedido de patente	Data de depósito	Situação
PI 9105935	11/01/1991	Arquivada
PI 9106826-6	12/08/1991	Indeferida
BR11201704056-5	11/09/2015	Em análise
BR112018075667-9	13/06/2017	Em análise
BR112019000356-8	17/07/2017	Em análise

Fonte: www.gov.br/inpi/pt-br ⁹².

10. IMPLEMENTAÇÃO

Em caso de incorporação do nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio), a elaboração de um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) será necessário, uma vez que o atual PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5Q contempla estritamente o Tipo I. Além disso, é válido ressaltar que se trata de um medicamento a ser financiado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME 5q é classificada em diferentes subtipos com base na sua gravidade, número de cópias SMN2 e idade de início dos sintomas, sendo elas divididas em início precoce e início tardio. A AME 5q de início tardio, apesar de menos incidente que a de início precoce, acomete crianças, jovens e adultos, resultando, principalmente, em fraqueza muscular progressiva. A maior parte dos indivíduos chega à idade adulta e apresentam comprometimento da qualidade de vida. Apesar da classificação clínica da AME 5q ser variável, e os pacientes nem sempre se enquadrarem nos subtipos, os estudos de história natural da doença sugerem diferenças no curso, marcos motores e sobrevida alcançados pelos pacientes com os tipos II e III.

O tratamento recomendado para essa população atualmente inclui cuidados de suporte, reabilitação e paliativo, que auxiliam para a redução parcial da carga da doença e melhoria do prognóstico na história natural da doença. O nusinersena foi recomendado pela Conitec para o fornecimento para pacientes com AME 5q tipo I em 2019.

Quanto às evidências clínicas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio, foram recuperados um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo que apenas o ECR e dois estudos observacionais apresentaram grupo controle/comparador. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de 10 a 24 meses e a idade dos pacientes na linha de base diferiu entre os estudos. Os desfechos primários avaliados incluíram, em sua maioria, escalas motoras. Nenhum estudo avaliou o desfecho de sobrevida livre de evento. Quanto às escalas motoras, as principais avaliadas nos estudos foram a HFMSE e a ULM/RULM. No escore da escala HFMSE, nos estudos com pacientes com idade média superior aos 30 anos, aqueles com AME 5q tipo III parecem apresentar melhores resultados do que os com AME 5q tipo II. Nos estudos que incluíram pacientes mais jovens, maior diferença em relação à linha de base foi observada para pacientes do tipo II, com correlação positiva evidenciada entre a idade do início do tratamento e o escore HFMSE em um estudo. Nas escalas ULM/RULM, apenas três estudos com pacientes mais jovens na linha de base apresentaram maior mudança de escore. Pacientes com AME 5q tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os com AME 5q tipo III. A maior parte dos estudos relatou melhora no TC6M. Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos não foi atribuído ao medicamento, mas à via de administração (vômito, dor de cabeça, síndrome pós-punção lombar, dor lombar e febre). No entanto, resalta-se que os estudos apresentam curto

período de acompanhamento em relação ao possível horizonte temporal de uso para pacientes com AME 5q de início tardio.

Quanto às evidências econômicas, foram apresentados um modelo de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário. O modelo de custo-efetividade estima uma RCEI de R\$ 396.086/QALY ganho levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em conta a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739/QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. Esse cenário, portanto, agrega diversas incertezas ao modelo apresentado e à estimativa de RCEI calculada.

Na análise exploratória do IO, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo varia de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. Muito embora o nusinersena seja o único tratamento medicamentoso atualmente disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optaram por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonaram o tratamento pela ausência de resposta clínica. Além disso, ressalta-se que o custo do tratamento com nusinersena será somado ao custo das terapias de suporte.

Por fim, os estudos adotam a posologia recomendada em bula, sem ajuste por idade, peso e outros, e não foi encontrada justificativa para a dose estar padronizada independente do peso. A mesma dose utilizada para pacientes com AME 5q tipo I é a recomendada para ser utilizada nos pacientes com AME 5q de início tardio.

As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições. O CADTH recomenda para pacientes com início tardio com até 12 anos de idade e sem capacidade de deambular. O NICE recomenda o medicamento como uma opção de tratamento para os pacientes com AME 5q de início precoce e tardio, fornecido sob acordo com a empresa, o SMC autorizou a prescrição para pacientes com o tipo II e III por um período até três anos, enquanto novas evidências são geradas e o PBAC recomenda o uso para tratamento de indivíduos com AME 5q tipos I, II e III em pacientes menores de 18 anos de idade.

Considerando o elevado custo do medicamento e seu uso por toda a vida, são imprescindíveis estudos que apresentem dados mais robustos, demonstrando benefícios mais claros e informações mais detalhadas sobre a segurança do medicamento a longo prazo para subsidiar a tomada de decisão.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, após discussão, deliberou, por maioria simples dos votos, pela não incorporação do nusinersena para AME tipos II e III.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 25/11/2020 e 14/12/2020. Foram recebidas 5.950 contribuições, sendo 271 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.679 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1. Contribuições técnico-científicas

Das 271 contribuições recebidas de cunho técnico-científico. Seis concordaram com a recomendação preliminar, 12 não concordavam e nem discordavam e 253 discordavam. Das 271, 60 foram excluídas por não conterem descrição da contribuição (em branco). Dentre as 211 restantes, 175 eram de contribuições relatando experiências de uso do medicamento, opiniões e comentários sem cunho técnico-científico.

Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 268 (98,89%) contribuições, das quais 73 (26,94%) foram feitas por profissionais de saúde e 132 (48,7%) por familiar, amigo ou cuidador de paciente. Dentre as três (1,1%) contribuições feitas por pessoas jurídicas, uma foi feita pela empresa fabricante da tecnologia avaliada, uma por sociedades médicas e uma por grupos/associação/organização de pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa Física	268 (98,89)
<i>Paciente</i>	10 (3,69)
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	132 (48,7)
<i>Profissional de saúde</i>	73 (26,94)
<i>Interessado no tema</i>	53 (19,56)
Pessoa jurídica	3 (1,1)
<i>Empresa</i>	0 (0,0)
<i>Empresa fabricante da tecnologia avaliada</i>	1 (0,37)
<i>Instituição de ensino</i>	0 (0,0)
<i>Instituição de saúde</i>	0 (0,0)
<i>Secretaria Estadual de Saúde</i>	0 (0,0)
<i>Secretaria Municipal de Saúde</i>	0 (0,0)
<i>Sociedade médica</i>	1 (0,37)
<i>Grupos/associação/organização de pacientes</i>	1 (0,37)
<i>Outra</i>	0 (0,0)

Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário técnico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	199 (74,25)
Masculino	69 (26,75)
Cor ou Etnia	
Amarelo	7 (2,61)
Branco	170 (63,43)
Indígena	1 (0,37)
Pardo	77 (28,73)
Preto	13 (4,85)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	6 (2,24)
18 a 24 anos	31 (11,57)
25 a 39 anos	131 (48,88)
40 a 59 anos	82 (30,60)
60 anos ou mais	18 (6,72)
Regiões brasileiras	
Norte	5 (1,85)
Nordeste	65 (23,99)
Sul	30 (11,07)
Sudeste	130 (47,97)
Centro-oeste	41 (15,13)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições com teor técnico-científico, foram identificadas 28 alusivas às evidências clínicas sobre o uso de nusinersena com AME 5q tipos II e III. Foram 26 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec e duas neutras (não concorda e nem discorda).

O principal aspecto levantado foi quanto ao benefício do nusinersena, relacionado aos ganhos motores, de qualidade de vida e até mesmo de não progressão da condição. Além disso, também foram abordados aspectos relacionados ao potencial do medicamento propiciar uma vida normal aos pacientes, e de ser a única tecnologia disponível para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III no momento.

Benefício do medicamento:

A maior parte das contribuições relatou sobre o benefício que o nusinersena tem proporcionado aos pacientes, não apenas mensuradas por ganhos motores e pela não progressão da doença, mas com impacto na qualidade de vida dos pacientes, exemplificado pelos comentários a seguir:

“Todos os pacientes de AME que atendo na fisioterapia relatam melhora em algum aspecto seja motor ou não motor. Motor relatam ganhos funcionais seja de um ou mais pontos na escala HFMSE, sendo que esses pontos são relevantes para a realização de atos antes nunca relatados ou esperados diante do curso natural da doença. No aspecto não motor, observamos relatos de melhora da qualidade de vida e principalmente fadiga muscular. Esses pacientes, principalmente tipo II, III e IV estão nos relatando diminuição da sensação da fadiga muscular, a qual permite melhor eficácia motora nas atividades.”

“... essas escalas não são sensíveis para detectar todas as mudanças, principalmente as relacionadas a qualidade de vida e atividades de vida diária. Alguns pacientes relatam que passaram a conseguir abrir um bombom, tirar a tampa de canetinhas, levar o copo à boca, pentear os cabelos, andar. Outros mantiveram funcionalidades como mexer no celular e no computador, guiar uma cadeira de rodas motorizada (...). Quando pensamos na história natural da doença, em relação as escalas motoras, os pacientes sempre perdiam pontos, então não perder ou ganhar, um ponto que seja, já mostra o efeito do medicamento aliado a uma reabilitação...”

Um comentário endereçou, ainda, alguns marcos de evolução observado nos pacientes:

“Em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III, os problemas de disfagia e motricidade orofacial são comuns. Porém, evoluções nesses pacientes associadas a introdução da medicação Spinraza tem proporcionado atividades de Neuroplasticidade em neurônio motor dos nervos cranianos do tronco encefálico. Essas evoluções têm sido indicadas em estudos em andamento e dentro da minha experiência de atendimentos Fonoaudiológicos (...) observei ganhos de Força muscular e memória de execução de movimentos de estruturas orofaríngeas. Estudos com uso de Eletromiografia de Superfície e videofluoroscopia da deglutição tem pontuado esses marcos de evolução a partir da introdução da medicação.”

Também foram anexados os estudos de Maggi et al. (2020), Mercuri et al. (2018), Veerapandyian et al. (2020), Mendonça et al. (2020) e Walter et al. (2020), todos já incluídos no relatório. Além disso, foi recebida uma revisão sistemática da Cochrane, conduzida por Wadman et al. (2020), publicada após a data de realização da busca. A revisão, no entanto, avalia tratamentos medicamentosos para a AME 5q tipos II e III, incluindo o estudo CHERISH (Mercuri et al., 2018) para avaliar o nusinersena, e conclui que o nusinersena melhora a função motora na AME 5q tipo II, com base em evidências de certeza moderada, ou seja, os autores, por meio da avaliação pelo GRADE, estão moderadamente confiantes na estimativa do efeito “o verdadeiro efeito provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente”.⁸⁶

Ainda sobre o benefício, foram recebidas contribuições afirmando haver evidência de eficácia e segurança superior a três anos, citando os resumos de Chiriboga et al (2020) e Darras et al. (2020) sobre o estudo de extensão SHINE, continuidade do ECR CHERISH, com último recorte em agosto de 2019, completando mais de quatro anos de acompanhamento. No presente relatório, de fato, não foram incluídos resumos de congressos como parte das evidências, por tratarem de relatos curtos e que não permitem avaliação crítica da evidência apresentada.

Potencial do medicamento propiciar uma vida normal aos pacientes

As contribuições também mencionaram o potencial do nusinersena de proporcionar uma vida ativa aos pacientes com AME 5q tipos II e III, como observado no comentário abaixo:

“Pacientes com AME tipo II e III tratados com Nusinersena, dependendo da fase em que o tratamento for instituído, podem apresentar sintomas leves, levar uma vida normal, vir a ter uma profissão, tornarem-se independentes e produtivos. A longo prazo, além da qualidade de vida do indivíduo, podem significar desoneração de gastos com terapias de habilitação e tornarem-se trabalhadores que pagarão impostos.”

Ausência de opções:

Também foi levantada a ausência de opções medicamentosas para esses pacientes.

“...Esses pacientes não têm outras opções no momento. Não deve ser negado a eles a NUSINERSENA.”

Avaliação Econômica

25 contribuições versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo 23 contrárias a recomendação inicial da Conitec e duas neutras. Destas, 16 mencionaram o alto custo da tecnologia e a necessidade da disponibilização, mas sem argumentação técnico-científica. O restante das contribuições baseou-se nos seguintes fundamentos:

Custos indiretos:

Algumas contribuições levantaram os possíveis custos indiretos com o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III, como a manutenção da funcionalidade, redução de hospitalizações e necessidade de suporte respiratório. Exemplo de comentários desse teor incluem:

“Esses pacientes com AME tipo II e III sendo tratados poderão completar o ensino e ter uma profissão para contribuir economicamente e deixar de serem dependentes econômica e fisicamente.”

“Apesar dos custos do medicamento, acredito que a melhora do perfil clínico e prognóstico desses pacientes permitirão redução de custos a médio e longo prazo para a saúde pois diminuirá a internação e hospitalização dessa população.”

O estudo de custo-efetividade de Zaluaga-Sanchez et al. (2019) foi anexado, afirmando:

“o gasto com o tratamento Nusinersena será menor que os gastos com terapias de habilitação e com a necessidade de cuidadores, à medida que a doença for evoluindo”

O estudo citado assume como premissa que os pacientes tratados com nusinersena gastam menos tempo em hospital e requerem menos suporte ventilatório. No entanto, a evidência usada como suporte para tal premissa é o estudo ENDEAR, que avalia pacientes com AME 5q tipo I. Ademais, apesar de se entender que pode haver sim essa compensação com o tratamento em pacientes com AME 5q de início tardio, ressalta-se que ainda não há evidência que suporte essa afirmativa, não sendo possível uma avaliação de longo prazo.

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 22 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, sendo 21 contrárias à recomendação inicial da CONITEC e uma neutra. Os assuntos levantados versaram sobre custos diretos e indiretos e o alto custo da tecnologia. Além disso, uma contribuição falou sobre uma possível forma de controlar os gastos.

Custos diretos e indiretos

Assim como nas contribuições da avaliação econômica, grande parte dos comentários levantaram os possíveis gastos que poderiam ser evitados com o tratamento com nusinersena. Um comentário que reflete as contribuições é:

“Na medida em que conseguisse impedir a progressão da perda de funções motoras (como caminhar para os casos de AME 3, o uso dos braços para casos de AME 2 e os 3 já cadeirantes) reduzir-se-ia custos inerentes com equipamentos necessários para estes indivíduos. Ao se manter estas pessoas em atividade laborativa, manteriam-se cidadãos contribuintes, com suas atividades profissionais (tenho dentre meus pacientes biomédicos, advogados, professores, administradores, matemáticos...) e os impostos que os mesmos pagariam. Ao manterem melhor condição de saúde também estariam deixando de utilizar os recursos de saúde como os de hospitalizações por exemplo.”

Controle dos gastos com a incorporação

Um contribuinte sugeriu uma forma de disponibilização da tecnologia:

“Uma maneira de se controlar seria o estabelecimento de centros de referência para determinar quem deve tomar, e quando deve parar de tomar a medicação. Acredito que estes pacientes deveriam ser seguidos em centros universitários já capacitados”

Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Houve 271 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC. Das 271 contribuições recebidas de cunho técnico-científico. Seis concordaram com a recomendação preliminar, 12 não concordavam e nem discordavam e 253 discordavam. 60 foram excluídas por não conter descrição da contribuição (em branco) e 175 relatando experiências de uso do medicamento, opiniões e comentários sem cunho técnico-científico. Somente 36 contribuições argumentaram, com embasamento técnico-científico, os motivos pela discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições em concordância com a recomendação preliminar não apresentaram comentários e, por isso, foram desconsideradas.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 16 contribuições no quadro “além dos aspectos citados”. As contribuições reforçaram os comentários das seções anteriores, como evidenciado pelos comentários a seguir:

“Concluo oferecendo como sugestão uma abordagem faseada, que fique entre a negativa total e a extensão total de uso. Parâmetros como prognóstico, custo-benefício caso a caso e situação do indivíduo e da família do ponto de vista socioeconômico poderiam ser úteis para determinar a cobertura pelo SUS por subgrupos.”

“Todos os pacientes com AME devem ter o direito de receber o medicamento que diante das evidências científicas comprovam sua eficácia e significância. A melhora funcional motora é relevante e evidente, mas devemos considerar que para outros pacientes, o ganho de qualidade de vida, a melhora da fadiga muscular, permanecer menos tempo em um ventilador são aspectos tão relevantes quanto o ganho funcional. A saúde é direito de todos!”

Contribuições de pessoas jurídicas

Foram recebidas três contribuições de pessoas jurídicas no formulário técnico-científico, sendo uma de grupos/associação/organização de pacientes, uma de sociedade médica e uma da empresa fabricante da tecnologia solicitada. Todas as contribuições discordaram da recomendação preliminar.

- Sociedade médica

A contribuição da sociedade médica afirma que o nusinersena é um tratamento com eficácia comprovada, sendo a única forma de melhorar a sintomatologia e aumento o tempo de sobrevivência dos pacientes. Além disso, anexou uma evidência científica, que se trata de uma análise post-hoc do estudo CS2/CS12, de dados publicados no estudo de Darras et al. (2019), já incluídos na seção de evidências deste relatório.

- Grupos/associação/organização de pacientes

A contribuição de grupos/associação/organização de pacientes teceu comentários acerca de aspectos do relatório e da recomendação preliminar da Conitec. Além disso, informou dados epidemiológicos de um trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME 5q no Brasil, desenvolvido pelo próprio Instituto.

Inicialmente, sobre os aspectos clínicos, relata que, muito embora usualmente haja uma relação entre o subtipo de AME 5q e o número de cópias do gene SMN2, esta não é determinística. Argumenta-se que a classificação em tipos e subtipos deve ser exclusivamente clínica, baseado na idade do surgimento dos primeiros sintomas, gravidade clínica e atingimento de marcos de desenvolvimento motor. Alega que esta definição pode impactar e resultar na negativa de tratamento para pacientes com determinado tipo de AME 5q. Concorde que se trata de uma doença complexa, que reflete na heterogeneidade dos sintomas e manifestações clínicas, não havendo “um paciente igual ao outro”.

Quanto às evidências clínicas, entende que pela primeira aprovação do medicamento no mundo ter ocorrido em 2016 pelo FDA, não existem estudos com longos períodos de acompanhamento, além do estudo de extensão SHINE. No entanto, levando em consideração o caráter grave da condição, alega que a Conitec deve encontrar alguma forma de disponibilizar o medicamento à população, fazendo algumas recomendações no cenário de incertezas:

- Incorporação com reavaliação da tecnologia e dos resultados apresentados após um período de três anos;
- Incorporação com acordo de compartilhamento de risco com o demandante, desde que com critérios simplificados que permitam a sua implementação rápida em um país continental com enormes diferenças regionais como o Brasil;
- Incorporação com critérios de limitação de público-alvo, desde que não tão restritivo.

Argumenta-se também que o desfecho de não-progressão deve ser considerado um benefício clínico relevante e significativo para o paciente. O documento cita o estudo de ROUAULT et al (2017), no qual pacientes europeus responderam que atingir a estabilização do atual estado clínico é um resultado excelente e almejado pelo grupo.

Nas evidências econômicas, afirma que os dados epidemiológicos internacionais utilizados pelo demandante na AIO não são adequados para a população brasileira, por alguns motivos:

- existem diversos relatos de subdiagnóstico ou diagnóstico tardio no Brasil;
- parecem estar superestimados. O Instituto apresenta dados de um mapeamento que tem feito dos pacientes no país por busca ativa. Mapeou-se uma população 1.194 pacientes com AME 5q, dos quais 403 (33,78%) são do tipo 2, e 291 (24,39%) do tipo 3. Em setembro de 2020, do total de pacientes com AME 5q no Brasil, havia em torno de 620 pacientes em tratamento com nusinersena, considerando todas as idades e tipos de acesso (PCDT, via saúde suplementar, ou via judicial). Além disso, apresenta uma informação de que 467 pacientes com os tipos II e III foram cadastrados após a chamada do Ministério da Saúde para recebimento do tratamento via compartilhamento de risco. Confrontam esse número com os 574 pacientes ainda sem tratamento (identificados pelo levantamento do instituto) em setembro/2020, concluindo que 467 são dos tipos II e III e 107 do tipo I em ventilação invasiva permanente que não obtiveram acesso ao tratamento. Partindo do exposto, considera que o “cenário b” da análise exploratória, construído com base na estimativa de demanda da ouvidoria no relatório de análise crítica, é o mais realista.

“Deve-se, portanto, considerar somente o intervalo realista do cenário “b” de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões de custo acumulado em cinco anos, dependendo da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento.”

Quanto às avaliações por outras agências de ATS, argumenta que nenhuma agência de ATS no mundo que concluiu pela não recomendação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de maneira absoluta aos pacientes tipos II e III. Os países que estabeleceram algum tipo de restrição fazem, normalmente, para maiores de 18 anos ou alguma outra configuração mais abrangente.

No MHT, considerando as tecnologias no horizonte tecnológico e a inexistência de estudos de efetividade comparativa até o momento, sugere que todos os medicamentos aprovados para tratamento da AME 5q sejam incorporados ao SUS e disponibilizados para que paciente, família e médico possam escolher o melhor tratamento. Ainda, considerando a aprovação pela Anvisa de mais duas terapias para tratar a AME 5q no Brasil, o INAME sugere uma negociação com o demandante para redução do valor de venda ao Ministério da Saúde em proporções superiores aos descontos propostos.

Nas suas conclusões, relata, dentre outras coisas, que a afirmação de que pode ter havido uma possível influência de outras intervenções, como cuidados fisioterapêuticos, no desfecho dos pacientes é raso e não possui base científica. Cita o estudo de Mendonça et al. (2020), conduzido no Brasil, afirmando que todos os pacientes que não são tratados com nusinersena seguem mantendo outras intervenções de reabilitação, e que isso, isoladamente, não é capaz de interromper a progressão da doença. Ressalta-se aqui, entretanto, que o mesmo estudo levanta a hipótese de as diferenças na variação média dos escores do HMFSE ao longo do tempo observadas nos pacientes tratados e não tratados poderem ser decorrentes de diferenças no suporte padrão de atendimento, considerando que o grupo tratado

apresentava condições socioeconômicas mais favoráveis em termos de acesso ao medicamento e, portanto, também pode ter tido um melhor tratamento de suporte (MENDONÇA et al., 2020).

Por fim, se posiciona a favor da incorporação do medicamento para pacientes com AME 5q tipos II e III, diante da existência de evidências que demonstram que os pacientes em uso do fármaco ou apresentam melhora na função motora ou apresentam estabilização desta função ou ao menos têm o curso da progressão desacelerado. Se diz favorável a uma possível negociação com a indústria fabricante do medicamento para redução do valor de venda, considerando o novo momento do mercado (de aprovação de mais duas terapias para tratar AME 5q). E menciona o acordo de compartilhamento de risco publicado pela Portaria 1297/2019, e cita que as famílias cadastradas para receber o medicamento ainda não receberam devolutiva deste processo.

- Empresa fabricante da tecnologia solicitada (demandante)

O demandante discordou totalmente da recomendação preliminar de não incorporação, e fez uma contribuição destacando alguns pontos.

O primeiro ponto levou em consideração o caráter progressivo da AME 5q. De acordo com a contribuição, por ser uma doença progressiva, não se esperam ganhos ou estabilização da função motora dos pacientes na história natural, devendo ser considerados ganhos, mesmo que de menor magnitude, e estabilização da doença como benefícios clínicos. Outro ponto foi quanto às evidências de eficácia e efetividade de nusinersena englobarem pacientes com perfil diversificado, incluindo pacientes com todas as idades e tipos, e mostrarem não apenas estabilização, mas também ganhos em escalas motoras. No entanto, reconhece que as evidências sugerem que a população mais jovem, com menos tempo de doença e provável menor comprometimento da função motora, é a que apresenta maior resposta ao tratamento com nusinersena.

Também contesta a não inclusão dos relatos do estudo SHINE no relatório preliminar, no entanto, não foram encontrados, até o momento de condução da busca da literatura, estudos completos publicados do SHINE, apenas resumos de congresso. Da mesma forma que o restante das evidências, sugerem melhor resposta nos pacientes que iniciaram o tratamento mais cedo. Quanto aos resultados de qualidade de vida, também contestada pelo demandante a não inclusão do estudo, este teve a mesma motivação anterior - apresentada em um resumo. Em relação ao perfil de segurança, afirma que os estudos de mundo real publicados até o momento corroboram os principais eventos adversos relatados inicialmente, não sendo relacionados ao medicamento.

Ademais, o demandante também teceu discussões acerca das seções de estudos econômicos do relatório preliminar. Na avaliação econômica, reconhece as limitações, justificando pela indisponibilidade de alguns dados. Afirma que o horizonte temporal assumido levou em consideração as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação

Econômica do Ministério da Saúde e aplica taxa de desconto de 5% nos desfechos e custos que, de acordo com o demandante, também minimizam o impacto das incertezas geradas devido à ausência de evidências a longo prazo. Reconhece-se que há essa recomendação, mas entende-se que problema não está em projetar a expectativa de vida, mas em não haver evidências em tempo suficiente para que o resultado da análise contribua para a tomada de decisão, já que a extrapolação é feita com base em um estudo com 15 meses de duração. Além disso, a aplicação do desconto não se aplica com fins de redução do impacto de incertezas, mas para viabilizar a comparação direta entre custos e desfechos em tempos diferentes do estudado, já que o custo pode ser imediato enquanto o desfecho será observado tardiamente.⁷¹

Também relata que a não separação entre os tipos de AME 5q de início tardio decorre da indisponibilidade de dados de entrada dos modelos que dependeriam de um número maior de premissas, o que acrescentaria incertezas adicionais ao modelo.

O demandante afirma que, durante a plenária, *“o representante do CCATES mencionou que houve distribuições diferentes das coortes entre os estados de saúde na linha de base de cada braço do estudo. No entanto, os gráficos apresentados na reunião comparavam os braços controle e nusinersena a partir do terceiro mês do modelo, e não do início (Ciclo 0)”*. A afirmação de que havia distribuições diferentes das coortes na linha de base baseou-se nas tabelas dos estudos de linha de base de cada um dos braços. Os gráficos foram utilizados apenas para ilustrar a afirmativa.

Reitera que o uso de análises de custo-efetividade de drogas órfãs e doenças raras não é um consenso e que não existem diretrizes específicas para a análise de cobertura de drogas órfãs.

Na avaliação de impacto orçamentário (AIO), afirma que a penetração inicial do tratamento de pacientes prevalentes foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo sistema, estimada em cerca de 200 pacientes no primeiro ano. No entanto, existem, hoje, 467 pacientes registrados, considerados em cenários alternativos na AIO, pelo qual o demandante reitera o compromisso que o Ministério da Saúde deve ter com eles. Também considera a difusão de 100% dessa população irreal, apesar de já ter sido considerada improvável neste relatório. Quanto a considerar ou não a demanda judicial nas contas, afirma que os pacientes que recebem por essa via receberão com a incorporação ou não, não sendo necessário considerar no impacto orçamentário.

Quanto às recomendações de agências de ATS, relata que, apesar das condições impostas pelas agências avaliadas, estas foram feitas antes à publicação dos estudos de mundo real em pacientes adultos.

Na proposta de compartilhamento de risco, o demandante alega que, dada a urgência da demanda e buscando uma implementação rápida, desfechos de fácil aplicação e mensuração, já conhecidos pelos profissionais especialistas na condição podem ser uma saída. A empresa reitera que se coloca como parceira do Ministério da Saúde para garantir um acordo justo, ético, factível e que atenda às necessidades da população brasileira.

13.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 5.679 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação. Dessas, 2.048 discordantes da recomendação preliminar e três concordantes não foram consideradas por não conterem comentários explicitando o motivo (em branco).

Perfil dos participantes

Nas contribuições sobre experiência ou opinião, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 5674 (99,91%) contribuições, das quais 97 (1,71%) foram feitas por pacientes; 1904 (33,53%) foram feitas por familiares, amigos ou cuidadores; 633 (11,14%) foram feitas por profissionais de saúde e 3040 (53,53%) por interessados no tema. Apenas 5 (0,09%) contribuições foram feitas por pessoa jurídica (Tabela 5).

Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	5.674 (99,91)
Paciente	97 (1,71)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1.904 (33,53)
Profissional de saúde	633 (11,14)
Interessado no tema	3.040 (53,53)
Pessoa jurídica	5 (0,09)

Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	4469 (78,76)
Masculino	1205 (21,24)
Cor ou Etnia	
Amarelo	97 (1,71)
Branco	3799 (66,96)
Indígena	8 (0,14)
Pardo	1442 (25,41)
Preto	328 (5,78)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	67 (1,18)
18 a 24 anos	543 (9,57)
25 a 39 anos	3067 (54,06)
40 a 59 anos	1695 (29,87)
60 anos ou mais	302 (5,32)
Regiões brasileiras / País estrangeiro	
Norte	100 (1,76)
Nordeste	997 (17,56)
Sul	1519 (26,75)
Sudeste	2419 (42,59)
Centro-oeste	616 (10,85)
País Estrangeiro	28 (0,49)

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 93 contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas, sendo 91 contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam nos efeitos positivos percebidos com o uso do medicamento, como melhora na função motora e respiratória e a interrupção da progressão da doença. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Após início do tratamento, foi observada além da interrupção da progressão da doença, ganhos motores nos pacientes.”

“O Spinraza possui evidências científicas e clínicas de sua atuação na interrupção da progressão da doença, bem como no ganho/manutenção de funções motoras dos pacientes que fazem uso do medicamento. Isto representa uma mudança fundamental na história natural da doença. A evolução da doença para pacientes dos tipos 2 e 3 é de perda de 0,5 a 3 pontos por ano na escala motora. (vide referencias). Pacientes em uso de nusinersena tem uma evolução clínica diferente de sua história natural, com ganhos motores não esperados para a doença, e nos adultos

temos ainda, além dos benefícios motores, a estabilização do quadro motor. Isto é qualidade de vida e aumento de sobrevida. Tenho pessoalmente pacientes do tipo 2 que hoje podem ficar em pé e caminhar graças ao uso do spinraza. Pacientes do Tipo 3 que votaram a ficar em pé, usar seus braços e com isso conseguir ter seus cuidados de higiene diária depois do início das aplicações do spinraza. Pacientes que não controlavam a cabeça e agora conseguem plena inserção no ambiente escolar. Pacientes que precisavam de suporte ventilatório noturno e cessaram a necessidade após a melhora do seu quadro com o nusinersena. Pacientes que estavam indo para a cadeira de rodas de forma permanente e conseguiram recuperar sua resistência física para continuar a serem deambuladores funcionais. Porém atendo muitos pacientes mais dos tipos 2 e 3 que não fazem uso deste medicamento. O QUE SE OBSERVA NA PRÁTICA CLÍNICA ESTÁ DENTRO DO RELATADO PELA LITERATURA. Apesar da evolução mais lenta da doença comparada a evolução de NH dos pacientes tipo 1; há uma piora progressiva destes indivíduos. A cada ano acontece um declínio de suas capacidades funcionais, com piora na independência funcional, inserção social e qualidade de vida. Pacientes que não necessitavam de suporte ventilatório passam a utilizá-lo, há piora do quadro de deformidades, a escoliose atinge graus cirúrgicos, os pacientes passam a necessitar de cuidadores 24 horas para que possam ter o mínimo de qualidade de vida. É equivocada a ideia de que estes pacientes (crianças muitas vezes muito pequenas já diagnosticadas, crianças mais velhas e adultos) tenham menos direitos ao seu desenvolvimento motor e a manutenção de suas vidas. A AME é devastadora pra todos estes indivíduos e também para suas famílias. Tenho por exemplo uma paciente tipo III, 3 anos de idade, que está perdendo a cada dia a capacidade de caminhar sozinha. A questão não é só o fato de que esta paciente será cadeirante. A dependência de equipamentos e terceiros só aumentará com o passar do tempo, o que temem aumenta de forma considerável os custos desta família, sem falar no comprometimento psicológico e emocional desta menina e de seus familiares. Em minha experiência clínica posso afirmar que o spinraza consegue uma boa estabilização do quadro motor destes pacientes; quando na devolve algumas funções recém perdidas como tase. caso supra-citado.” **Observação:** O PROFISSIONAL NÃO ANEXO A REFERÊNCIA.

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se a forma de administração do medicamento, a necessidade da manutenção das doses administradas e os eventos adversos relacionados ao procedimento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Não tem estudos específicos e suficientes e precisa de manutenção contínua, pra obter um resultado significativo.”

“O procedimento em si ser invasivo e desconfortável para o paciente.”

“Em todo o tempo que trabalho com pacientes que fazem uso deste medicamento , os únicos efeitos negativos que observei foram os mesmos relatados na literatura : dores de cabeça e enjoos leves logo após as aplicações.”

Experiência como paciente

Foram recebidas 25 contribuições sobre experiências do paciente com as tecnologias avaliadas, sendo 23 contrárias à recomendação inicial da Conitec. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam na melhora na função motora e da qualidade de vida. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Maior força no braços, autonomia p virar na cama na hora de dormir, mais disposição.”

“Fiquei com mais equilíbrio de pescoço e tronco, sinto menos fadiga nos membros superiores e consigo abrir mais a boca.”

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se os eventos decorrentes da forma de administração do medicamento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Não tive efeito negativos, só a aplicação que é dolorosa.”

Experiência como cuidador responsável

Foram recebidas 212 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, sendo 204 contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam nos efeitos positivos percebidos com o uso do medicamento, como melhora na função motora e respiratória e estabilização da doença. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Melhora motora global, melhora respiratória, melhora na deglutição, na fala. E o mais importante: interrompe a evolução da doença. Isso já é fundamental pra qualidade de vida do paciente.”

“Depois que ele começou a fazer o uso do Spinraza meu filho não perdeu mais nenhum movimento motor, e adquiriu mais força, notável o aumento dos músculos, e ele tem um crescimento normal, consegue comer comida sólida, que antes não conseguia com facilidade, tinha uma leve dificuldade para respirar durante o sono e hoje dorme normalmente, movimentos

das pernas que antes era mínimo hoje ele tem controle , adquirindo firmeza e sustenta as pernas no ar.”

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se novamente os eventos decorrentes da forma de administração do medicamento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Se o medicamento não tiver uma aplicação correta pode acarretar durante algumas horas / dias uma dor sobre o local da aplicação.”

Experiência com outras tecnologias

Ao todo, foram recebidas 89 contribuições relatando experiência com outras tecnologias, entretanto, 37 contribuições foram desconsideradas por não conterem informação (em branco) ou descreverem experiências com a tecnologia avaliada neste relatório (nusinersena). Das 51 restantes, 26 contribuições foram de profissionais de saúde, 11 de pacientes, e 15 de cuidador ou responsável.

Dentre as tecnologias mencionadas estão intervenções não medicamentosas como fisioterapia, hidroterapia, quiropraxia, plasmaférese, fonoaudiologia e terapia ocupacional, e os principais efeitos positivos relatados podem ser representados pelos comentários a seguir:

Fisioterapia e hidroterapia:

“Percebo que consigo ter um pouco mais de força com os exercícios. Não tem nenhum efeito negativo”

Tratamento de fisioterapia aquática:

“Eficaz na manutenção da força muscular e retardamento das atrofias. Não observei efeitos negativos.”

Fisioterapia motora 3x na semana e fisioterapia respiratória 2x na semana. Bipap para o cansaço físico:

“A fisioterapia está mantendo meu filho vivo, e com alguns movimentos, mas não é o bastante. A fisioterapia sem o spinraza não interrompe a doença e também não impede a progressão, meu filho andou e não anda mais, tocava a cadeira de rodas e não toca mais, escrevia e não escreve mais, lavava a cabeça sozinho e agora não tem força para fazer mais coisas simples

do dia a dia. Estes adolescentes, jovens e adultos merecem u.a chance de viver com qualidade, pq já se esforçam basta te para sobreviver.”

Algumas contribuições também relataram experiências com os medicamentos zolgensma e risdiplam, relatando efeitos positivos observados pela melhora da função motora e respiratória, e efeitos negativos relacionados ao alto custo dos medicamentos e eventos adversos como náuseas, vômitos e alterações hepáticas.

Zolgensma: “Um bebê que teve diagnóstico precoce de AME, teve a oportunidade de receber a medicação ZOLGENSMA e teve todos os seu marcos de crescimento e desenvolvimento dentro dos padrões de um bebê NORMAL. O único ponto negativo é o custo do medicamento que é praticamente inacessível.”

Zolgensma e Risdiplam: “Melhora da pontuação em escala e ventilação. Zolgensma nausea e vomito e aumento das enzimas hepaticas inicialmente. Com melhora posterior.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 5.679 contribuições, foram recebidos 3.628 comentários com opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 3.502 (98,1%) contrárias. Ao avaliar o teor das 126 contribuições que concordaram ou não concordaram nem discordaram, é possível perceber que destas, na verdade, 100 eram favoráveis à incorporação do nusinersena para os pacientes com AME 5q tipos II e III, ou seja, discordavam da recomendação preliminar.

Os comentários argumentaram sobre a importância da tecnologia e a gravidade da condição, ressaltando a possibilidade de melhora na qualidade de vida do paciente, e podem ser representadas pela seguinte contribuição:

“A vida do paciente com AME depende da utilização deste medicamento. Sem ele, não há como viver, pois a qualidade de vida do paciente está intrinsecamente ligada ao uso do medicamento, que infelizmente, no Brasil, é caríssimo e necessita com urgência ser liberado pelo SUS.”

Algumas opiniões que discordaram da recomendação preliminar da Conitec argumentaram sobre a necessidade de incorporação da tecnologia para todos os tipos de AME 5q, além do alto custo do medicamento, que inviabiliza a aquisição pelas famílias. Estas contribuições podem ser representadas pelos comentários abaixo:

“Porque ANVISA aprovou este medicamento e está tendo resultado positivo em todos os TIPOS da doença AME e não é justo ter este retrocesso”.

“Um absurdo a não incorporação, haja vista trata-se de um medicamento que já está aprovado pela Anvisa.”

“Trata-se de medicamento de custo muito alto impedindo a grande maioria das famílias com membros portadores da AME de terem acesso à medicação, imprescindível para que estes tenham qualidade de vida.”

Por fim, grande parte das contribuições que discordaram da recomendação preliminar da Conitec argumentaram sobre o direito de todos os cidadãos brasileiros à saúde, e que esta deveria ser garantida pelo Estado por meio do financiamento de todas as opções terapêuticas existentes, em especial para os pacientes diagnosticados com AME 5q. O comentário abaixo representa tais contribuições.

“Todo tratamento é dever do estado promover a saúde do cidadão. Com maior ênfase nos casos graves de doenças degenerativas.”

“Uma medicação de tamanha importância e praticamente inacessível às famílias deve ser de responsabilidade do governo a oferta, visto que segundo a constituição federal no Art. 196 consta que: A saúde é direito de todos e DEVER do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Sendo assim não é um favor que o Estado faz à esses pacientes, isso não é nada mais que sua função”.

“Vcs estão violando a constituição. Federal aonde diz que todo ser humano tem direito a vida”.

As contribuições que concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC se embasaram no fato de que, apesar do discreto e incerto benefício obtido pelo medicamento para os pacientes com AME 5q tipos II e III, a tecnologia não é capaz de alterar o curso da doença e sua relação de custo-efetividade é insustentável sob os preceitos do SUS:

“A análise feita pelo CONITEC se baseia em estudos científicos e pesquisas. Se o medicamento, que tem um custo elevadíssimo, não traz ao paciente benefício que justifique a sua administração, é óbvio que não deve ser incorporado para esse tratamento, até porque, vai dar ao paciente e seus familiares uma esperança que jamais será alcançada, ou seja, uma ilusão de que vai ser curado, quando na realidade não o será.”

“Todos trabalhos de revisão só mostraram ganho clínico de pequena monta para os pacientes com AME tipo I. O laboratório BIOGEN colocou na bula registrada na ANVISA para tratar

todos os tipos de AME sem haver nenhum trabalho que demonstre ganho clínico a esses pacientes, O laboratório tem um esquema puramente comercial, estimulando familiares dos pacientes ao ingresso judicial para cobertura do medicamento.”

“Estou de acordo com a recomendação apresentada, onde foi demonstrado que não há evidências científicas para sua utilização nos casos do tipo II e III, tendo sua indicação evidenciada para os casos de AME tipo I.”

13.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a maior parte dos membros concordou sobre haver benefício do tratamento, mas de ainda permanecem incertezas acerca da magnitude e sustentabilidade deste benefício a longo prazo. Também foi ressaltado a existência alternativas terapêuticas no horizonte tecnológico. Dessa forma, o plenário da Conitec, por maioria simples dos votos, entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por maioria simples dos votos, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipos II e III (início tardio). Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 590/2021.

15. AUDIÊNCIA PÚBLICA

15.1. Introdução/Contextualização

Trata-se de relatório da Audiência Pública nº 1/2021, realizada no dia 19 de março de 2021, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade da audiência pública foi ouvir a sociedade sobre a proposta de incorporação do nusinersena para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q dos tipos 2 e 3 e receber contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão, após a demanda de diversos segmentos da sociedade. O presente relatório apresenta a compilação das contribuições abordadas na audiência, no intuito de identificar e dar transparência aos seus aspectos mais relevantes.

15.2. Contribuições

A Audiência Pública contou com a apresentação de 17 participantes, assim distribuídos: 3 representações de indústrias farmacêuticas, 5 representações de pacientes, 4 representações de profissionais da saúde, 1 representação de metodologista, 1 representação de gestores do SUS e 3 representações de pesquisadores. Cerca de 300 pessoas acompanharam a programação ao vivo. A programação da audiência foi divulgada ao público no *site* (Anexo C).

A seguir, são destacados os principais pontos das contribuições recebidas (Quadro 23). A audiência teve início com abertura e contextualização do assunto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) Hélio Angotti Neto e pela Presidente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec/SCTIE/MS) Vânia Canuto. Em sequência, pessoas de diversos segmentos da sociedade e previamente inscritas foram convidadas para apresentar suas contribuições. Representantes de indústrias farmacêuticas tiveram 10 minutos para expor seus pontos de vista, com relação às tecnologias em saúde disponíveis para tratamento da AME. Os demais participantes tiveram 3 minutos para expor seus pontos de vista. A gravação da audiência pública está disponível no endereço eletrônico <https://www.youtube.com/watch?v=ajNg560YwQs&t=5423s>.

Quadro 23. Síntese das contribuições da audiência pública.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
ABERTURA	
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)	O presidente da sessão, secretário Sr. Hélio Angotti Neto, agradeceu a presença de todos. Reforçou que a decisão tem caráter técnico, mas que ouvir a sociedade para colher mais informações, de forma a obter elementos técnicos e vivenciais dos pacientes, pode auxiliar no maior entendimento da situação. Relatou também que foram recebidas muitas solicitações e iniciou explicando a ordem de funcionamento da audiência.
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)	A presidente da Conitec, Sra. Vânia Canuto, apresentou uma contextualização do processo de avaliação da tecnologia e sobre o posicionamento do plenário da Conitec, explicitados previamente neste relatório.
REPRESENTAÇÕES DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS	
Biogen	A empresa Biogen, fabricante do medicamento nusinersena, foi representada por sua diretora médica no Brasil, Tatiana Castello Branco. A Sra. Tatiana considera a incorporação prévia de nusinersena para AME 5q tipo 1 um marco para esses pacientes, mas defende a relevância e urgência em tratar também os pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 com o nusinersena. Reforçou que a AME é uma doença progressiva, degenerativa e incapacitante, e que, se não for tratada, leva a uma série de perdas de habilidades motoras - que são cumulativas e irreversíveis -, reduzindo a independência do paciente de realizar atividades corriqueiras. Relatou que o quadro clínico da AME é complexo, com a necessidade de cuidados multidisciplinares que podem impactar nas famílias/cuidadores e no sistema de saúde. Afirmou também que existem custos indiretos que devem ser levados em conta, por impactarem na renda familiar. Além dos custos sociais, relatou que os pacientes e suas famílias, inseridos em um ecossistema de seguridade social, fazem com que serviços de saúde sejam utilizados com a progressão da doença; principalmente devido ao elevado número de hospitalizações de alta complexidade e de longa duração. Pelo exposto, e pelo seu impacto, finalizou reforçando a importância do paciente no centro da tomada de decisão e que esperam encontrar uma solução sustentável, ágil e justa, por esta ainda permanecer uma necessidade médica não atendida. Disse que já existem mais de 11 mil pacientes tratados e 21 países com reembolso sem restrições e que, em nome da empresa, espera que o Brasil possa fazer parte deste grupo.
Roche	A empresa Roche, representada pelo diretor de acesso e médico Sr. Lênio Alvarenga e pela gerente de Ciência Humanizada Sra. Ana Carolina de Almeida, participou da audiência para falar do medicamento risdiplam para o tratamento dos pacientes com AME. Relataram que o medicamento já está aprovado em

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
	sete países, inclusive no Brasil. A Sra. Ana Carolina detalhou um pouco mais sobre o risdiplam, relatando ser um medicamento oral, que preserva e potencializa a capacidade motora dos pacientes em uma população de AME tipos 2 e 3, incluindo crianças, adolescentes e adultos. Relata que o risdiplam atua no gene SMN2, fazendo com que seja produzida uma maior quantidade da proteína SMN funcional e, assim, alterando o curso clínico da doença. A dose para pacientes abaixo de 20 kg leva em consideração o peso e a idade; mas em pacientes a partir de 20 kg e dois anos de idade tomam uma dose fixa de 5 mg por dia. Apresentou também estudos conduzidos para o desenvolvimento clínico do risdiplam, que incluiu desde pacientes pré-sintomáticos, até pacientes com 60 anos de idade, que já fizeram uso de alguma terapia modificadora da doença antes de receber o risdiplam, incluindo pacientes com AME tipos 2 e 3 - objeto da audiência. O SUNFISH, considerado pela Sra. Ana Carolina como o mais amplo estudo realizado em AME até o momento, incluiu 180 pacientes de dois a 25 anos de idade e com diferentes níveis de comprometimento da doença. Foi avaliada a mudança na escala MFM (para avaliar a função motora em pacientes com doenças neuromusculares) em relação à linha de base, e relatou uma evolução melhor nos pacientes tratados com risdiplam quando comparados aos tratados com placebo. Esclareceu também que o ganho de pontos não é meramente técnico, mas que tem impacto real na função motora do paciente. Reforçou que a estabilização ou a melhora clínica são objetivos do tratamento, tendo sido observado mais pacientes em uso do risdiplam alcançando-os. Disse que não foi observada descontinuação do estudo por eventos adversos, e afirmou terem sido relacionados à própria doença de base - sendo bem tolerado pela população. Além do registro pela Anvisa, a Sra. Ana Carolina afirmou que o preço do risdiplam também já foi aprovado pela CMED. Assim, finalizou dizendo que a Roche está pronta para colaborar com todos os agentes do ecossistema para que médicos e pacientes tenham a possibilidade de escolher o melhor tratamento para cada caso.
Novartis	O Sr. Omar Akl, diretor executivo da Unidade de Negócios de Terapia Gênica da Novartis, representou a posição da empresa na pauta. O Sr. Omar afirma que a empresa, com iniciativas atuais e as inovações, incluindo a terapia gênica para AME 5q, está preparada para continuar demonstrando compromisso com a sustentabilidade do país; principalmente com a incorporação da terapia gênica no SUS, e com valores compatíveis com a realidade socioeconômica do Brasil. Reforçou também que, no ponto de vista da Novartis, quanto mais opções terapêuticas disponíveis aos médicos especialistas, mais condições haverá para uma tomada de decisão que favoreça os pacientes com AME de todos os tipos. Relatou que a terapia gênica da Novartis já tem registro no Brasil desde agosto de 2020, e é uma opção terapêutica para vários tipos de AME 5q até os dois anos de idade. Ainda, de acordo com o Sr. Omar, a terapia gênica indica alto potencial de transformação do curso da doença, usada em dose única. Na ocasião, reforçou a inovação da tecnologia e o marco regulatório RDC 338/2020 da Anvisa para terapias avançadas, embora a precificação da terapia gênica ainda esteja pendente. O Sr. Omar também disse que, uma vez estabelecida uma referência que reflita o valor da terapia para os pacientes com AME, a Novartis deixa registrado o seu compromisso de pactuar condições comerciais diferenciadas e condizentes com a realidade socioeconômica do país. Encerra dizendo que a Novartis ressalta a importância da incorporação de variadas alternativas de tratamento para os pacientes com AME 5q dos vários tipos e reforça a intenção da Novartis em ser mais uma dessas opções.
REPRESENTAÇÃO DE PACIENTES	
Instituto Viva Iris	A Sra. Aline Giuliani, mãe da paciente Iris (portadora de AME tipo 2), presidente do Instituto Viva Iris e membro do Universo Coletivo AME participou da audiência relatando sua experiência e de sua filha com a doença. Relatou as dificuldades de assistência e suporte que enfrentou ao diagnóstico, afirmando que até hoje essas dificuldades persistem. A Sra. Aline defende a eficácia de nusinersena e afirma que as experiências de melhora dos pacientes devem ser consideradas na tomada de decisão, e que as melhoras observadas nas escalas de função motora não devem ser menosprezadas. Argumenta, ainda, que o nusinersena é fornecido de forma ampla em outros países, o que atesta sua segurança e eficácia. Encerra sua fala exigindo o fornecimento de nusinersena a todos os pacientes, independentemente do tipo de AME e da idade.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
Associação de Amigos da Atrofia Muscular Espinhal (AAME)	A AAME foi representada por sua embaixadora e ativista mirim, Srta. Laissa Teixeira, que relatou sua trajetória de descoberta, manejo e tratamento da AME tipo 3. Diagnosticada com AME aos oito anos de idade (em 2015), perdeu a capacidade de andar logo após o diagnóstico da doença, iniciou o uso de BIPAP em decorrência de piora da função respiratória e em 2018 iniciou o tratamento com nusinersena. Relata que, após iniciar o tratamento com nusinersena, recuperou a capacidade de sustentar o tronco, levantar e sustentar os braços e, atualmente, pode se locomover sozinha na cadeira de rodas, ter controle dos membros superiores e tronco e ficar em pé com apoio. Atribui a melhora ao uso de nusinersena e, por isso, solicita a incorporação do medicamento ao rol de procedimentos do SUS.
Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal (ABRAME)	A Sra. Fátima Braga, na posição de presidente da ABRAME, representou a associação solicitando a incorporação de nusinersena para a AME tipos 2 e 3. Pontua que 21 países fornecem nusinersena de forma integral, sem restrições, e que 11 mil pacientes utilizam o medicamento no mundo. Ressalta os benefícios clínicos do uso de nusinersena em pacientes com AME de início tardio e, portanto, defende sua incorporação no SUS.
Associação dos Familiares e Amigos dos Portadores de Doenças Neuromusculares (DONEM)	A DONEM foi representada por sua diretora, Sra. Suhellen Silva, mãe de duas crianças com AME e ativista na causa. Suhellen inicia sua fala citando outras decisões da Conitec, que foram favoráveis à incorporação de medicamentos que interrompem a progressão da doença, citando os medicamentos incorporados para Gaucher e mucopolissacaridose. Em seguida, pontua que internacionalmente as agências de ATS recomendam o uso de nusinersena para a AME tipos 2 e 3, e assim finaliza sua participação.
Paciente portadora AME tipo 2	A Srta. Renally Vidal da Silva, 25 anos, portadora de AME tipo 2, relatou na audiência pública sua trajetória de diagnóstico e manejo da doença. Diagnosticada aos seis meses de vida, possui um irmão de 19 anos com o mesmo diagnóstico. Utiliza nusinersena há um ano, e relatou que no início do tratamento apresentava independência praticamente apenas para se alimentar. Hoje, pode beber água sem espessante, não tem mais pneumonia e afirma que o nusinersena promoveu qualidade de vida. Por fim, defende a incorporação do medicamento no SUS para as AME tipos 2 e 3 como um direito constitucional dos pacientes.
REPRESENTAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE	
Neurologista	O Sr. Edmar Zanotelli, professor do departamento de neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, relatou sua experiência clínica no tratamento da AME com nusinersena. O Sr. Edmar começa sua fala reconhecendo a relevância da incorporação do nusinersena para a AME tipo 1, e ressalta que a incorporação para os demais tipos de AME seria um ganho consideravelmente maior para a sociedade. O médico pontua que, em sua experiência, tem observado o impacto da AME tipos 2 e 3 na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, em decorrência do comprometimento progressivo de funções motoras importantes. O Sr. Edmar ressalta, ainda, que apenas os pacientes em uso de nusinersena apresentam estabilização ou melhora da doença (com ou sem tratamento de suporte), sendo que os pacientes submetidos exclusivamente aos tratamentos de suporte invariavelmente sofrem progressão da doença. Por fim, o médico finaliza sua fala ressaltando que os pacientes com AME tipos 2 e 3 apresentam alta inserção social e, portanto, o tratamento com nusinersena seria de grande relevância para a qualidade de vida e para a autonomia desses indivíduos e de suas famílias.
Fisioterapeuta	A Sra. Luana Souto Barros, membro do Comitê Científico da AAME, inicia sua participação apresentando a manifestação clínica da AME. Relata que a estabilização da doença promovida por nusinersena é um ganho decorrente exclusivamente do tratamento medicamentoso; uma vez que na história natural da AME seja prevista progressão contínua da doença. Afirma que o tipo de AME não deveria definir a indicação do tratamento com nusinersena, e sim a indicação clínica de cada paciente. Por fim, reitera que o ganho de pontos na escala motora é uma avaliação técnica do ganho real na vida dos pacientes, que é a melhora da função motora, qualidade de vida e independência funcional.
Bióloga geneticista	A Sra. Vanessa Romanelli, com estudos realizados no Centro de Pesquisas sobre Genoma Humano e Células-tronco da USP, portadora de AME tipo 3, inicia sua fala defendendo a validade dos métodos científicos e desfechos utilizados nos estudos de nusinersena (estudos sem comparador no contexto de doenças raras). Ressalta que os pacientes com AME tipos 2 e 3 podem apresentar uma longa sobrevida, entretanto, sem o tratamento medicamentoso, com baixa qualidade de vida. Pontua, ainda, que a evolução

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
	da doença e da incapacidade dos indivíduos portadores de AME incorre em gastos do governo com pensões e aposentadoria por invalidez. Por fim, afirma que o nusinersena é capaz de manter ou recuperar a independência dos indivíduos com AME e, portanto, sua incorporação para os tipos 2 e 3 é necessária.
Neuropediatra	A Sra. Vanessa Van Der Linden, neuropediatra e trabalha com AME desde 2001. Disse ser muito gratificante ver um cenário atual em que se observa uma medicação capaz de mudar a história natural da doença. Relatou a sua experiência, trabalhando no RAROS - um centro de referência para doenças raras, incluindo a AME. Atende cerca de 70 pacientes, sendo 42 com AME tipos 2 e 3. Desses 42, 29 pacientes conseguiram o tratamento, alcançando ou estabilização, ou ganhos. Afirma que a perda funcional nesses pacientes impacta bastante na qualidade de vida. Lamentou que a decisão de quem usa esteja sendo por via judicial; “só tendo acesso ao medicamento aqueles pacientes que conseguem correr atrás e entrar com um processo, ao passo que outro paciente - com uma condição semelhante, não consegue acessar a medicação”. Finalizou dizendo que, diante da possibilidade de perda de qualidade de vida e independência dos pacientes, é angustiante ter um tratamento, e o paciente não poder fazê-lo.
REPRESENTAÇÃO DE METODOLOGISTA	
Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CATES/UFMG)	O Sr. Augusto Guerra, coordenador do CCATES, inicia sua fala recapitulando a classificação da AME nos tipos início e tardio, ressaltando a variabilidade nos sintomas observados em cada tipo de AME, e destacando a incorporação de nusinersena no SUS para o tratamento da AME tipo 1, o tipo mais grave da doença. O Sr. Augusto pontua que a incorporação do medicamento no SUS prevê uma avaliação de desempenho da tecnologia após três anos de uso no sistema de saúde. Na sequência, abordou as manifestações clínicas das AME tipos 2 e 3, o impacto da condição na qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença e o manejo clínico da AME, que requer, além de tratamento medicamentoso, terapias de suporte. Com relação à avaliação da eficácia de nusinersena para a AME de início tardio, o Sr. Augusto reconhece a relevância dos ganhos motores, mas contrapõe que a existência de diversas ferramentas para mensurar essa evolução (mais de 14) acaba imputando incertezas adicionais sobre a magnitude dos efeitos terapêuticos mensurados nos estudos. Em seguida, o Sr. Augusto resalta a relevância do estudo do Sr. Zanotelli para elucidar o benefício clínico de nusinersena para a AME tipo 2, o que não é tão claro para pacientes com AME tipo 3 no mesmo estudo. O metodologista aborda os aspectos econômicos e internacionais relacionados à incorporação do nusinersena; bem como a importância de realização de um estudo observacional prospectivo nacional, que possa elucidar eventuais lacunas que ainda existam sobre o tratamento com nusinersena. Finaliza sua participação incentivando a possibilidade de cooperação técnico-científica entre o Ministério da Saúde e as universidades, a fim de fomentar a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias.
REPRESENTAÇÃO DE GESTOR DO SUS	
Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES/SP)	A Sra. Carmela Grindler, coordenadora Estadual do Projeto de Implantação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara, também representando a SES/SP, iniciou dizendo trazer para a audiência o olhar da gestão, de uma grande secretaria de estado. Afirmou que, dos 467 pacientes credenciados pela ouvidoria, 211 são do estado de São Paulo, dentre os quais 95% estão dentro dos centros especializados de referência para AME. Associa isso a um aumento na judicialização no estado de São Paulo. Alegou que um ano após a publicação da portaria, que antes era vista como uma possibilidade do país de atuar em novos modelos, vem gerando ansiedade e medo nos pacientes. Relatou que existem trabalhos que mostram a diminuição de internação e tempo de permanência hospitalar, além do uso e tempo de permanência em leitos de UTI. Reforça que esses achados fornecem grandes incentivos para desenvolver programas de assistência à pessoa com deficiência - fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, dentre outros. Para finalizar, afirmou que a comunidade AME acredita nesse tratamento, por ser uma doença de velocidade rápida e devastadora. Que existe condição sim de fazer acompanhamento periódico dos pacientes, de modo a produzir as informações que são pertinentes e dentro da realidade do Brasil.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
REPRESENTAÇÃO DE PESQUISADORES	
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)	A Sra. Alexandra Prufer Araújo, professora da UFRJ, inicia sua apresentação com o dado de que, atualmente, existem 77 projetos de pesquisa sobre a AME registrados na Plataforma Brasil, o que tem aumentado a compreensão da doença no país e a formação de profissionais especializados no tratamento dessa condição. Reforça que as intervenções não medicamentosas não conseguem interromper a progressão da doença, ao passo que o tratamento com nusinersena é capaz de estabilizar a evolução da AME. Aborda a importância da independência funcional para os indivíduos portadores da doença, seus familiares e para a sociedade. Por fim, pontua que a AME é uma doença única, e que seu tratamento deve contar com todo o arsenal terapêutico, medicamentoso ou não, disponível no SUS.
Universidade de São Paulo (USP)	O Sr. Rodrigo Mendonça, neurologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e um dos pesquisadores envolvidos no estudo brasileiro sobre o uso de nusinersena em AME 5q tipos 2 e 3, participou da audiência pública relatando sua experiência no tratamento desses pacientes. O estudo em questão, que incluiu 80 pacientes com AME tipos 2 e 3, dos quais 43 foram tratados com nusinersena e 37 receberam apenas o tratamento de suporte. O Sr. Rodrigo relata que o grupo tratado com nusinersena apresentou melhora da função motora (ganho de 1,6 pontos na escala HFMSE), ao passo que os pacientes que não receberam o medicamento apresentaram piora da função motora (redução de 3,9 pontos na escala HFMSE). O médico ressalta, ainda, que os ganhos na escala de avaliação motora não são apenas um resultado técnico, e sim ganho de qualidade de vida, funcionalidade e independência. Adicionalmente, relatou que, durante a pandemia (de 2020 a 2021), os pacientes tiveram os cuidados de suporte e reabilitação comprometidos, e mesmo assim foi observado que o grupo tratado com nusinersena manteve a melhora, enquanto o grupo não tratado manteve a progressão da doença. Por fim, o neurologista relata que no estudo conduzido, a taxa de hospitalização entre os pacientes não tratados foi cinco vezes maior do que a taxa de hospitalização dos pacientes submetidos ao tratamento com nusinersena.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)	O Sr. Marcondes França, professor do Departamento de Neurologia da UNICAMP, iniciou a fala dizendo trazer uma visão adicional ao tema. Alegou que profissionais que lidam com doenças neuromusculares têm uma limitação terapêutica grande, sendo observadas mudanças importantes nos últimos anos com as novas terapias que surgiram. Disse que hoje já estão claros na literatura o benefício e a segurança do nusinersena, que vai além da AME tipo 1. Também afirmou que, sendo um pesquisador e especialista no tratamento desses pacientes, traz a questão do contingente de pacientes que ficaram nessa demanda reprimida a partir da proposta do estudo. Complementou que tem a oportunidade de ver pacientes em um hospital universitário e em um contexto privado de convênios que cobrem o uso do nusinersena. Relatou a diferença que observa nos dois cenários, citando pacientes que tiveram importantes perdas em decorrência de não ter acesso ao tratamento.

15.3. Evidências científicas enviadas em virtude da audiência pública

Acsadi et al. (2021) – EMBRACE

O estudo conduzido por Acsadi e colaboradores (2021) não foi recuperado nas buscas realizadas no relatório de demanda de incorporação apreciado pela Conitec, por ter data de publicação posterior à realização da revisão complementar da literatura. O Estudo EMBRACE encontra-se disponível no sítio: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27187>. O EMBRACE foi projetado como um estudo de fase 2 de tratamento com nusinersena de bebês sintomáticos e crianças com SMA que não atendiam às características de elegibilidade desses ensaios primários, principalmente quanto ao número de cópias do gene SMN2 e idade mediana da 1ª dose do medicamento 16,7 meses (7,3 a 48,6).

Consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por procedimento simulado, de 14 meses de tratamento intratecal com nusinersena em crianças com AME 5q geneticamente confirmada. Ao todo 21 pacientes foram incluídos, 14 no grupo nusinersena e 7 no grupo controle. Foram incluídos bebês e crianças com AME que foram excluídos dos estudos pivotais ENDEAR e CHERISH: (1) três cópias do gene SMN2 com início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME aos 6 meses de idade ou menos; (2) duas cópias do gene SMN2 com início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME aos 6 meses de idade ou menos, mas maior que 7 meses de idade na triagem; e (3) duas ou três cópias do gene SMN2 e início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME com mais de 6 meses de idade, mas 18 meses de idade ou menos na triagem. Os pacientes foram randomizados, em proporção de 2:1, para receber ou nusinersena ou o procedimento simulado na parte 1 do estudo. Na segunda parte, os pacientes alocados para receber procedimento simulado na parte 1, passaram a receber nusinersena após a demonstração de benefício na função motora pelo estudo ENDEAR.

Na parte 1, 14 pacientes receberam nusinersena e sete receberam o procedimento simulado. Quando foi removido o cegamento e encerrada a parte 1, seis participantes (todos no grupo nusinersena) completaram a avaliação de acompanhamento final do dia 422. Os participantes do grupo de procedimento simulado foram solicitados a retornar o mais rápido possível; as visitas individuais de final do estudo para a parte 1 foram concluídas e o tratamento com nusinersena aberto foi iniciado na parte 2. Um indivíduo com AME de início precoce atribuído ao grupo de procedimento simulado morreu no dia 289. No total, 20 participantes (todos os 14 randomizados para nusinersena e 6 randomizados para o procedimento simulado) foram inscritos na parte 2. A idade mediana da primeira dose, sexo, etnia e número de cópias SMN2 variaram entre os grupos, em consequência do pequeno tamanho da amostra. Todos os participantes não conseguiam ficar de pé ou andar no início do estudo.

O número mediano de doses de nusinersena administradas foi de 10 (intervalo 8-12). Os participantes randomizados para o grupo nusinersena na parte 1 do estudo receberam de 10 a 12 doses no total, e aqueles randomizados para procedimento simulado que concluíram ambas as partes do estudo receberam oito doses. Para o grupo inicialmente randomizado para nusinersena, o tempo total mediano (partes 1 e 2 combinadas) no estudo foi de 995 (IQR 890-1.010) dias. Para aqueles randomizados para o procedimento simulado, o tempo mediano na parte 1 foi de 302 (IQR 230-366) dias, seguido por tratamento com nusinersena na parte 2 por 656 (IQR 653-659) dias.

Quanto à segurança e tolerabilidade, não houve eventos adversos considerados pelos investigadores como relacionados ao tratamento do estudo e nenhuma descontinuação devido a eventos adversos relacionados ao nusinersena. Os eventos adversos (EA) mais comuns foram consistentes com condições associadas à infância em geral e à AME (febre, tosse, pneumonia, infecção do trato respiratório superior). O EA mais comum ocorrendo dentro de 72 horas após a punção lombar foi vômito (29% dos participantes tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 vs 14% dos

participantes na parte 1 que foram tratados com procedimento simulado; e não foi observado em nenhum dos participantes que receberam inicialmente o procedimento sham que receberam nusinersena na parte 2).

Em relação à eficácia, no grupo inicialmente randomizado para nusinersena, 21% dos participantes estavam em ventilação no início do estudo, em comparação com 57% randomizados para procedimento simulado. A média geral de tempo percentual no estudo com suporte ventilatório (incluindo pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas, intubação, traqueostomia e tubo endotraqueal) foi menor nos participantes tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 (11,3%) do que naqueles no grupo de procedimento simulado na parte 1 (29,8%) ou quem iniciou o nusinersena na parte 2 após a atribuição inicial ao grupo controle (28,6%). No entanto, a porcentagem geral de tempo no ventilador no grupo nusinersena também foi menor no início do estudo. Nenhum participante necessitou de traqueostomia. A porcentagem média de tempo com suporte ventilatório foi menor para indivíduos com AME de início tardio (média de 0% para aqueles tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 [n = 5]; 11,1% para procedimento simulado na parte 1 [n = 3] ; 8,5% para nusinersena iniciado na parte 2 [n = 3]) em comparação com AME de início precoce (média de 17,6% para aqueles tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 [n = 9]; 43,8% para procedimento simulado na parte 1 [n = 4]; 48,6% para nusinersena iniciado na parte 2 [n = 3]). Dos participantes originalmente randomizados para o procedimento simulado, 29% foram classificados como respondedores ao HINE-2 na última avaliação disponível na parte 1, e 83% foram classificados como respondedores na última avaliação disponível na parte 2, onde receberam o nusinersena. Dos participantes que receberam nusinersena ao longo do estudo, 93% foram classificados como respondedores (última avaliação disponível). No subgrupo com AME de início precoce, nenhum dos participantes randomizados para procedimento simulado na parte 1, 67% que iniciaram nusinersena na parte 2 e 89% tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 foram classificados como respondedores (última avaliação disponível). Entre aqueles com AME de início tardio, 67% participantes tratados com procedimento simulado na parte 1, todos os pacientes que iniciaram o nusinersena na parte 2 e nas partes 1 e 2 foram classificados como respondedores (última avaliação disponível).

Audic et al. (2020)

Um dos documentos anexados, enviados na audiência pública, foi o estudo observacional conduzido por Audic e colaboradores (2020). O estudo foi incluído no dossiê do demandante, mas foi excluído deste relatório por avaliar pacientes com os tipos 1 e 2 juntamente, sem haver estratificação por tipo, apenas por idade. Tal justificativa, de exclusão do estudo, foi apresentada no Quadro 6, na seção “6.2 Avaliação Crítica da demanda”.

Chambers et al. (2020)

Além dos estudos descritos anteriormente, o estudo de Chambers e colaboradores (2020) também foi anexado junto aos documentos da audiência pública como evidência adicional. Trata-se de um estudo transversal que compara a carga da atrofia muscular espinhal sobre aspectos econômicos e de qualidade de vida relacionada à saúde em famílias

cujo algum membro seja portador de AME, antes e depois do uso de nusinersena. Esse estudo, entretanto, não foi incluído no corpo de evidências por não atender aos critérios de elegibilidade definidos durante a condução da revisão sistemática e, por esse motivo, não foi descrito no presente relatório.

Considerações sobre as evidências adicionais enviadas. O estudo EMBRACE constitui-se num estudo de fase 2 de tratamento com nusinersena de bebês sintomáticos e crianças com SMA que não atendiam às características de elegibilidade dos ensaios primários incluídos anteriores, principalmente, quanto ao número de cópias do gene SMN2 e idade mediana da 1ª dose do medicamento (16,7 meses; 7,3 a 48,6). Dos 20 participantes que concluíram o EMBRACE, todos se inscreveram no protocolo SHINE abrangente (NCT02594124), que combina participantes de ensaios clínicos nusinersena anteriores para acompanhamento de longo prazo. Esses resultados foram revisados anteriormente neste relatório. Os resultados do Estudo Embrace focalizam apenas o grupo de pacientes com idades de 7 a 48,6 meses, portanto não apresentando evidências para grupos de faixas etárias superiores.

15.4. Análise de Impacto Orçamentário - proposta comercial do demandante

O demandante apresentou, na oportunidade da audiência pública, uma nova proposta comercial para a incorporação do nusinersena para AME tipos II e III. A proposta prevê uma redução equivalente a 21% frente ao preço de aquisição de nusinersena negociado com o Ministério da Saúde para o ano de 2021 seguindo o PCDT vigente - tipo 1 (preço de R\$ 160.000,00 para a aquisição de 1904 frascos). Esta vincula o desconto sobre o nusinersena a uma aquisição de 2.468 frascos em 2021, resultando no preço médio de R\$ 126.418,00 por frasco. De acordo com o apresentado, o chamado “volume vinculante”, equivalente aos 2.468 frascos, leva em consideração uma estimativa potencial de 771 pacientes com AME 5q tipos 1, 2 e 3, de acordo com o explicitado pelo demandante:

- *“Pacientes de tipo I, de acordo com PCDT vigente (considerando-se 3,2 frascos por paciente por ano);*
- *Pacientes de todos os tipos atualmente tratados pela União, fora do PCDT vigente;*
- *Atendimento inicial gradativo de aproximadamente 75% dos pacientes portadores de AME 5q de Tipo 2 e 3 em 2021, conforme dados reais coletados pelo Serviço de Atendimento deste Ministério (136) e discutidos junto à equipe de coordenação do mesmo.”*

A proposta apresentada se limita apenas ao ano de 2021 e o demandante define uma validade de 30 dias para a formalização do contrato entre as partes. Ademais, condiciona a proposta exclusivamente aos fatores elencados a seguir:

- *“Assume-se que o fornecimento será feito mediante importação direta por este Ministério, usufruindo da imunidade tributária previsto pela Constituição Federal, exonerando-o de todos os tributos incidentes na importação e revenda doméstica, tais quais, mas sem se limitar a Imposto de Importação, Pis/Cofins, IPI e ICMS.*
- *Incorporação ampla para Tipos 2 e 3 de AME 5q, sem restrição de tipo ou idade, conforme bula;*

- *Publicação da incorporação no DOU previamente à assinatura do contrato;*
- *Aquisição de todo o volume do contrato dentro de 2021;*
- *Cronograma de entrega até 31/12/2021, incluindo frascos gratuitos; frascos gratuitos fornecidos apenas após a entrega da totalidade dos frascos pagos.”*

Diante das informações apresentadas no documento, as condições parecem não ser usuais ou típicas para a realização de estudos de estimativas para incorporação de tecnologias do SUS. Além disso, a duração da proposta, exclusiva para o ano 2021 e limitada ao volume vinculante definido, inviabiliza a análise do impacto orçamentário, conforme as Diretrizes para Estudos de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Segundo a proposta do demandante, o custo decorrente da incorporação de nusinersena no ano de 2021 equivaleria a cerca de R\$ 312 milhões. Entretanto, não é possível extrapolar para os anos subsequentes o impacto financeiro da incorporação, tampouco o volume de frascos necessários para atender à população elegível ao tratamento (Quadro 24) uma vez que os dados pertinentes de estimativas de consumo e valores por frasco não foram informados.

Quadro 24. Estimativa de custo anual de aquisição de nusinersena.

	2021	2022	2023	2024	2025
Frascos	2.468	não é possível estimar	não é possível estimar	não é possível estimar	não é possível estimar
Custo	R\$ 311.999.624,00				

Outro aspecto que merece destaque é o condicionamento da proposta à incorporação ampla do nusinersena para a AME tipo 2 e tipo 3, sem restrição de tipo ou idade, conforme a bula do medicamento. As evidências científicas disponíveis na literatura, entretanto, demonstram maior benefício de nusinersena em subgrupos específicos de pacientes - conforme apresentado em detalhes na seção de evidências do presente relatório. Corroborando tais achados, observa-se que as agências canadense (CADTH) e australiana (PBAC) restringiram o uso de nusinersena para pacientes até 12 e 18 anos de idade, respectivamente. O CADTH ainda exclui de sua recomendação pacientes que requerem ventilação permanente invasiva. A agência escocesa (SMC) recomendou o uso de nusinersena por um período de três anos, até que novas evidências sejam geradas, visando a redução das incertezas acerca dos benefícios do tratamento.

No mais, atender à condição de incorporação ampla de nusinersena, conforme a bula, implicaria em alterações substantivas no PCDT vigente para a AME 5q tipo 1. Tanto a incorporação do medicamento, quanto a elaboração do PCDT foram pautadas sobre as melhores evidências científicas disponíveis e, portanto, os subgrupos definidos como população elegível foram baseados na literatura científica e validados por um comitê de especialistas.

Por fim, outra condição definida na proposta refere-se à modalidade de compra do nusinersena, prevista pelo demandante como importação direta pelo Ministério da Saúde, a fim de se aproveitar da isenção tributária prevista pela

Constituição Federal. De acordo com a proposta, tal modalidade incorre em exoneração de todos os tributos incidentes na importação e revenda doméstica, tais quais, mas sem se limitar a Imposto de Importação, Pis/Cofins, IPI e ICMS.

Ademais, a proposta tem validade de apenas 30 dias a partir da data de submissão, expirando, portanto, em 12 de abril de 2021. Todavia, até o momento ainda não houve decisão sobre a incorporação de nusinersena para a AME tipos 2 e 3, o que sugere a inviabilização da formalização do contrato dentro do prazo estipulado e especialmente quanto a eventuais restrições na população elegível. Também não fica claro na proposta qual seria o preço praticado por frasco, caso o volume vinculante definido seja extrapolado. É uma proposta exclusiva para o ano 2021 e limitada ao volume vinculante definido, o que inviabiliza a estimativas de impacto orçamentário para além do volume descrito pela própria empresa.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL APÓS A AUDIÊNCIA PÚBLICA

Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 26, DE 1º DE JUNHO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.135201/2020-18, 0020829655.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 2º Não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Feb;51(2):157–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24497>
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–15.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–65.
4. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–51.
5. Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet* [Internet]. 2002 Apr 4;30(4):377–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng854z>
6. Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* [Internet]. 2003 Aug 29;34(4):460–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng1207>
7. Monani UR. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 Jul 1;8(7):1177–83. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/8.7.1177>
8. Lorson CL. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Jan 22;9(2):259–65. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.2.259>
9. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, Kwon DY, Sumner CJ, Fischbeck KH. Regulation of SMN Protein Stability. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2009 Mar 1;29(5):1107–15. Available from: <https://mcb.asm.org/content/29/5/1107>
10. Monani UR. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn*^{-/-} mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Feb 12;9(3):333–9. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.3.333>
11. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):364–7.
12. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszyk A, Sielska D, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2009 Mar 14;56(1). Available from: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2521>
13. Burghes AHM. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet*. 1997;61(1):9–15.
14. Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(4):265–72.
15. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* [Internet]. 2011 Jul 13;13(7):686–94. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1097/GIM.0b013e318220d523>
16. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol* [Internet]. 1992;239(1):26–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00839207>
17. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* [Internet]. 2009 May;123(Supplement 4):S245–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2008-2952K>
18. Zerres K. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 May 1;52(5):518. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1995.00540290108025>
19. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 4;12(1):124. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8>
20. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):946–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305673>

21. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):1027–49. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305788>
22. Moosa A, Dubowitz V. Spinal muscular atrophy in childhood: Two clues to clinical diagnosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1973 May 1;48(5):386–8. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.48.5.386>
23. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 1999;3(2):49–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700538>
24. Piepers S, Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruiterkamp-Versteeg M, Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* [Internet]. 2008 Sep 30;255(9):1400–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-008-0929-0>
25. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 Dec;19(12):805–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006233>
26. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2010 Mar;20(3):155–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006981>
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report [Internet]. 2018. p. 83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf_NBK533989.pdf
28. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* [Internet]. 1999 Aug;135(2):153–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347699700168>
29. Onis M. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Jan 2;95:86–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>
30. O’Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2007 Oct;17(9–10):693–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896607001861>
31. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2003 Jul;7(4):155–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379803000606>
32. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis R De, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2011 Jun;21(6):406–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089661100040X>
33. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Jun 6;55(6):869–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.25430>
34. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the Motor Function Measure in Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013 Aug;94(8):1555–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999313000981>
35. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* [Internet]. 2010 Mar 9;74(10):833–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181d3e308>
36. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016 Nov;54(5):836–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.25120>
37. Shirley Ryan AbilityLab. 10 Meter Walk Test [Internet]. 2014. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/10-meter-walk-test>

38. Medical Research Council. MRC Muscle Scale [Internet]. Available from: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-muscle-scale/>
39. Elsheikh B, Prior T, Zhang X, Miller R, Kolb SJ, Moore D, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2009 Oct;40(4):652–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.21350>
40. Kleinman, L., Zodet, M., Hakim Z et al. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 9. 2000;499–508.
41. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2004 Dec 6;12(12):1015–23. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201288>
42. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2000 Jan;10(1):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896699000553>
43. Tangsrud S-E, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in Southern Norway: Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet* [Internet]. 2008 Jun 28;34(3):145–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.1988.tb02854.x>
44. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet* [Internet]. 1978 Dec 1;15(6):409–13. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.15.6.409>
45. Spiegler AWJ, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Kłopocka A. Population data on acute infantile and chronic childhood spinal muscular atrophy in Warsaw. *Hum Genet* [Internet]. 1990 Jul;85(2):211–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00193198>
46. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* [Internet]. 2009 Nov;132(11):3175–86. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awp236>
47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 15, de 22 de Outubro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. 2019;29. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf
48. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZATM nusinersena [Internet]. Available from: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Profissional_de_saude.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissional_de_saude.pdf)
49. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs* [Internet]. 2019 Sep 16;33(9):919–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-019-00656-w>
50. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
51. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492–506.
52. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2019;60(4):409–14.
53. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 12;15(1):148. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01414-8>
54. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve*. 2020;61(2):222–6.
55. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;(xxxx):1–6.
56. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* [Internet].

- 2020;19(4):317–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5)
57. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453–65.
58. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Schlag M, Ose C, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68051-w>
59. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09847-8>
60. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–68.
61. Claudia A. Chiriboga, Basil T. Darras, Michelle A. Farrar, Eugenio Mercuri, Janbernd Kirschner, Nancy L. Kuntz, Gyula Acsadi, Mar Tulinius, Jacqueline Montes, Giulia Gambino, Richard Foster, Ishir Bhan, Janice Wong, Boris Kandinov WF. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1661
62. John W. Day, Kathryn J. Swoboda, Basil T. Darras, Claudia A. Chiriboga, Susan T. Iannaccone, Darryl C. De Vivo, Nicholas Deconinck, Richard S. Finkel, Mar Tulinius, Kayoko Saito, Jacqueline Montes, Peng Sun, Ishir Bhan, Boris Kandinov, Janice Wong WF. Longer-term Experience with Nusinersen in Teenagers and Young Adults with Spinal Muscular Atrophy: Results from the CS2/CS12 and SHINE Studies (1132). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1132.abstract
63. Nicole B. Johnson, Angela D. Paradis, Sarah Naoshy, Janice Wong, Jacqueline Montes DCK. Evaluation of Nusinersen on Impact of Caregiver Experience and HRQOL in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results from the Phase 3 CHERISH Trial (1429). 2020; Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1429
64. Montes J, Krasinski D, Foster R, Gambino G, Paradis A, Garafalo S, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord [Internet].* 2020 Oct;30:S125. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089662030465X>
65. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis [Internet].* 2020 Oct 13;1–8. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JND-200551>
66. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol [Internet].* 2020 Sep 15; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10223-9>
67. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
68. Moshe-lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. 2020;
69. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
70. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology [Internet].* 2019 Sep 24;93(13):e1241–7. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000008166>
71. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2014. p. 134. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
72. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci [Internet].* 1997 Feb;146(1):67–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X96002845>
73. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 [Internet]. 2019. Available from: <https://censo2020.ibge.gov.br/2012-agencia-de->

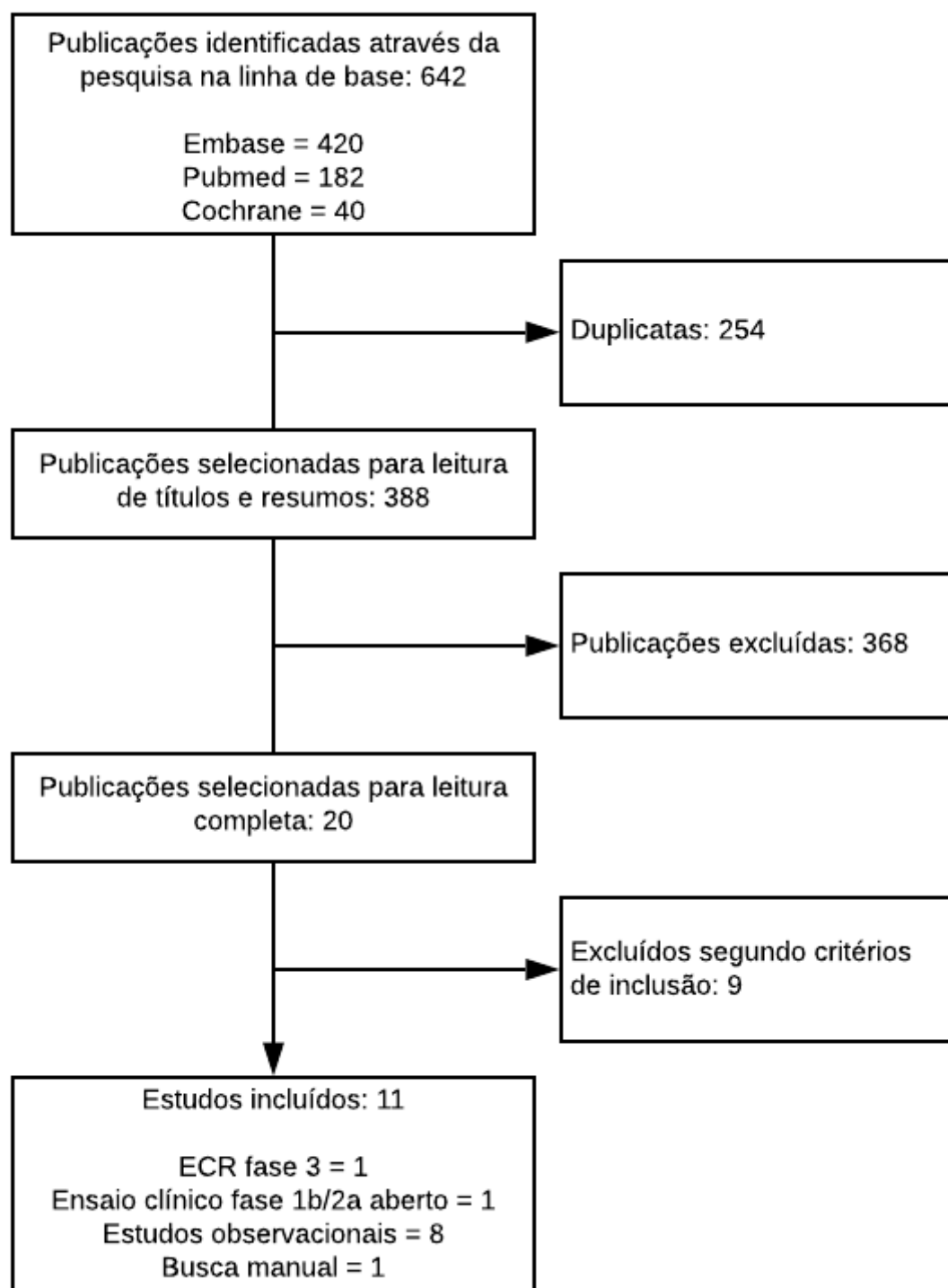
- noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html
74. Chung BHY. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Nov 1;114(5):e548–53. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-0668>
 75. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* [Internet]. 2014 Jan 27;261(1):152–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-7154-1>
 76. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/documents/final-appraisal-determination-document-2>
 77. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 18;12(1):141. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0695-0>
 78. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy - Technology appraisal guidance [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/nusinersen-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82607209989829>
 79. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2019 Jun 4;37(6):845–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00769-6>
 80. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010 May 7;152A(7):1608–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.33474>
 81. Saúde BM da. Relatório de recomendação Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf
 82. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(7):1608–16.
 83. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Nusinersen [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
 84. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nusinersen (Spinraza) [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
 85. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). NUSINERSEN [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/nusinersen-psd-july-2019.pdf>
 86. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1).

APÊNDICES

Apêndice A - Nova estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (((("nusinersen"[Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word] OR (ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))))	27
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal #4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	40
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (((('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
Total		524

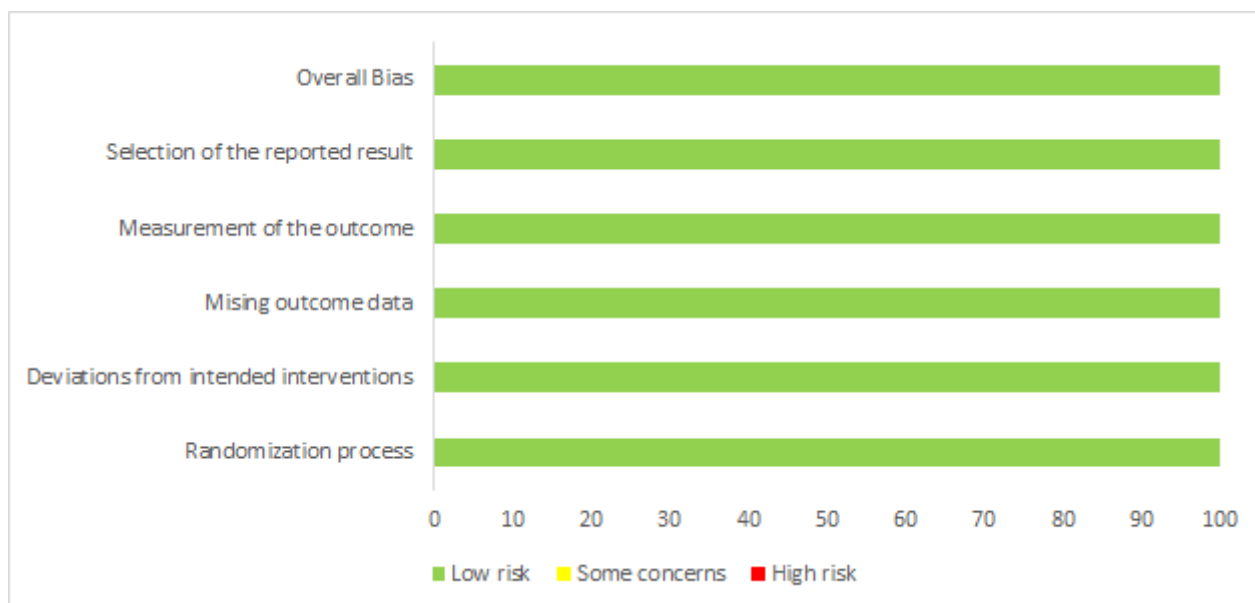
Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.



Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Newcastle-Ottawa	Yeo et al, 2020	Walter et al. 2019	Maggi et al. 2020	Moshe-Lilie et al. 2020	Osmanovic et al. 2020	Szabó et al. 2020	Veerapandyan et al. 2020	Hagenacker et al. 2020	Darras et al. 2019	Mendonça et al. 2020
Seleção										
Representatividade da coorte exposta	-	-	*	-	-	*	-	*	-	*
Seleção da coorte não-exposta	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Determinação da exposição	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade										
Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Desfecho										
Avaliação do desfecho	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*	*	-	-	*	-	*	*
Qualidade da evidência	Baixa	Baixa	Baixa	Alta	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Alta

Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado



ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante

PUBMED

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 289 títulos

LILACS

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultado: 4 títulos

CRD

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 3 títulos

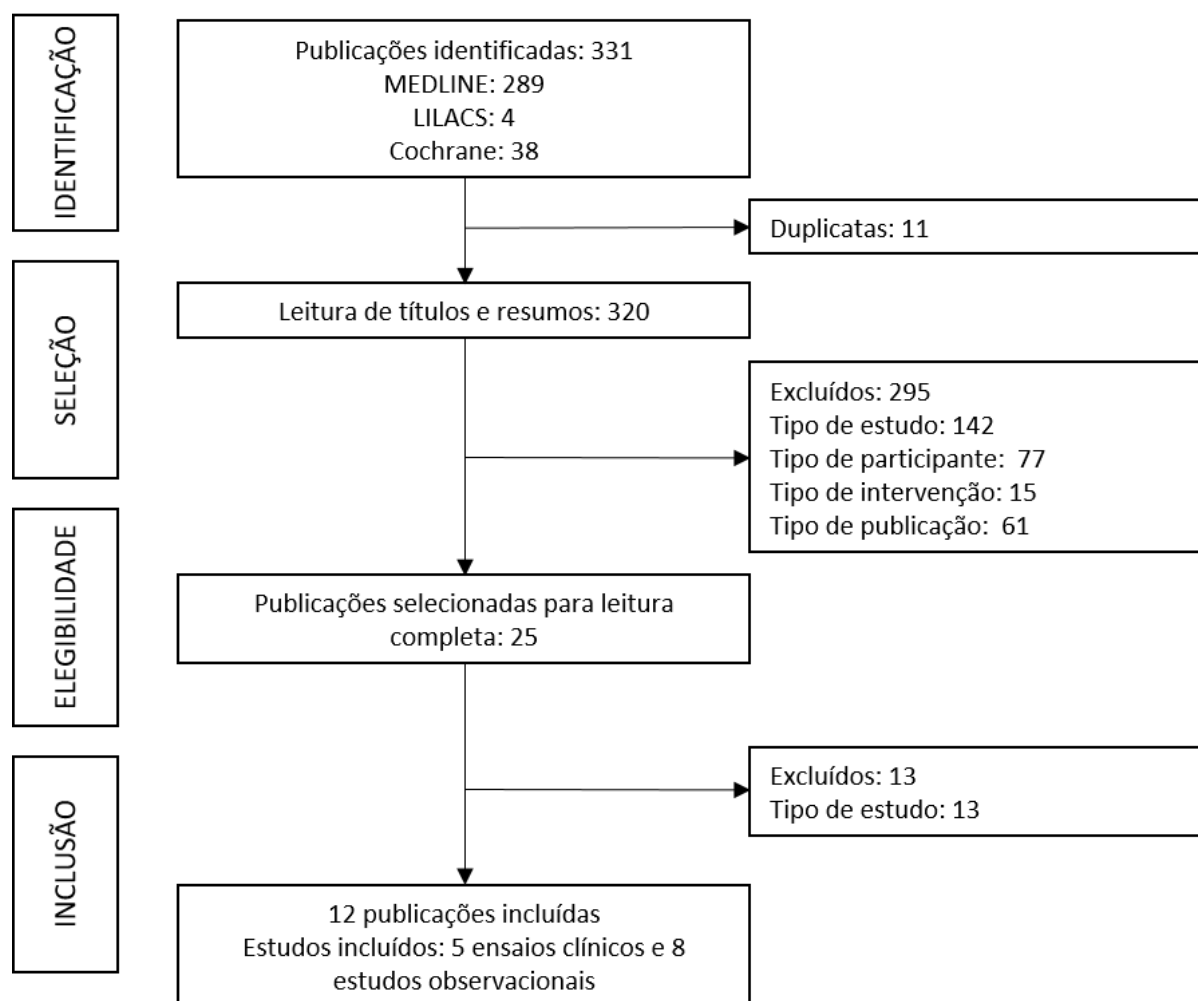
COCHRANE LIBRARY

- ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 38 títulos

Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.



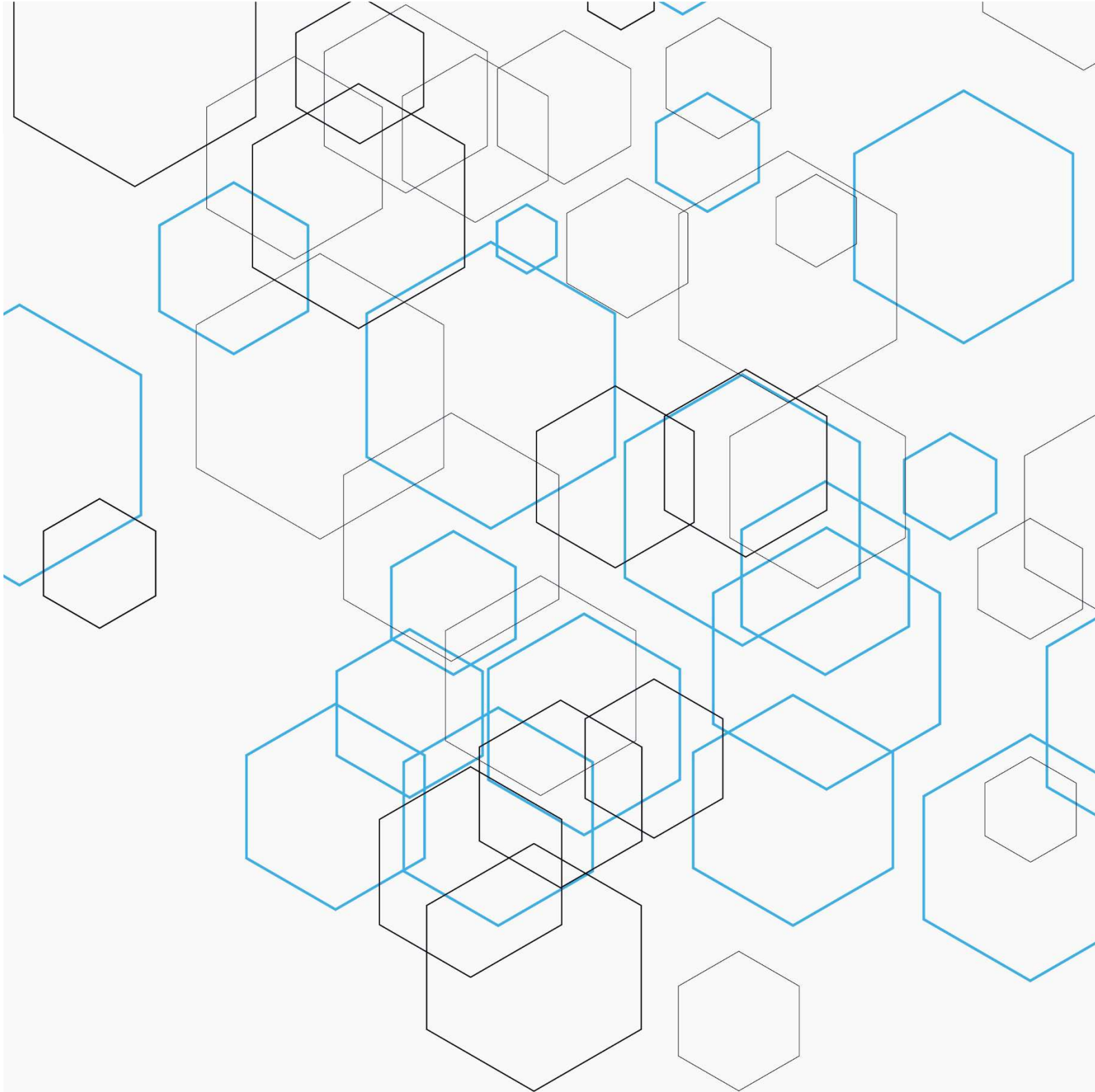
Anexo C – Programação da audiência pública.

PROGRAMAÇÃO

14h00	ABERTURA - Hélio Angotti Neto - Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)
14h10	CONTEXTUALIZAÇÃO - Vania Cristina Canuto Santos - Presidência da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)
14h20	Apresentação das representações das Indústrias Farmacêuticas
14h25 - 14h35	Tatiana Castello Branco - Diretora Médica da Biogen Brasil
14h40 - 14h50	Lenio Alvarenga - Diretor de Acesso e Médico da Roche Farma Brasil Ana Carolina de Almeida - Gerente de Ciência Humanizada da Roche Farma Brasil
14h55 - 15h05	Omar Akl - Diretor executivo da Unidade de Negócios de Terapia Gênica da Novartis
15h10	Abertura para fala dos oradores
15h15	Representação de paciente Aline Giuliani - Mãe da Iris (paciente AME tipo II), presidente do Instituto Viva Iris e membro do Universo Coletivo AME
15h20	Representação de profissional de saúde Edmar Zanoteli - Professor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
15h25	Representação de metodologista Augusto Guerra – Coordenador do Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES/UFGM)
15h30	Representação de gestor do SUS Carmela Grindler - Coordenadora Estadual do Projeto de Implantação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP)



15h35	Representação de paciente Laissa Polyanna Guerreira da Silva Vasconcellos Teixeira - Ativista mirim e embaixadora da Associação de Amigos da Atrofia Muscular Espinhal (AAME)
15h40	Representação de profissional de saúde Luana Souto Barros - Fisioterapeuta, PhD, membro do Comitê Científico da AAME
15h45	Representação de pesquisador Alexandra Prufer Araújo - Professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
15h50	Representação de associação de pacientes Fátima Braga - Presidente da Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal (ABRAME)
15h55	Representação de paciente Renally Vidal da Silva - Paciente com AME tipo II
16h00	Representação de profissional de saúde Vanessa Romanelli - Pós-doutora no Centro de Pesquisas sobre Genoma Humano e células-tronco da USP
16h05	Representação de pesquisador Rodrigo Mendonça - Neurologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
16h10	Representação de paciente Suhellen Silva - Diretora da Associação dos Familiares e Amigos dos Portadores de Doenças Neuromusculares (DONEM)
16h15	Representação de profissional de saúde Vanessa Van Der Linden – Neuropediatra na USP
16h20	Representação de pesquisador Marcondes França - Professor do Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
16h25 – 17h00	Reservado para parlamentares que queiram se pronunciar
17h05	ENCERRAMENTO - Hélio Angotti Neto - Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)



Relatório de **recomendação**

Nº 710

M E D I C A M E N T O

Fevereiro / 2022

Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III

Brasília - DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração da Análise Crítica

Instituto de Medicina Social - UERJ

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

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Ricardo Zimmermann

Monitoramento do horizonte tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

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

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

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

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

AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...	19
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com risdiplam em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II e III a partir do sistema GRADE.	29
Tabela 3. Distribuição dos pacientes nos estados do modelo.	33
Tabela 4. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo <i>multiestado</i> para obtenção de probabilidades de transição no braço "risdiplam".....	34
Tabela 5. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo <i>multiestado</i> (IC de 95%).	35
Tabela 6. Resultados do grupo focal de especialistas sobre probabilidades de sobrevivência	36
Tabela 7. Ajuste estatístico da curva de sobrevida	36
Tabela 8. Riscos relativos calculados entre nusinersena e risdiplam.....	37
Tabela 9. Valores de utilidade utilizados no modelo	37
Tabela 10. Custos mensais dos estados de transição do modelo	38
Tabela 11. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal.....	39
Tabela 12. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.....	40
Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida.....	41
Tabela 14. Resultados da avaliação econômica excluindo dominância estendida.	42
Tabela 15. Resultado da avaliação econômica considerando o preço sem desoneração de impostos.....	44
Tabela 16. Estimativa da prevalência prévia para AME.	46
Tabela 17. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência <i>prévia</i> de casos de AME tipo II no Brasil	47
Tabela 18. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência <i>prévia</i> de casos de AME tipo III no Brasil	47
Tabela 19. Cenários de <i>market share</i> para AME tipo II utilizados no modelo.	48
Tabela 20. Cenários de <i>market share</i> para AME tipo III utilizados no modelo	49
Tabela 21. Custo e distribuição dos pacientes ao longo dos estados do modelo	51
Tabela 22. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo II.....	52
Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo III.....	52
Tabela 24. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo II.	53
Tabela 25. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo III.	53
Tabela 26. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.	60
Tabela 27. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico...	61

Tabela 28. Resultados da nova avaliação econômica de custo-minimização apresentada pelo demandante para AME tipo II.	66
Tabela 29. Resultados da nova avaliação econômica apresentada pelo demandante com para AME tipo IIIa	66
Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerando o novo preço para AME tipo II.	68
Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante para AME tipo IIIa.	69
Tabela 32. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.	71
Tabela 33. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico...	71

QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q	14
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.	20
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipos II e III.	55

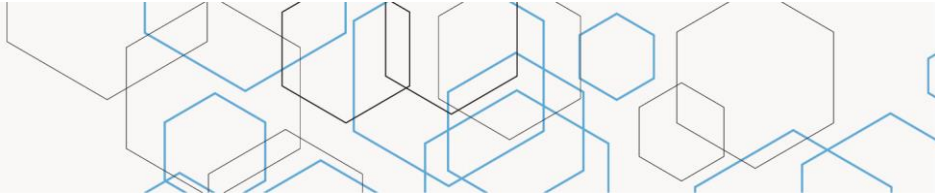
FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 [4].....	14
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020[2].....	15
Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2. Fonte: Elaboração própria	24
Figura 4. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 meses de tratamento. Fonte: Oskoui, 2021 [13]	26
Figura 5. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 e 24 meses de tratamento. Fonte: Mercuri, 2020[15]	26
Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH. Fonte: Oskoui, 2021 [13]	27
Figura 7. Esquema de estados de transição do modelo de Markov.	33
Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas.....	35
Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes estatísticos.	36

Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam	42
Figura 11. Diagrama de Tornado	43
Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística	44
Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar <i>desoneração</i> de impostos.	45
Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica apresentada para AME tipo IIIa	67

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	13
	4.2 Tratamento recomendado	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
	5.1 Preço proposto para incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	19
	6.2 Caracterização da evidência clínica	21
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	25
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
	6.3 Certeza geral da evidências (GRADE)	28
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Impacto orçamentário	45
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	54
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	54
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	57
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	59
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	59
	13.1 Contribuições técnico-científicas	60
	12.1 Contribuições sobre experiência ou opinião	70
	12.2 Avaliação global das contribuições	74
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	75
15.	DECISÃO	75
16.	REFERÊNCIAS	77
17.	APÊNDICES	80



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 07 de junho de 2021 pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do risdiplam para o tratamento de pacientes com AME tipo II e III, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Risdiplam (Evrysdi®)

Indicação: Tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II e IIIa

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). O gene SMN1 produz 100% da proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – SMN). Na ocasião de produções menores da proteína SMN regular, devido a mutações no gene SMN1, observa-se a degeneração e morte dos neurônios motores, o que resulta em atrofia muscular progressiva e afeta a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A AME tipo I, forma mais grave da doença, corresponde a aproximadamente 58% dos casos de AME 5q incidentes e sua manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade. Em relação ao tipo II e III, seu início é tardio, na infância. Nesses subtipos, o alcance de marcos motores é bem distinto, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente. A AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos 3a (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e 3b (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida). O principal alvo das terapias direcionadas ao tratamento da AME é aumentar a presença da proteína SMN regular, seja por expressão exógena do SMN1 ou pela regulação positiva da produção por meio do gene SMN2 (cópia quase idêntica ao SMN1). Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal ainda restringe seu escopo ao tipo I. Todavia, em junho de 2021, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 26/2021, tornou-se pública a decisão de incorporar o medicamento nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico específico do Ministério da Saúde. A mesma Portaria tornou pública a decisão de não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O referido PCDT específico encontra-se, portanto, em fase de atualização para contemplar as novas recomendações de tratamento da AME tipo II.

Pergunta: O uso de risdiplam é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II e IIIa quando comparado ao tratamento de suporte ou a tratamentos ativos atualmente disponíveis no SUS?

Evidências clínicas: As evidências disponíveis de efetividade do risdiplam no tratamento de AME tipo II e III são provenientes do estudo clínico SUNFISH, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com pacientes com AME Tipo II ou III e idade de 2 a 25 anos. O estudo foi organizado em duas Partes. A Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em diferentes regimes de dose de risdiplam (estudo clínico de fase II). Neste primeiro momento, o estudo incluiu de forma sequencial 51 indivíduos, sendo que 73% tinham o diagnóstico de AME tipo II e 27% com AME tipo III. A Parte 2 do estudo (em andamento) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da dose selecionada da Parte 1 de risdiplam em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante. Neste segundo momento, o estudo incluiu 180 indivíduos, 71,1% com AME tipo II e 28,9% com AME Tipo III, tendo como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Ao final de 12 meses, 56% dos pacientes da Parte 1 do estudo SUNFISH atingiram uma mudança de pelo menos 3 pontos na pontuação total MFM-32, e ao final de 24 meses 54% dos participantes obtiveram essa mudança mínima. Na Parte 2, após 12 meses de acompanhamento, 38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59) no grupo placebo: um Risco Relativo (RR) de 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174; p-valor = 0,05503) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174). A comparação indireta com nusinersena no desfecho de resposta com a escala RULM (mudança ≥ 2 pontos) obteve uma estimativa de OR: 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25) por meio de meta-análise bayesiana. Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no desfecho crítico de efetividade e moderada no desfecho crítico de segurança, sendo as principais limitações a incerteza quanto ao tamanho de efeito, precisão e evidência indireta.

Avaliação econômica: Foi construído modelo de Markov com 6 estados de transição baseado nos marcos motores da doença. Dados de efetividade foram extraídos de uma metanálise em rede que comparou o nusinersena com o risdiplam. O comprador de base da análise foi o cuidado de suporte. A perspectiva adotada foi do SUS com horizonte temporal da vida toda do paciente. O nusinersena sofreu dominância estendida e foi excluído da análise onde o risdiplam obteve uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 75.938.549,34/QALY. Ao desconsiderar a desoneração de impostos o nusinersena não é dominado e o risdiplam fica com uma RCEI de R\$172.606.460,67/QALY. A análise de sensibilidade probabilística apresentou um resultado incoerente com a determinística onde o nusinersena tem efeito pior que o tratamento de suporte. Não foi possível refazer essa análise

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi realizada separadamente para os subtipos II e III, onde nesse último foi feito um recorte populacional e apenas foram considerados pacientes com AME do subtipo IIIa. O modelo levou em consideração a incidência, a prevalência prévia e a prevalência nova formada pelos casos incidentes do ano anterior. O *market share* para o AME tipo II considerou que ao final de 5 anos, 45% dos pacientes estariam usando nusinersena, 45% risdiplam e 10% estariam fazendo tratamento suporte. Para AME tipo IIIa apenas risdiplam e tratamento suporte foram considerados e ao final de 5 anos 90% estariam fazendo risdiplam e 10% tratamento de suporte. O impacto orçamentário total para os dois tipos de AME somados foi de R\$509.090.285,15 ao final de 5 anos. Ao ignorar a desoneração de impostos, o impacto somado vai para R\$ 926.688.841,65 ao final de 5 anos.

Experiências internacionais: O NICE (Reino Unido) emitiu parecer não recomendando devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e aos benefícios de longo prazo que são incertos. No SMC (Escócia), CADTH (Canadá), INFARMED (Portugal) e no PHARMAC (Nova Zelândia) o medicamento ainda está em análise. No PBS (Austrália) o medicamento está disponível segundo alguns critérios específicos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipos II e III. Onasemnogene abeparvovec é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de indivíduos com AME tipo II e III. Reldesemtiv é um ativador de troponina I e T do músculo esquelético. Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME tipo II, III e IV em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, sendo administrado como suspensão oral duas vezes ao dia. Apitegromab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo imunoglobulina G4 (IgG4) que inibe a ativação do precursor de miostatina latente. Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME de início tardia (tipo II e III) em indivíduos com idade entre 2 e 21 anos, sendo administrado no ensaio clínico por via intravenosa a cada quatro semanas. Pyridostigmine inibe a degradação enzimática natural da acetilcolina, aumentando sua disponibilidade biológica na junção neuromuscular. Está em fase 2 de desenvolvimento para tratamento de indivíduos (idade igual ou superior a 12 anos) com AME tipos II, III e IV, sendo administrado quatro vezes ao dia por via oral.

Considerações finais: O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo II e III possui evidências de efetividade favoráveis, porém incertas em relação ao tamanho de efeito e precisão no desfecho crítico de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala diferença na escala MFM-32. A ausência de uma comparação direta com o tratamento disponível no SUS (nusinersena) e a imprecisão relacionada à amplitude dos intervalos de confiança são as principais limitações da evidência disponível. Os resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentam uma RCEI para o risdiplam de R\$ 75.938.549,34/QALY onde o nusinersena sofre dominância estendida e é excluído do ranking final de custo-efetividade incremental. A análise de sensibilidade probabilística possui problemas apresentando resultados incoerentes onde o tratamento de suporte seria mais efetivo que o nusinersena. O impacto orçamentário somado as duas indicações seriam de R\$509.090.285,15 ao final de 5 anos. O valor é elevado considerando o pequeno número de pacientes tratados.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 42/2021 foi aberta de 23/06/2021 a 07/07/2021 e oito pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante descreveu a sua experiência com os medicamentos risdiplam e nusinersena. Em que pese o fato de ter percebido efeitos benéficos no uso de ambos, a representante coloca que o risdiplam traz contribuições importantes para a autonomia e qualidade de vida, já que é administrado por via oral. No caso dela, que foi submetida a uma cirurgia para escoliose, isso foi especialmente

importante, já que as aplicações de nusinersena eram mais dolorosas e difíceis de realizar e ela utiliza o risdiplam de forma praticamente autônoma.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 102ª reunião ordinária, no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento da AME tipos II e IIIa. O Plenário considerou que apesar das evidências científicas analisadas serem de boa qualidade, há uma grande incerteza quanto a magnitude e precisão do efeito nos desfechos considerados críticos. O impacto orçamentário mostrando um alto valor ao final de cinco anos, também foi concludente para a recomendação. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

Consulta pública: Realizada entre os dias 04/11/2021 e 23/11/2021 Foram recebidas 3.776 contribuições, sendo 351 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.425 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo II conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa. Esta recomendação justifica-se em virtude do aparecimento de novas evidências, da facilidade de uso em pacientes com escoliose avançada e do uso do medicamento fora do ambiente hospitalar no caso da AME tipo II. Também para este grupo foi estimada uma economia de recursos para o SUS. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que alterassem a recomendação preliminar da Comissão para AME tipo IIIa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 706/2022.

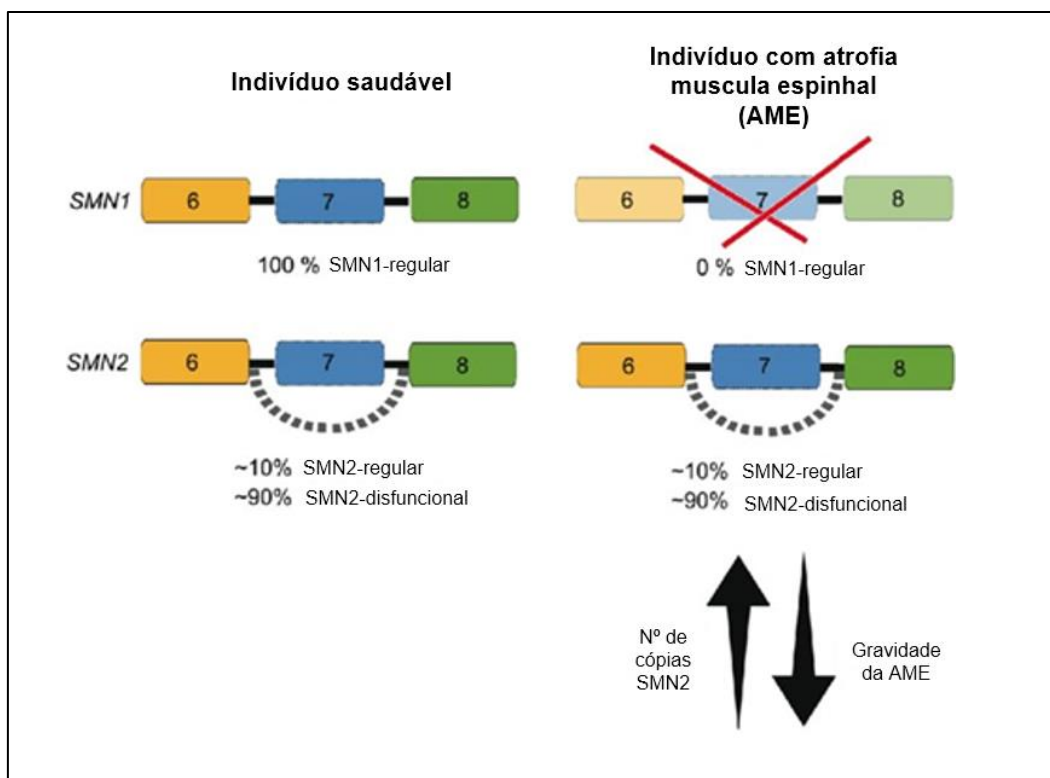
Decisão: Incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e de não incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 17, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, página 95, em 14 de março de 2022.



4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia [1,2]. A proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – SMN) é codificada pelos genes SMN1 e SMN2 e está presente em nossas células atuando na regulação da transcrição, regeneração da telomerase e tráfego celular [1,3]. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). Sabe-se que os seres humanos possuem pelo menos duas cópias quase idênticas de SMN1 e SMN2 no cromossomo 5. Em indivíduos saudáveis, o gene SMN1 produz 100% da proteína SMN regular (ou de comprimento total), enquanto o gene SMN2 produz apenas ~10% dessa proteína regular e ~90% de um produto não funcional devido ao salto do exon 7 (SMN Δ 7) em seu *splicing*² [4]. Assim, dada a produção menor da proteína SMN regular, o gene SMN2, cópia quase idêntica do SMN1, não consegue compensar a perda ocasionada por uma eventual mutação no gene SMN1 (Figura 1).



² O *splicing* consiste na retirada dos íntrons de um RNA precursor, de forma a produzir um mRNA maduro funcional. Essa excisão dos íntrons do mRNA é um evento muito importante e requer uma extrema precisão das enzimas envolvidas no processo (Fonte: <http://labs.icb.ufmg.br>)

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 [4].

Considerada uma doença rara, a AME possui uma incidência variando de 4 a 10 por cada 100.000 nascidos vivos [5,6]. Já a frequência de portadores de mutações SMN1 é maior, variando de 1/90 a 1/47, tornando-a uma das doenças autossômicas recessivas mais frequentes e a causa genética mais comum de mortalidade infantil [1,4,7]. A AME conforma um grupo heterogêneo de condições de acordo com as mutações e expressões, com uma variabilidade em relação à idade de início, sintomas e taxa de progressão, sendo assim classificada nos tipos I a IV que variam de grave (início na primeira infância) a leve (início na idade adulta jovem), respectivamente [1–4]. Em seu extremo de gravidade, crianças classificadas no tipo I apresentam os sintomas logo no início da vida e raramente sobrevivem além dos primeiros anos após o nascimento (agrega-se ainda o tipo 0, que percorre com a eventual morte perinatal). Já em relação ao tipo II e III, seu início dos sintomas é mais tardio em termos de idade e a gravidade variada. O tipo 4 tem início dos sintomas na idade adulta e é o quadro menos grave [1,2,8]. Como resumido no Quadro 1, a maioria dos indivíduos com AME são gravemente afetados e morrem na primeira infância.

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

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

Fonte: Brasil, 2020 [2]

Da mesma forma, as manifestações clínicas da AME também depende do tipo da doença, incluindo fraqueza em membros inferiores e superiores, distúrbios de movimento (exemplo: dificuldade para se sentar, engatinhar ou andar), contração muscular ou tremores, problemas ósseos e articulares (exemplo: escoliose), problemas de deglutição e dificuldades respiratórias [1,2,4]. Indivíduos acometidos com o tipo I apresentam os sintomas mais graves, com morte na infância se a ventilação invasiva não for implementada, enquanto os tipos II e III possuem um início tardio na infância e estão associados à sobrevivência na idade adulta e potencial de manter uma vida normal apesar da deficiência física [4]. Nesses subtipos, o alcance de marcos motores é bem distinto, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente [2]. De acordo com a idade de início e gravidade dos sintomas, a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos IIIa (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e IIIb (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida)[9]. Apesar dos indivíduos com AME tipo III representarem uma população menos vulnerável do que indivíduos com

AME tipo II quanto à vulnerabilidade respiratória ou nutricional, a história natural da doença indica a perda da capacidade deambulatória a uma parcela importante dos indivíduos com AME tipo IIIa ao longo de suas vidas [10].

Sendo uma doença genética, nos casos de suspeita clínica, o diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares. Atualmente, conforme algoritmo proposto pela versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I [2], o padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando técnicas de laboratório molecular (Figura 2). A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA, confirmará o diagnóstico da AME 5q. Na presença de heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade), deve-se encaminhar ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento para a confirmação. Adicionalmente, a determinação do número de cópias do gene SMN2, que pode variar até oito, é um importante fator relacionado à gravidade e classificação da AME 5q. No tipo I, os indivíduos comumente apresentam apenas duas cópias do gene SMN2 e nos demais tipos (II, III e IV) os pacientes apresentam mais de três cópias de SMN2 [2].

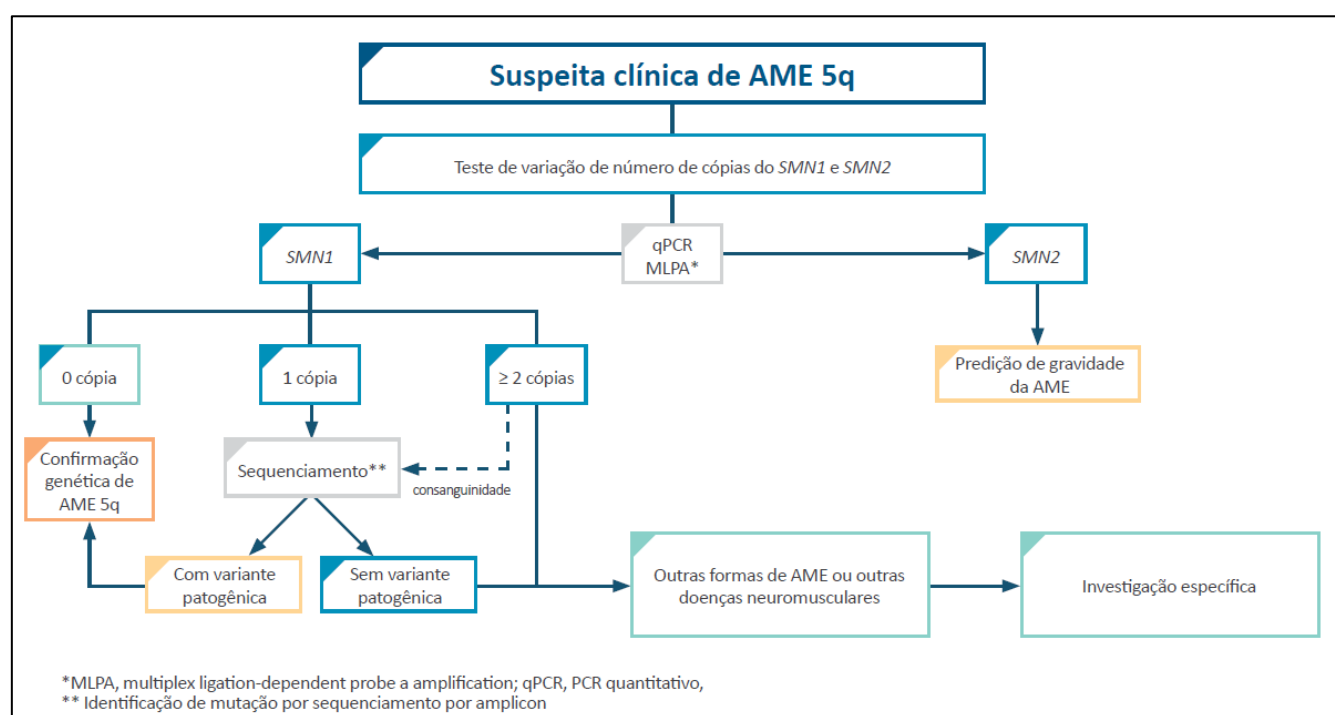


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020[2].

4.2 Tratamento recomendado

Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal ainda restringe seu escopo ao Tipo I [2]. Todavia, em junho de 2021, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 26/2021, tornou-se pública a decisão de incorporar o medicamento

nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico específico do Ministério da Saúde. A mesma Portaria também tornou pública a decisão de não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O referido PCDT específico encontra-se, portanto, em fase de atualização para contemplar as novas recomendações de tratamento da AME tipo II.

O medicamento nusinersena, um oligonucleotídeo anti-sentido que atua na retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, permite a produção correta da proteína SMN pelo gene SMN2. Após um esquema de 4 doses iniciais, doses de manutenção em um intervalo de 4 meses do medicamento devem ser administradas em via intratecal por punção lombar. É importante destacar que a menos que o tratamento seja instituído pré-sintomaticamente, quando a disfunção do neurônio motor ainda pode ser reversível e consiga induzir de forma expressiva os níveis de SMN em neurônios motores da medula espinhal, é provável que o processo neurodegenerativo progressivo não seja completamente estabilizado, e apenas desacelerado [2,4].

Além do tratamento farmacológico, o PCDT específico (ainda restrito a AME tipo I) deixa clara a necessidade de cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados em busca do aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes com AME 5q, incluindo: suporte nutricional, cuidados respiratórios (avaliação respiratória contínua, fisioterapia respiratória, ventilação mecânica não invasiva positiva e ventilação mecânica invasiva) e Cuidados ortopédicos (fisioterapia contínua e terapia ocupacional). Como benefícios esperados das intervenções farmacológicas e não farmacológicas são apontados pelo documento oficial do PCDT de Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo I [2]:

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

Melhora definida como aumento de ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala HINE-2, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou

estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HINE-2 ou CHOP INTEND, em relação à linha de base (antes do início do uso de nusinersena), durante todo o período de tratamento.

Por fim, o tratamento farmacológico no SUS é realizado do período do diagnóstico e mantido pelo tempo em que o paciente dele se beneficiar [2].

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME causada por mutações no gene SMN1 presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. Ao corrigir o *splicing* de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promove um aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável [8]. Considera-se o primeiro tratamento específico para AME a ser administrado por via oral [11]. Após absorvido, o fármaco ultrapassa a barreira hematoencefálica e aumenta os níveis da proteína SMN funcional [8].

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Risdiplam
Nome comercial	Evrysdi®
Apresentação	Pó para solução oral 0,75 mg/mL (80 mL)
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME).
Indicação proposta	Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e IIIa.
Posologia e Forma de Administração	Administrado por via oral uma vez ao dia, com dose de acordo com idade e peso corporal: 0,20 mg/kg (de 2 meses a menos de 2 anos de idade), 0,25 mg/kg (menos que 20 Kg e ≥ 2 anos de idade) ou 5 mg (≥ 20 Kg e ≥ 2 anos de idade)
Patente	Evrysdi (risdiplam) é coberto pela patente aplicada BR112016026205-0, protocolada em 11/05/2015 e publicada em 15/08/2017. A aplicação está pendente. Uma vez concedida e mantida, a data de expiração será em 11/05/2035.

Fonte: Bula do fabricante [8] e Documento Principal [11]

Contraindicações [8]:

- Contraindicado em pacientes com pacientes com hipersensibilidade conhecida a risdiplam ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções [8]:

A administração do medicamento está associada com [12]:

- Toxicidade embriofetal foi observada em estudos em animais. Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose para pacientes do sexo masculino
- Efeitos reversíveis na fertilidade masculina. Pacientes do sexo masculino não devem doar espermatozoides durante o tratamento e por 4 meses após a última.

Eventos adversos [8]:

As reações adversas relatadas em frequência de pelo menos 5% dos pacientes foram diarreia (16,1%) e exantema cutâneo (27,4%) nos indivíduos com AME de início na infância entre 2,2 e 6,9 meses de idade e diarreia (16,7%) e exantema cutâneo (16,7%) nos indivíduos com AME de início tardio com idades entre 2 e 25 anos de idade.

Tais reações ocorreram sem um período identificável ou padrão clínico e foram resolvidas apesar do tratamento em andamento.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pó para solução oral 0,75 mg/mL (80 mL) de risdiplam	R\$ 25.370,00 por unidade, não incluindo impostos	R\$ 44.173,02	Não disponível

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê não incluindo impostos. O produto não possui atualmente isenção de ICMS, PIS e COFINS;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Importante: o produto não possui atualmente indicação de desconto pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP);

³ Até a data de 24/08/2021 não foram identificados registro de preço de risdiplam no Banco de Preço em Saúde.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do risdiplam (Evrysdi®) para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) tipo II ou IIIa sem ventilação mecânica invasiva permanente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes AME tipo II ou III
Intervenção (tecnologia)	Risdiplam
Comparador	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
Desfechos (Outcomes)	Desfechos clínicos de eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos não-randomizados.

Pergunta: O uso de risdiplam é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II ou III quando comparado ao tratamento de suporte ou a tratamentos ativos atualmente disponíveis no SUS?

De forma coerente, o demandante incluiu como comparador não apenas o tratamento de suporte como a opção terapêutica, mas também o medicamento nusinersena recomendado pela Conitec para pacientes com AME tipo II no SUS. A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática identificando 6 publicações que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 2).

Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, relata-se de forma transparente a estratégia de busca, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente. A reprodução da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes. A busca na base de registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* também não identificou novos estudos do risdiplam além daqueles citados em dossiê de submissão.

No dossiê do demandante [11], observa-se que das 6 referências incluídas, quatro publicações eram referentes ao estudo clínico SUNFISH [13–16], uma versava sobre uma análise secundária dos dados sobre a segurança do risdiplam [17], e outra era referente a uma meta-análise de comparação indireta não publicada [18]. Após a análise dos achados,

as referências descritas no Quadro 4, com destaque para os dados relatados do estudo SUNFISH, foram consideradas na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

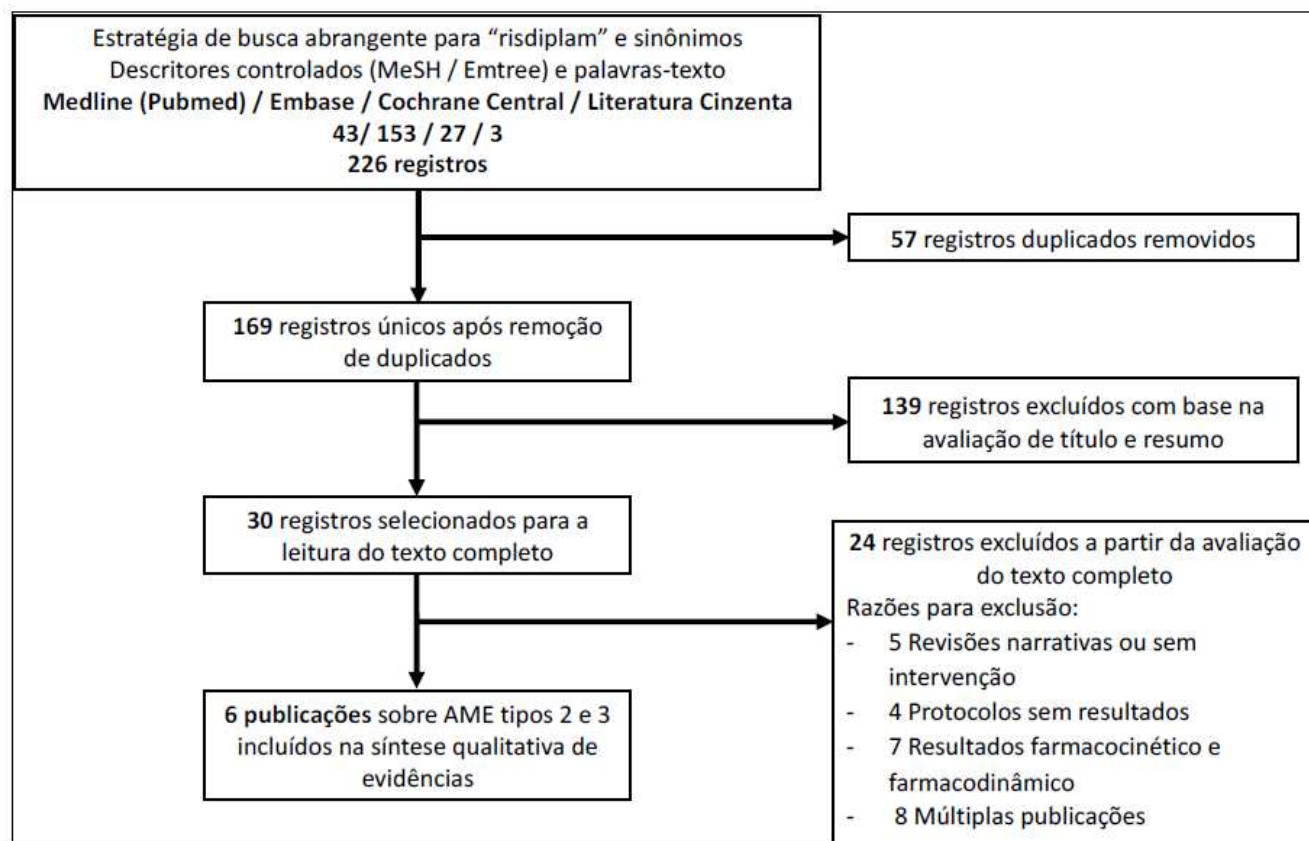


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante [11].

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

Estudos selecionados pelo demandante		Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
Autor, ano	Incluídos	Excluídos - Motivos	
Oskoui, 2021 [13]	X		
Day, 2021 [14]	X		
Sergott, 2021 [17]	X		
Mercuri, 2020 [15]	X		
Winnie, 2021 [16]	X		
Ribeiro, 2020 [18]	X		

Além dos materiais encaminhados, adota-se aqui como referência do estudo SUNFISH o seu protocolo com resultados publicado na base Clinicaltrials.gov sob o registro NCT02908685, o qual pode ser acessado em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>. Na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de

desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*) [19]. Quando disponível apenas em gráficos, os dados foram extraídos com o método de digitalização de imagens com auxílio do software livre webplotdigitizer (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Para a análise do risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta RoB 2, adotou-se a planilha padronizada pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos da UNB – LEFAR, disponível em: <https://doi.org/10.17632/j74kr3hgzh>

6.2 Caracterização da evidência clínica

Ensaio clínico (SUNFISH)

A partir das evidências identificadas, é aqui discutido o estudo SUNFISH (NCT02908685), principalmente a partir dos resumos e posters publicados por Day, 2021 [14], Oskoui, 2021 [13], Mercuri, 2020 [15] e nos resultados disponíveis em seu registro NCT02908685 [20]. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (2:1, risdiplam: placebo), duplo-cego, com pacientes com AME tipo II ou III e idade de 2 a 25 anos. O estudo, ainda em andamento (sem novos recrutamentos) de acordo com sua última atualização na base *Clinicaltrials.gov* em agosto de 2021 [20], foi organizado em duas Partes, descritas a seguir.

Parte 1

A Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de diferentes níveis de dose de risdiplam (estudo clínico de fase II) em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante (definido como incapacidade de andar sem ajuda por pelo menos 10 metros) a fim de determinar a dose adequada para a Parte 2 do estudo. O estudo incluiu neste primeiro momento, de forma sequencial, 51 indivíduos. A idade mediana na inclusão no estudo foi de 7 anos (amplitude de 2 a 24), 53% eram do sexo feminino, a pontuação MFM-32³ média foi de 42,9 (desvio padrão: 15), sendo que 73% tinham o diagnóstico de AME tipo II e 27% com AME tipo III. Os dados do estudo permitiram algumas análises exploratórias *post-hoc*⁴ de eficácia.

³ Escala Medida da Função Motora - 32 (MFM32): escala validada para avaliar quantitativamente a função motora compreendendo 32 itens, incluindo avaliações estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões (Fonte: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000500012>)

⁴ Uma análise *post hoc* consiste em análises estatísticas que foram especificadas depois que os dados já foram coletados, ou seja, que não foram planejados antes do experimento.

A Parte 2 avaliou a eficácia e segurança da dose selecionada da Parte 1 de risdiplam em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante. Os indivíduos foram tratados com risdiplam ou placebo após serem randomizados (2:1, risdiplam: placebo) e avaliados de forma duplo-cega. Neste segundo momento, o estudo incluiu 180 indivíduos e teve como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Como desfechos secundários, o estudo também avaliou mudanças nas escalas RULM⁵ e HFMSE⁶. A idade mediana no início do acompanhamento foi de 9 meses (amplitude de 2 a 25), e 50,6% eram do sexo feminino, 71,1% possuíam AME tipo II e 28,9% possuíam AME Tipo III, a maioria dos participantes possuía três cópias de SMN2 (87,8%), a pontuação MFM-32 média foi de 46,1 (desvio padrão: 11,5), a média da pontuação RULM foi de 16,7 (desvio padrão: 6,97) e a média da pontuação HFMSE foi de 16,3 (desvio padrão: 12,3).

Análises secundárias

Partindo de uma evidência da associação entre o tratamento com risdiplam e toxicidade oftalmológica em animais (degeneração de fotorreceptores periféricos e degeneração macular microcistóide na retina central após 5 - 6 meses de tratamento), Sergott et al. (2021)[17] conduziram uma análise combinando os dados dos estudos de indivíduos com AME (tipo I, II e III) tratados com risdiplam com objetivo de avaliar a segurança oftalmológica do tratamento. O estudo incluiu um total de 278 pacientes que receberam risdiplam e 60 pacientes que receberam placebo dos ensaios clínicos: FIREFISH (AME tipo I, idade entre 1 a 7 meses), SUNFISH (AME tipo II ou III, idade entre 2 a 25 anos) e JEWELFISH (AME tipo I, II ou III, e idade de 6 meses a 60 anos, previamente tratados com outros agentes). O estudo fez uso dos dados de exames oftalmológicos coletados periodicamente nos estudos primários, incluindo laudos clínicos e exames de imagem (exame clínico, autofluorescência e fotografia de fundo de olho, tomografia de coerência óptica de domínio espectral - SD-OCT). Ao todo, 245 indivíduos tratados com risdiplam concluíram com sucesso as avaliações SD-OCT programadas por pelo menos 2 meses, concluíram as avaliações: 15 pacientes tiveram avaliações com SD-OCT por 2,5 anos; 52 pacientes por 2 anos; 143 pacientes por 1 ano e 233 pacientes por 6 meses.

Meta-análise de comparação indireta

⁵ *Revised Upper Limb Module* (RULM): escala validada para avaliar a função de membros superiores em pacientes com AME consistindo em 19 itens que refletem vários domínios funcionais (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701745>)

⁶ Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (HFMSE): escala validada para avaliação de habilidades físicas em AME tipo II e III (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17658255>)

O demandante compartilhou em sua submissão os resultados de um estudo não publicado de revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre risdiplam e outros comparadores no tratamento da AME tipos I, II ou III nos desfechos de: sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Relata-se a condução de buscas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane CENTRAL, *Clinicaltrials.gov*, resumos de conferências especializadas em doenças neuromusculares, listas de referências e nove agências de ATS internacionais. Após as buscas, foram incluídos na rede de evidências os dados dos estudos clínicos SUNFISH (risdiplam, n = 180) e CHERISH (nusinersena, n = 126).

Apesar da rede de evidências disponível possa ser classificada como “ancorada”, sendo ambos os estudos incluídos randomizados contra placebo ou procedimento *sham*, foram identificados importantes desbalanceamentos em variáveis preditoras da função motora quando comparadas as características basais dos participantes dos dois estudos. Assim, a análise indireta adotou o método de comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*). Tal técnica faz uso de dados individualizados (*individual patient data* – IPD) e consiste na ponderação por escores de propensão com o objetivo de ajuste para diferenças entre os ensaios nas características basais dos indivíduos, a fim de identificar um conjunto coerente de estimativas de efeito relativas onde os métodos padrão de comparação indireta não são capazes [21]. Para tanto, pacientes do estudo SUNFISH foram pareados aos pacientes do estudo CHERISH (nusinersena) por meio das variáveis com impacto em desfechos: idade na triagem, número de cópias de SMN2 e escore de função motora na linha de base. O pareamento implicou uma perda de 45% do tamanho total da amostra do subconjunto SUNFISH (N = 68). Os desfechos avaliados por metanálise de comparações indiretas foram: desfecho relacionado à função motora (RULM) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos considerados sérios). A escolha do RULM baseou-se no fato de ser comum aos dois estudos, sendo aferido e relatado de forma comparável.

Mesmo não se tratando de um método formal indicado nas diretrizes metodológicas comparações indiretas tradicionais vigentes [22–24], trata-se de um dos métodos que tem sido proposto no cenário de evidências limitadas [25]. O mesmo método já foi abordado na comparação indireta de outros tratamentos, inclusive em situações não ancoradas (braço único), como a comparação entre nusinersena e onasemnogene abeparvovec em pacientes com AME tipo I recentemente publicada [26]. Contudo, como observado, nas situações de pequeno tamanho amostral, limita-se a capacidade de ajuste de fatores de confusão. Considerando a incerteza metodológica envolvida na situação, além da comparação indiretas ajustadas por pareamento (MAIC), foi realizada a meta-análise em rede bayesiana com modelo dos efeitos aleatórios (NWM, *network meta-analysis*) e a comparação indireta não ajustada (método de Bucher)

Avaliação do risco de viés

Dado que a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do uso de risdiplam para o tratamento de AME tipo II e III é proveniente de um estudo clínico randomizado (SUNFISH), fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos RoB-2 em relação ao desfecho mais crítico (proporção

de pacientes que alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32 e eventos adversos). Apesar de ter feito uso da ferramenta em seu dossiê, o demandante não deixou os motivos que fundamentaram o julgamento do risco de viés em cada um dos domínios. Assim, apresenta-se aqui a análise do risco de viés realizada internamente pela Secretaria-Executiva da Conitec do estudo SUNFISH (Parte 2).

A Figura 5 apresenta o julgamento final do risco de viés e a avaliação de cada domínio da ferramenta Rob-2. O detalhamento da avaliação em item da ferramenta encontra-se disponível no Apêndice deste relatório (Quadro S1). Em resumo, foram identificadas apenas algumas preocupações devido à ausência de uma publicação completa. Contudo, os relatos disponíveis possuem elementos que fortalecem a confiança em seu rigor metodológico.

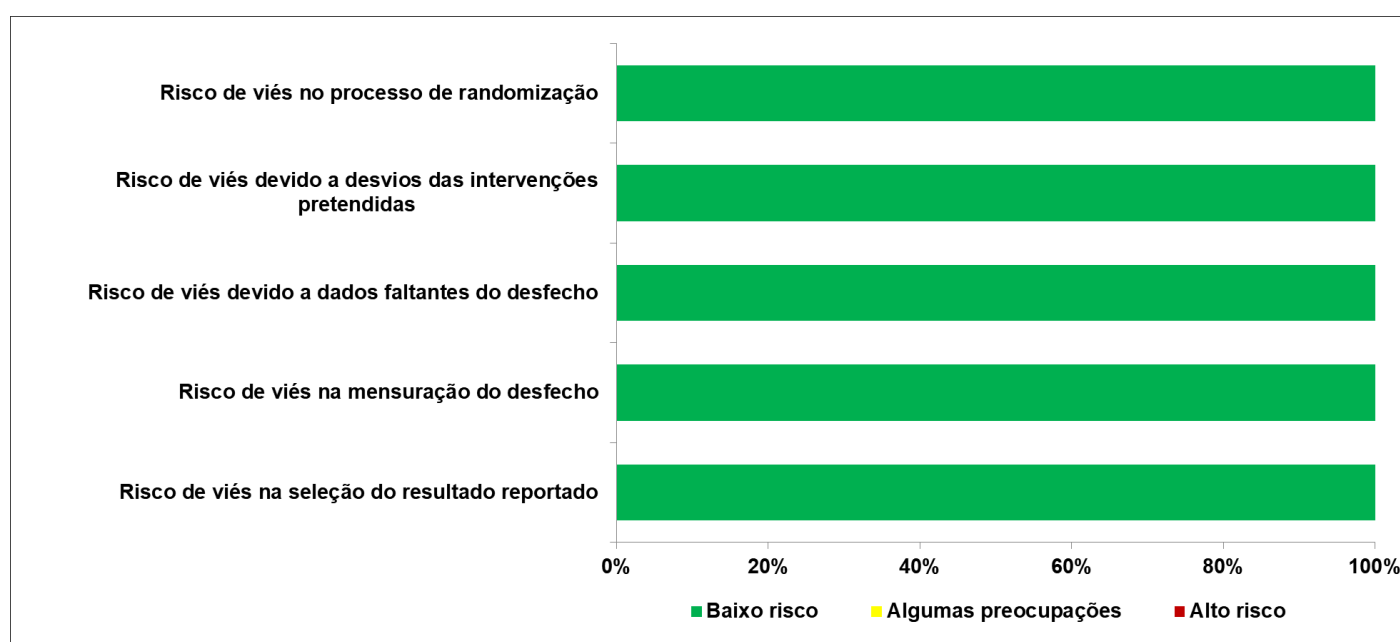


Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2. Fonte: Elaboração própria

Considerando a avaliação geral dos desfechos críticos identificados, considera-se o risco de viés como baixo pelo fato de se tratar de um estudo randomizado, duplo-cego pautado por desfechos relevantes para a tomada de decisão. A seguir, são descritos os achados nos desfechos analisados.

Em relação ao estudo de revisão sistemática e meta-análise compartilhados, o demandante apresentou uma avaliação do risco de viés com uso do Instrumento AMSTAR-2. As principais limitações identificadas foram: ausência de protocolo registrado ou publicado, ausência de dupla seleção de estudo ou extração de dados, ausência de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos e ausência da avaliação do risco de viés de publicação. Após avaliação do texto completo do estudo publicado, considerou-se adequada a análise crítica apresentada. Dado o contexto de serem tratamentos recentes em uma doença rara, é pouco provável que existem evidências adicionais àquelas identificadas, apesar das limitações identificadas os vieses identificados estejam com ainda poucos estudos, consideramos a revisão

sistemática de qualidade moderada. A análise completa dos critérios AMSTAR 2 está disponível nos apêndices deste relatório (Quadro S2).

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta motora

Ao final de 12 meses, 56% dos pacientes da Parte 1 do estudo SUNFISH atingiram uma mudança de pelo menos três pontos na pontuação total MFM-32⁷, e ao final de 24 meses 54% dos participantes obtiveram essa mudança mínima. Para efeitos de comparação, cita-se que a história natural da doença (estudo NatHis-SMA, NCT02391831, n = 78) implicaria em apenas 27% e 17% dos pacientes atingindo este marco em 12 e 24 meses, respectivamente. Em relação aos níveis de SMN, o tratamento com risdiplam levou a um aumento médio de duas vezes nos níveis de proteína SMN no sangue após 4 semanas de uso, mantido por ≥ 12 meses. Não foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação do tratamento ao longo dos 24 meses de seguimento [13,14].

Na Parte 2, ao final de 12 meses, 38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59) no grupo placebo. Apesar de não apresentado pelos autores, tal proporção reflete um Risco Relativo (RR) de 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174; p-valor = 0,05503) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174) para se obter este benefício. Dentro do mesmo período, 69,6% (IC95%: 60,7 a 78,4 n = 80/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54,2% (IC95%: 40,7 a 67,8; n = 32/59) dos que receberam placebo (p = 0,043), o que confere ao risdiplam um RR de 1,28 (IC95%: 0,98 a 1,67; n = 174; p-valor = 0,04978) e um NNT de 7 (IC95%: 3 a 1156; n = 174).

⁷ Mudança minimamente importante (MFM-32): existem evidências de que uma mudança 2,5 pontos na pontuação total da MFM-32 pode ser considerada clinicamente importante. (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166523>)

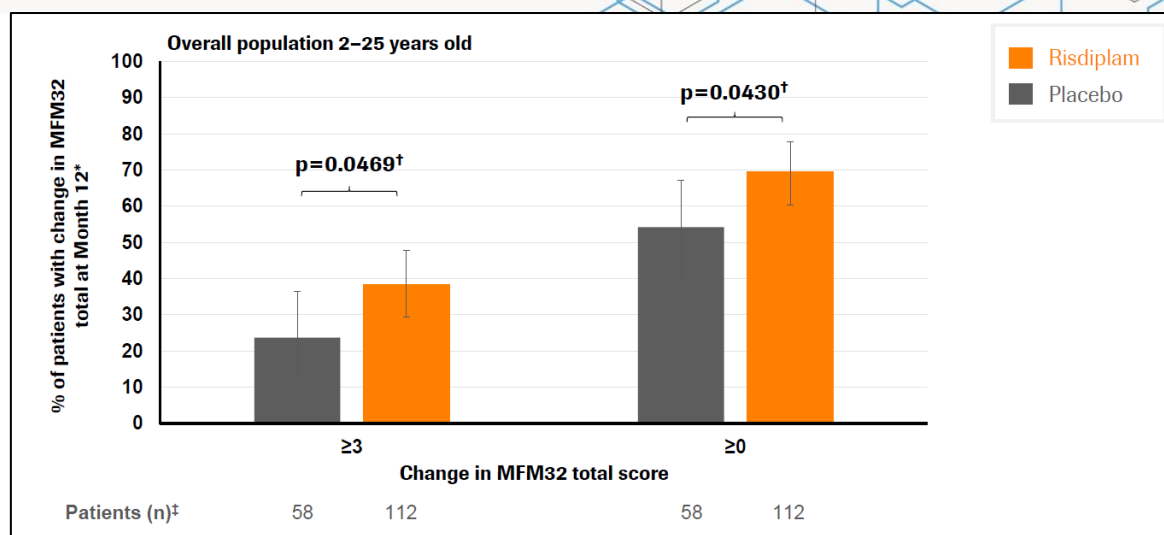


Figura 4. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 meses de tratamento. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

No acompanhamento de 24 meses, agora não mais seguido pela comparação com um grupo placebo, 32% (IC95%: 23,8 a 41,6; n = 33/103) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32. Dentro do mesmo período, 58% (IC95%: 48,6 a 67,5; n = 60/112) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32.

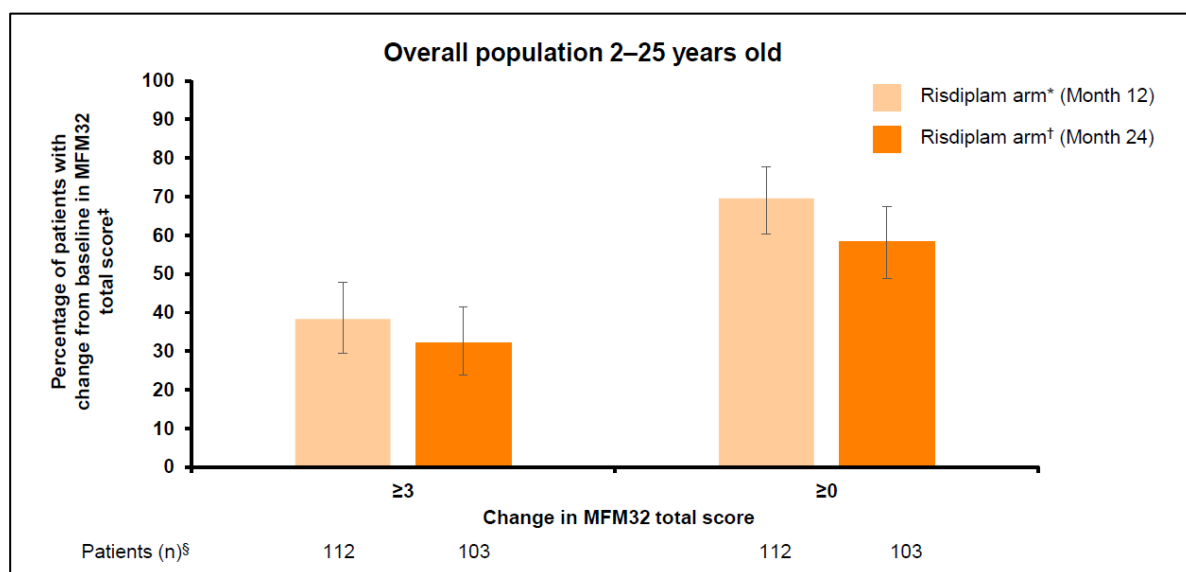


Figura 5. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 e 24 meses de tratamento. Fonte: Mercuri, 2020[15]

Tais achados foram consistentes com aumentos médios nas pontuações das demais escalas avaliadas ao longo do tempo (Figura 6).

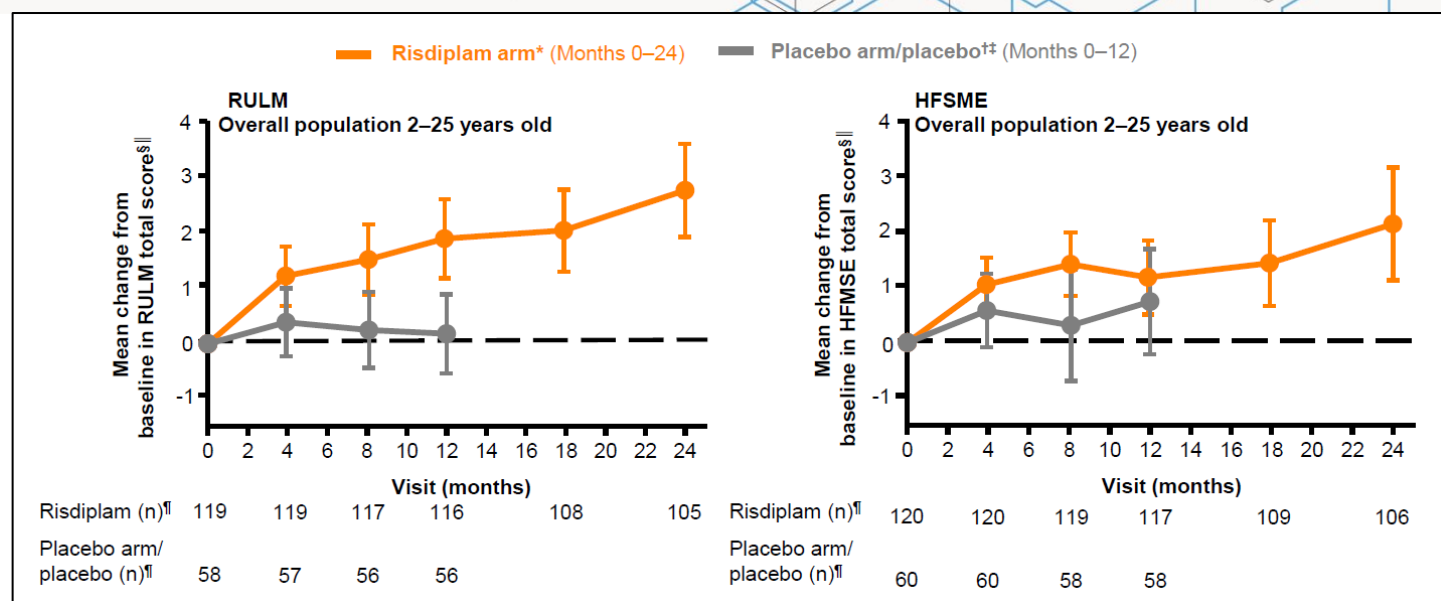


Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

Para fins de comparação, o esperado pela história natural seria de não haver qualquer ganho e até seguir uma tendência de perdas de pontos ao longo do tempo [13].

Os resultados da comparação indireta em relação à resposta na escala RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses) obtiveram estimativas pontuais favoráveis ao risdiplam, porém, com uma imprecisão muito importante: OR: 2,64 (IC95%: 0 a 114,51) com uso da técnica MAIC; OR: 2,59 (IC95%: 0,39 a 17,25) com a meta-análise bayesiana e OR: 2,66 (IC95%: 1 a 8,79) com o método de Bucher. A meta-análise bayesiana identificou uma probabilidade de 87% de que risdiplam seja o melhor tratamento.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Na Parte 1 do estudo SUNFISH (n = 51), o tratamento com risdiplam teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: pirexia (55%); tosse (35%); vômitos (33%) e infecção do trato respiratório superior (31%). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados: pneumonia (6%) e fratura de fêmur (4%). Não foi relatado nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento e todos os eventos foram avaliados como relacionados à doença subjacente e a idade dos pacientes [14].

Nos dados disponíveis do seguimento de 12 meses da Parte 2 do estudo SUNFISH (n = 180), o tratamento também teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: infecção do trato respiratório superior, 31,7% (n = 38); nasofaringite, 25,8% (n = 31); pirexia, 20,8% (n = 25); cefaleia, 20% (n = 24); diarreia, 16,7% (n = 20), vômitos, 14,2% (n = 17) e tosse, 14,2% (n = 17). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados:

pneumonia, 7,5% (n = 9) e influenza, 1,7% (n = 2). Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento foi observado [13].

Toxicidade oftalmológica

Na análise conjunta de 158 pacientes que receberam de forma não mascarada (aberta) o risdiplam, nove pacientes, 5,7% (n = 9/158) tiveram algum efeito adverso oftalmológico codificado em problemas oculares: hiperemia conjuntival, 1,3% (n = 2/158); blefarite, 0,6% (n = 1/158); olho seco, 0,6% (n = 1/158); eczema de pálpebra, 0,6% (n = 1/158); alergia ocular, 0,6% (n = 1/158); cisto macular, 0,6% (n = 1/158); hiperemia ocular, 0,6% (n = 1/158); fotopsia, 0,6% (n = 1/158) e exsudados retiniais, 0,6% (n = 1/158). Três dos eventos (cisto macular, exsudato retinal e hiperemia conjuntival) foram relatados como consequência da própria avaliação oftalmológica e resolvidos com a manutenção do tratamento com risdiplam. Ao considerar os dados conjuntos de 180 pacientes dos estudos mascarados (*blinded*), 7,2% (13/180) apresentaram pelo menos um evento adverso oftalmológico: olho seco, 3 (1,7%); conjuntivite alérgica, 2 (1,1%); dor ocular, 2 (1,1%); catarata subcapsular, 1 (0,6%); hemorragia conjuntival, 1 (0,6%); prurido ocular, 1 (0,6%); distúrbio da pálpebra, 1 (0,6%); aumento de lacrimejamento, 1 (0,6%); hiperemia ocular, 1 (0,6%); opacificação da cápsula posterior, 1 (0,6%); visão turva, 1 (0,6%) e deficiência visual, 1 (0,6%). Contudo, os autores ressaltam que os eventos observados não foram sugestivos de toxicidade induzida por risdiplam e foram resolvidos com a manutenção do tratamento com risdiplam. Nenhum evento oftalmológico levou à descontinuação do tratamento.

6.3 Certeza geral da evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no quesito de efetividade e moderada no quesito de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados disponíveis não permitem uma comparação direta com a terapia disponível no SUS (nusinersena) e ainda possuem um grau importante de incerteza, tendo suas estimativas de efeito relativo (RR e NNT) apresentado intervalos de confiança amplos que incluem valores com impacto para a tomada de decisão (Tabela 4).

Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com risdiplam em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II e III a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risdiplam	Controle			
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala MFM-32 ≥ 3)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) vs. 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59). RR: 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174. NNT: 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala RULM ≥ 2)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	OR: 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25) comparado a nusinersena (meta-análise bayesiana)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala MFM-32 ≥ 0)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	69,6% (IC95%: 60,7 a 78,4 n = 80/115) vs. 54,2% (IC95%: 40,7 a 67,8; n = 32/59). RR de 1,28 (IC95%: 0,98 a 1,67; n = 174). NNT: 7 (IC95%: 3 a 1156; n = 174)	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: até 2,5 anos)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ²	nenhum	278	60	Sem eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO

NOTA: ¹Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS; ²Intervalos de confiança amplos, incluindo limiares com impacto para a tomada de decisão

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados nas Partes 1 e 2 do estudo SUNFISH. Apesar disso, há incertezas quanto ao tamanho de efeito e precisão nas estimativas obtidas no desfecho crítico de proporção de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala MFM-32 (diferença ≥ 3): 38% (IC95%: 29 a 48) vs. 24% (IC95%: 12 a 35) e um NNT de 7 (IC95%: 4 a 197). A resposta motora também foi observada em outras escalas validadas com bases nos dados de seguimento. Considerando a influência da imprecisão e da evidência indireta quando comparado à tecnologia disponível no SUS (nusinersena), a certeza da evidência foi julgada como BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) no desfecho crítico (MFM-32 ≥ 3) e importante (MFM-32 ≥ 0). Neste aspecto, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, mesmo com a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de risdiplam e com seguimentos de até 2,5 anos, não foram observados eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento. De qualquer forma, em se tratando de um medicamento novo e com disseminação populacional ainda incipiente, reforça-se a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do risco de viés com a ferramenta Rob-2.0 e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de alta dose de risdiplam é seguro no tratamento da AME tipo II e III.

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos favoráveis, porém com incertezas em relação ao tamanho de efeito e imprecisão. Não estão disponíveis comparações diretas entre os medicamentos com uso aprovado atualmente, o que torna ainda mais limitada a discussão. Embora não tenha sido formalmente discutido em termos de preferências dos pacientes ou cuidadores no estudo clínico aqui discutido, é importante destacar também a vantagem da via oral do tratamento em comparação com o atual tratamento disponível no SUS (nusinersena), o qual é realizado por meio de ciclos periódicos de injeções intramedulares com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Risdiplam vs. nusinersena vs. Cuidado de Suporte.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes pediátricos com AME tipo II ou III com idade média de 4 anos de idade e peso médio de 15,9kg	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	Por toda a vida (85 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida total. Transições para: Não senta → Senta → Fica em pé → Caminha	Adequado. A sobrevida foi considerada a mesma para a intervenção e o comparador. Para AME tipo II foi projetada a partir de uma metanálise de curvas de sobrevida e para AME tipo III foi igual à da população geral.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade para os estados de saúde do modelo obtidas de questionários EQ-5D aplicado a pais de pacientes	Adequado. Dados HINE-2 do estudo NatHis-SMA.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos ambulatoriais e hospitalares extraídos de um estudo de micro custeio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizando o método TDABC. Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo extraídos do Relatório da CONITEC de 2018 para essa tecnologia. Custos dos medicamentos Nusinersena extraído do preço proposto no Relatório da CONITEC de 2019 Preço proposto ao risdiplam assumindo isonomia de tratamento tributário com o nusinersena.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado

Método de modelagem	Modelo de estados transicionais (Cadeias de Markov)	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de ciclos mensais pressupondo que os pacientes que evoluíam a doença não poderiam regredir. Todos começam no estado “Não Senta” podendo a partir deste evoluir para estados de desenvolvimento motor melhores ou permanecer no mesmo. Não foram incluídos dados dos eventos adversos por não haver diferenças estatísticas entre os braços.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizado análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)	Inadequado. A análise determinística deixou de fora algumas variáveis importantes como o horizonte temporal e o custo do risdiplam. A análise probabilística não continha curva de aceitabilidade e apresentou um resultado incoerente onde o nusinersena obteve efeito menor que o tratamento de suporte. O modelo apresenta erros na programação.

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-utilidade do risdiplam em comparação ao nusinersena e ao cuidado de suporte exclusivo nos pacientes pediátricos com AME tipo II e III. O horizonte temporal da análise foi *life-time* (85 anos), onde as características basais dos pacientes refletem aquelas observadas em uma série e em um subgrupo dos pacientes do estudo SUNFISH [16] comparável aos pacientes do estudo CHERISH [27]. A tabela 3 reflete as características dos pacientes e a distribuição inicial deles nos estados do modelo. O peso dos pacientes é atualizado a cada ciclo.

Um modelo de Markov de ciclos mensais foi construído sob a perspectiva do SUS para simular 6 estados de transição que estão representados na figura 7: “Não senta”, “Senta com apoio”, “Senta sem apoio”, “Fica em pé”, “Caminha” e “Morte”. Esses estados de transição se alinham com os marcos de desenvolvimento motor do desfecho secundário (HINE-2).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes nos estados do modelo.

Característica basal	Valor utilizado no modelo
Idade (em anos) *§	4
Proporção do sexo feminino (%) *§§	50%
Peso (Kg) **	15,9
Proporção de pacientes com AME tipo 2 *	33%
Proporção de pacientes com AME tipo 3 *	67%
Proporção em suporte respiratório *	10%
Proporção de pacientes no estado “Não senta” na linha de base (MFM=32 item 9=0)**	0%
Proporção de pacientes no estado “Senta com apoio” na linha de base (MFM-32 item 9=1)**	13%
Proporção de pacientes no estado “Senta sem apoio” na linha de base (MFM-32 item 9=2,3)**	74%
Proporção de pacientes no estado “Fica em pé” na linha de base (MFM 25)**	6%
Proporção de pacientes no estado “Caminha” na linha de base (mais elevado grau de mobilidade)**	7%

* Estimativa baseada em série de casos de pacientes brasileiros portadores de AME tipos 2 e 3, acompanhados em centro especializado (100)

** Conforme observado ao início do estudo SUNFISH (85, 89).

§ Idade média ao início do seguimento de 3,52 anos na coorte de Mendonça e de 3,7 anos no estudo CHERISH e na subamostra do estudo SUNFISH a ele pareada (86, 100)

§§ Proporção média de sexo feminino ao início do seguimento de 48,5% na coorte de Mendonça e de 53% no estudo CHERISH e na subamostra do estudo SUNFISH a ele pareada (100).

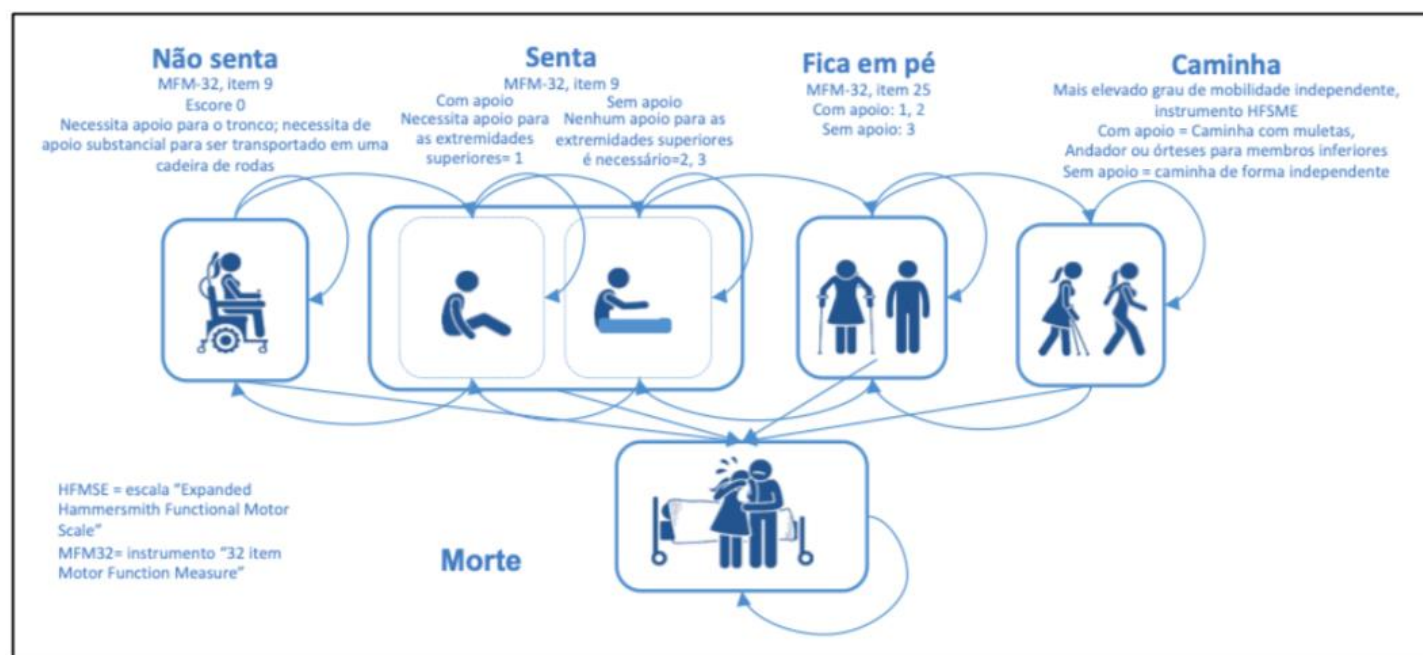


Figura 7. Esquema de estados de transição do modelo de Markov.

O mapeamento dos escores dos itens MFM-32 e HFSME para os estados de saúde da função motora do modelo foram validados com profissionais de saúde em um grupo de foco, e foi descrito da seguinte forma:

- Não senta: MFM-32, item 9, escore 0. Necessita apoio para o tronco e necessita de apoio substancial para ser transportado em uma cadeira de rodas.
- Senta com apoio: MFM-32, item 9, escore 1. Necessita apoio para as extremidades superiores.
- Senta sem apoio: MFM-32, item 9, escores 2 ou 3. Nenhum apoio para as extremidades superiores é necessário.
- Fica em pé: MFM-32, item 25, escores 1, 2 ou 3. Capaz de ficar em pé com ou sem apoio.
- Caminha: HFMSE, mais elevado grau de mobilidade independente obtido, agrupados: caminha com muletas, caminha com andador ou órteses para membros inferiores e caminha de forma independente.

Um modelo multiestado de tempo contínuo foi construído para a obtenção das probabilidades de transição entre os marcos de desenvolvimento motor. Esse tipo de modelo é útil para obter estimativas em intervalos de tempo menores a partir de estados de saúde observados em intervalos de tempo maiores, como no caso da aquisição ou perda de marcos motores, que pode acontecer em um intervalo de tempo menor que 4 meses (a avaliação da escala MFM-32 e HFSME foi realizada a cada 4 meses no estudo SUNFISH).

Tabela 4. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo *multiestado* para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”.

De / Para	Não senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha
Não senta	8	3	1	0	0
Senta com apoio	8	45	8	0	0
Senta sem apoio	4	7	378	5	0
Fica em pé	0	0	6	27	2
Caminha	0	1	3	4	24

Tabela 5. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo *multiestado* (IC de 95%).

De / Para	Não senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha
Não senta	0,8515 (0,1166–0,9747)	0,145 (0,0244–0,8487)	0,0036 (0,0004–0,0542)	0 (0–0,0002)	0 (0–0)
Senta com apoio	0,0635 (0,0314–0,297)	0,8922 (0,6667–0,9366)	0,0442 (0,0182–0,079)	0,0001 (0–0,0003)	0 (0–0)
Senta sem apoio	0,0003 (0,0001–0,0031)	0,0079 (0,0028–0,0153)	0,9863 (0,9766–0,9929)	0,0054 (0,0011–0,0112)	0,0001 (0–0,0002)
Fica em pé	0 (0–0,0001)	0,0003 (0,0001–0,0008)	0,0684 (0,0253–0,138)	0,9087 (0,8318–0,9574)	0,0226 (0–0,0607)
Caminha	0 (0–0)	0 (0–0)	0,0025 (0,0004–0,0091)	0,0687 (0,0249–0,1515)	0,9288 (0,8345–0,9736)

As probabilidades de transição foram consideradas constantes para todo o horizonte temporal. O modelo não considera qualquer efeito do tratamento na sobrevida dos pacientes. Os anos de vida ganhos foram considerados iguais para o risdiplam, o nusinersena e o tratamento de suporte. Mas para determinar essa sobrevida foram identificados 7 estudos cujos resultados foram sintetizados em uma única curva de sobrevida Kaplan-Meier (KM) através do método de pseudodados de pacientes individuais derivados das curvas individuais publicadas. A figura 8 revela essa transformação. Um dos estudos utilizados (Belter, 2018) [28] foi identificado com alto risco de viés e, portanto, foi construído um cenário de curva que considerava e outro que o excluía da análise. Além desses métodos com dados secundários um grupo de foco com 3 especialistas foram consultados para fornecer estimativas de sobrevivência de pacientes com AME tipo II com cuidados de suporte nos anos 15, 30 e 50. A tabela 6 fornece as estimativas dos três cenários. Concluiu-se que o cenário de curvas que excluiu o estudo de Belter, 2018 forneceu as melhores estimativas.

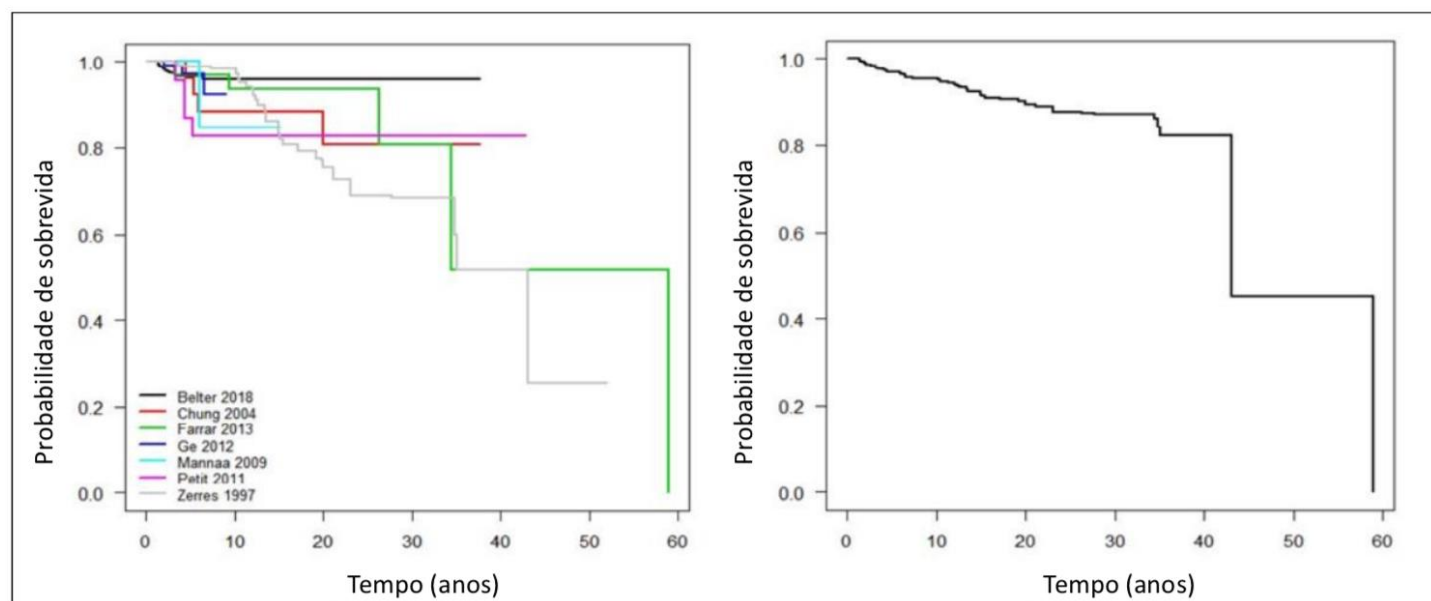


Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas

Tabela 6. Resultados do grupo focal de especialistas sobre probabilidades de sobrevivência

Horizonte de tempo, em anos	Grupo focal de especialistas	Agrupamento de todos os estudos	Agrupamento de todos os estudos, exceto Belter 2018
15	~85%	92%	84%
30	~60%	87%	71%
50	<30%, >10%	45%	31%

A sobrevida foi extrapolada para o horizonte do modelo utilizando critérios de informação de Akaike (Akaike Information Criterion – AIC), o critério de informação Bayesiano (BIC) e avaliação gráfica visual de cada função paramétrica embasadas na curva de sobrevida excluindo o estudo Belter, 2018 [28]. A tabela 7 mostra os resultados onde o melhor ajuste seria obtido usando a distribuição gama generalizada seguido pela Gompertz. Esta última foi escolhida por apresentar uma transição mais suave na cauda em direção ao zero.

Tabela 7. Ajuste estatístico da curva de sobrevida

Distribuição paramétrica	CIA (ranqueamento)	CIB (ranqueamento)
Exponencial	3434,1 (7)	3438,2 (7)
Weibull	3338,0 (3)	3346,1 (3)
Log-normal	3376,9 (6)	3385,1 (6)
Gama generalizada	3314,2 (1)	3326,5 (1)
Log-logística	3363,9 (5)	3372,1 (5)
Gompertz	3328,0 (2)	3336,1 (2)
Gama	3348,3 (4)	3356,4 (4)

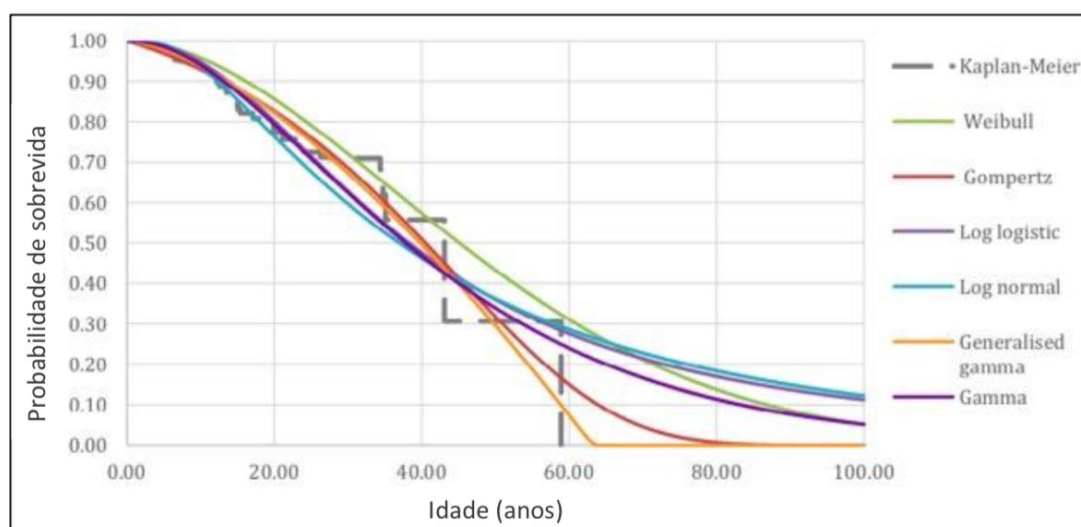


Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes estatísticos.

Para o AME tipo III foi utilizada a tabela nacional de expectativa de vida calculada pelo IBGE para o ano de 2018 [29].

As probabilidades obtidas na meta-análise de comparações indiretas com horizonte de 12 meses foram convertidas para probabilidades mensais. Através delas foi calculada a razão de risco (RR) para nusinersena vs. risdiplam usando a fórmula:

$$RR_{1m} (Nusi vs Risd) = \frac{\frac{P_{1m} (Nusi)}{P_{1m} (Sham)}}{\frac{P_{1m} (Risd)}{P_{1m} (Plcb)}}$$

O resultado foi um RR de 0,66. Os valores estão demonstrados na tabela 8.

Tabela 8. Riscos relativos calculados entre nusinersena e risdiplam

Comparadores	Proporção de respondedores pelo escore RULM em 12 meses (≥ 2 pontos)	Probabilidade em 1 mês	Razão de riscos
Nusinersena (CHERISH)	66%	8,6%	-
Sham control (CHERISH)	56%	6,1%	-
Risdiplam (SUNFISH)	88%	16,20%	-
Placebo (SUNFISH)	64%	8,16%	-
-	-	-	0,66

Custo e utilidades dos eventos adversos não foram considerados no modelo pois os estudos indicam frequências comparáveis dos eventos em ambos os braços.

Os valores de utilidade foram calculados a partir de dados do HINE-2 do estudo NatHis-SMA [30]. A tabela 9 fornece os resultados dos estudos com valores de utilidade para os estados de transição do modelo

Tabela 9. Valores de utilidade utilizados no modelo

Estado	Utilidade no caso-base
Não senta	0,4877
Senta com apoio	0,5358
Senta sem apoio	0,5358
Fica em pé	0,5646
Caminha	0,8373

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Como fonte de dados foi utilizado um estudo de microcusteio realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma coorte de 43 pacientes portadores de AME-5q com fenótipos classificados como tipos 1 a 4 tiveram os custos de seus acompanhamentos ambulatoriais e hospitalares referentes ao ano 2019 avaliados de forma retrospectiva por meio do método *time-driven activity based costing* (TDABC) [31]. Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach (2016) e foram considerados custos mensais compatíveis ao ciclo do modelo.

Tabela 10. Custos mensais dos estados de transição do modelo

Estados de	Não senta*			Suporte Ventilatório**			Senta com ou sem apoio*			Fica em pé*			Caminha*		
	- Comparável a <u>AME tipo 1</u> para custeio [§]			- Comparável a <u>AME tipo 1</u> para custeio [§]			- Comparável a <u>AME tipo 2</u> para custeio [§]			- Comparável a <u>AME tipo 3</u> para custeio [§]			- Comparável a <u>AME tipo 4</u> para custeio [§]		
Custos mensais médios por paciente	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)
Hospitalização	R\$704	R\$528	R\$881	R\$856	R\$642	R\$1.070	R\$279	R\$208	R\$348	R\$46	R\$34	R\$57	-	-	-
Ambulatório	R\$147	R\$110	R\$183	R\$94 ^{§§}	R\$71	R\$118	R\$114	R\$85	R\$142	R\$78	R\$58	R\$97	R\$102	R\$76	R\$127
Suporte ventilatório (respirador e insumos)	-	-	-	R\$3.176	R\$2.382	R\$3.970	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Estudo de microcusteio realizado em centro para o tratamento da AME no Brasil (33)

** Relatório CONITEC "Ventilação mecânica invasiva domiciliar" (2018) (94)

§ A atribuição dos custos de diferentes fenótipos de AME aos estados de saúde do modelo foi baseada na classificação proposta no artigo de Butchbach et al. (2016) (18)

§§ Inclui custo mensal com recursos humanos para suporte ventilatório e custo médio mensal com tratamento de infecções.

O preço proposto para incorporação é de R\$ 25.370,00 por frasco (sem impostos e contribuições). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% de ICMS aprovado para EVRYSDI® é de R\$ 44.173,00.

Risdiplam atualmente não possui isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS. Portanto, vale destacar que, sendo incorporado ao SUS, o demandante diz ser necessário a desoneração dos mencionados tributos para risdiplam. Do contrário a Roche fará incidir sobre o preço ora proposto para incorporação os tributos devidos a tempo e modo, uma vez que toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos de R\$ 25.370,00 por frasco.

Tabela 11. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal

Medicamento	Apresentação	Posologia no modelo	Custo unitário por unidade da apresentação no modelo
Risdiplam	Frasco com 60 mg de Risdiplam	Uma administração ao dia por via oral, dose conforme faixa etária e peso: - Entre 2 meses e < 2 anos de idade: 0,2 mg/kg - ≥ 2 anos de idade e < 20 kg: 0,25 mg/kg - ≥ 20 kg: 5 mg	R\$ 25.370,00 [§]
Nusinersena	Frasco-ampola com 12 mg de Nusinersena	4 doses de ataque nos dias 0, 14 e 28 e 58 Após, 1 dose a cada 4 meses Administração intra-tecal	R\$ 159.000,00* + R\$ 2.046,00**

[§] Assumindo isonomia de tratamento tributário com nusinersena

* Preço proposto para submissão Conitec e incorporação em 2019

** Custo médio por procedimento de administração intratecal de nusinersena em pacientes com AME tipo 1 em centro de referência do SUS conforme estudo de microcusteio específico(33).

Como análise de sensibilidade determinística foi construído um diagrama de Tornado onde os parâmetros foram variados de acordo com seus intervalos de confiança. O valor do risdiplam não foi variado na análise de sensibilidade, porém é uma das variáveis que mais impactam o modelo. Uma simulação com o valor do risdiplam onerado com preço PMVG 18% foi realizada para observar o comportamento da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) nessa situação. A tabela 12 fornece os valores utilizados no diagrama de Tornado.

Tabela 12. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior	Distribuição ASP
Proporção de pacientes do sexo feminino na linha de base	26%	75%	Beta
Peso corporal (kg)	7,4	21,7	Gama
Risdiplam: probabilidade de transição Não senta -> Senta com apoio	0,0248	0,9029	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta com apoio --> Não senta	0,0314	0,2970	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Senta com apoio	0,0029	0,0184	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta com apoio --> Senta sem apoio	0,0182	0,0793	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Fica em pé	0,0011	0,0114	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Fica em pé --> Senta sem apoio	0,0254	0,1388	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Fica em pé --> Caminha	0,0000	0,0607	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Caminha --> Fica em pé	0,0253	0,1606	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Não senta --> Senta com apoio	0,0248	0,8916	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta com apoio --> Não senta	0,0314	0,5497	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Senta com apoio	0,0029	0,0178	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta com apoio --> Senta sem apoio	0,0182	0,0884	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Fica em pé	0,0000	0,0001	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Fica em pé --> Senta sem apoio	0,0254	0,9049	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Fica em pé --> Caminha	0,0000	0,0001	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Caminha --> Fica em pé	0,0253	0,3428	Beta
Razão de riscos entre nusinersena e risdiplam para probabilidades de transição	0,49	0,82	Log Normal

Custo mensal com hospitalizações: "Não senta" (R\$)	R\$ 528	R\$ 881	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Senta com apoio" (R\$)	R\$ 209	R\$ 348	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Senta sem apoio" (R\$)	R\$ 209	R\$ 348	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Fica em pé" (R\$)	R\$ 34	R\$ 57	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Não senta" (R\$)	R\$ 110	R\$ 183	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Senta com apoio" (R\$)	R\$ 85	R\$ 142	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Senta sem apoio" (R\$)	R\$ 85	R\$ 142	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Fica em pé" (R\$)	R\$ 59	R\$ 98	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Caminha" (R\$)	R\$ 76	R\$ 127	Log Normal
Custo mensal do suporte ventilatório permanente (R\$), esses valores são multiplicados pela proporção de pacientes em uso de ventilação (10%)	R\$ 245	R\$ 408	Log Normal
Valor de Utilidade: "Não senta"	0,4476	0,5251	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Senta com apoio"	0,5096	0,5589	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Senta sem apoio"	0,5096	0,5589	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Fica em pé"	0,50	0,63	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Caminha"	0,8	0,8712	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade

ST, sobrevida total.

Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Nusinersena	9.551.218	9,73	9.383.125	0,1	96.352.206,05
Risdiplam	14.145.685	9,81	4.594.466,42	0,086	53.004.369,16

Nessa simulação inicial, o nusinersena sofre dominância estendida do risdiplam, ou seja, ao oferecer esse medicamento a uma proporção da população e cuidado de suporte a outra parcela, o nusinersena seria uma alternativa mais cara e menos efetiva. Assim o nusinersena foi excluído e uma nova simulação foi feita apenas com risdiplam e Cuidado de Suporte (Tabela 14 e Figura 10).

Tabela 14. Resultados da avaliação econômica excluindo dominância estendida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Risdiplam	14.145.685	9,81	13.977.591,12	0,1841	75.938.549,34

Em um horizonte temporal da vida toda, excluindo o nusinersena que sofre dominância estendida a RCEI é de R\$ 75.938.549,34/QALY.

As variáveis que compuseram o diagrama de tornado que mais impactaram o modelo foram: a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “caminha” no braço risdiplam; a probabilidade mensal de transitar do estado “senta sem apoio” para “fica em pé” no braço risdiplam; a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “senta sem apoio” no braço risdiplam; e a probabilidade mensal de transitar do estado “caminha” para o estado “fica em pé” no braço risdiplam. A RCEI variou de R\$27.491.392,72/QALY até R\$ 140.885.820,43/QALY.

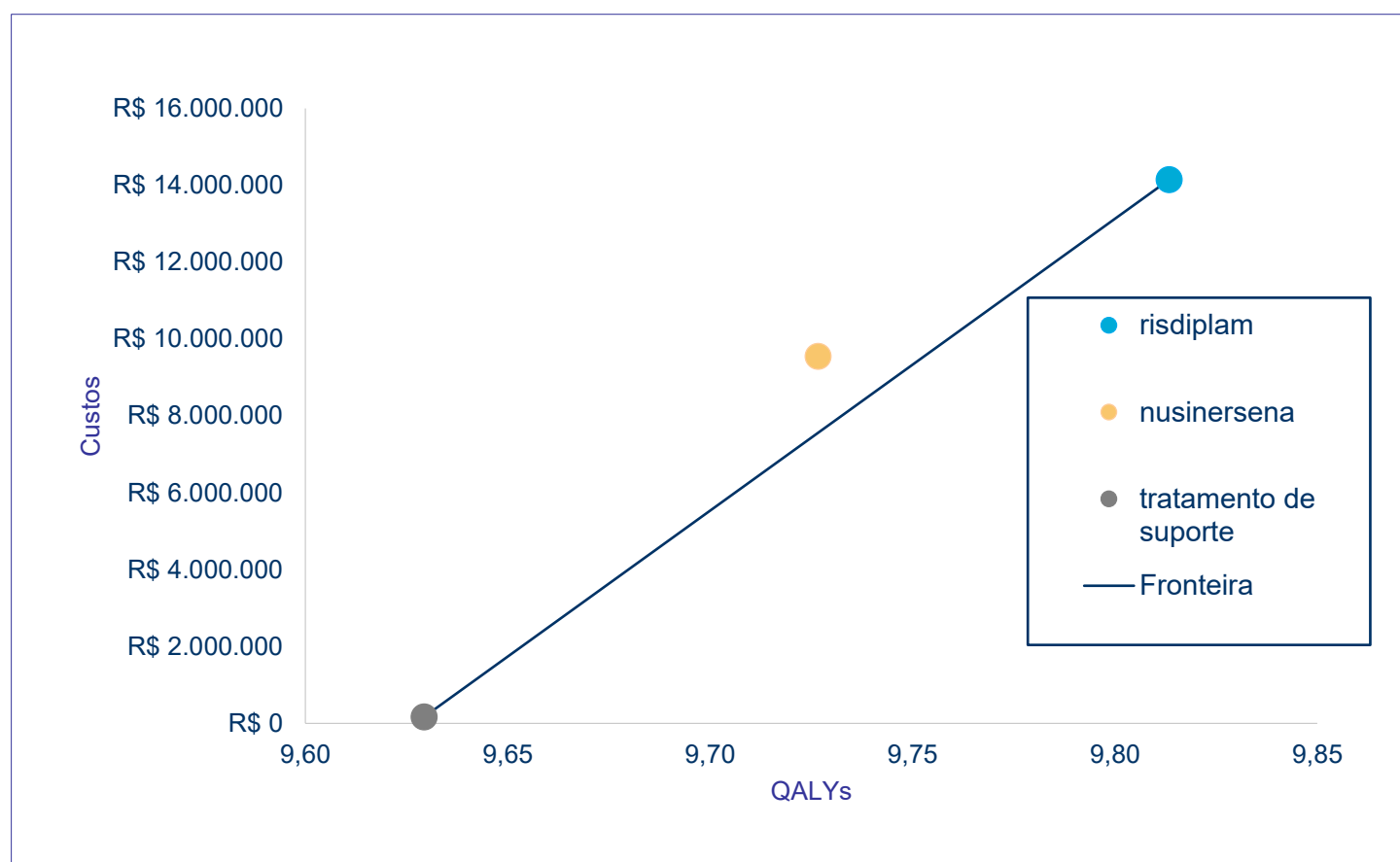


Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam

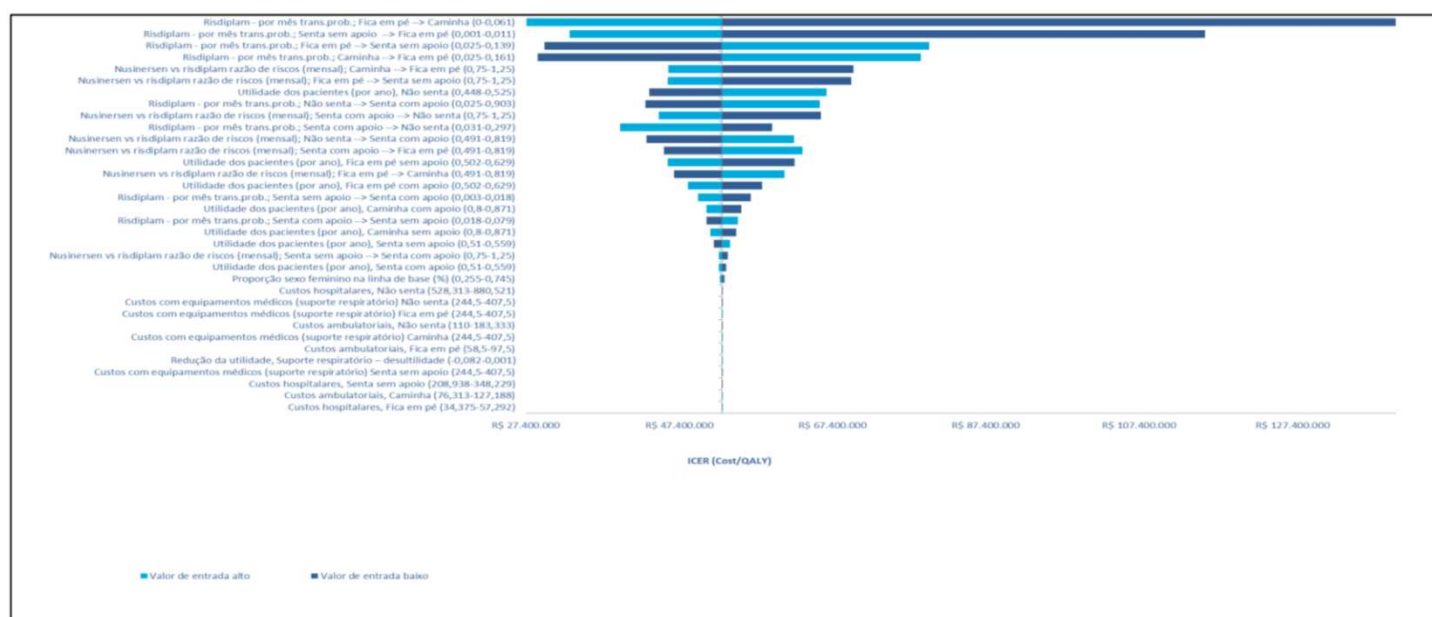


Figura 11. Diagrama de Tornado

Na análise de sensibilidade probabilística 100% das simulações do risdiplam foram mais efetivas com um custo maior em relação ao nusinersena; em 100% das simulações risdiplam foi mais efetivo e mais custoso do que o nusinersena. Na comparação com o tratamento de suporte, em 57,1% das simulações risdiplam esteve associado a maior efetividade a um maior custo, e em 42,9% dos casos, o tratamento de suporte seria mais efetivo a um custo menor. Esse resultado apresentado pelo demandante sugere que o nusinersena é menos efetivo que o tratamento de suporte e está incoerente com a análise determinística que sugere o contrário. O arquivo enviado pelo demandante mostra como resultado da análise de sensibilidade probabilística um resultado médio de efetividade de 9,71 QALYs para o tratamento de suporte e um valor menor para o nusinersena de 9,67. Não é possível rodar novas simulações da análise de sensibilidade probabilística no modelo enviado para tentar se aprofundar na questão.

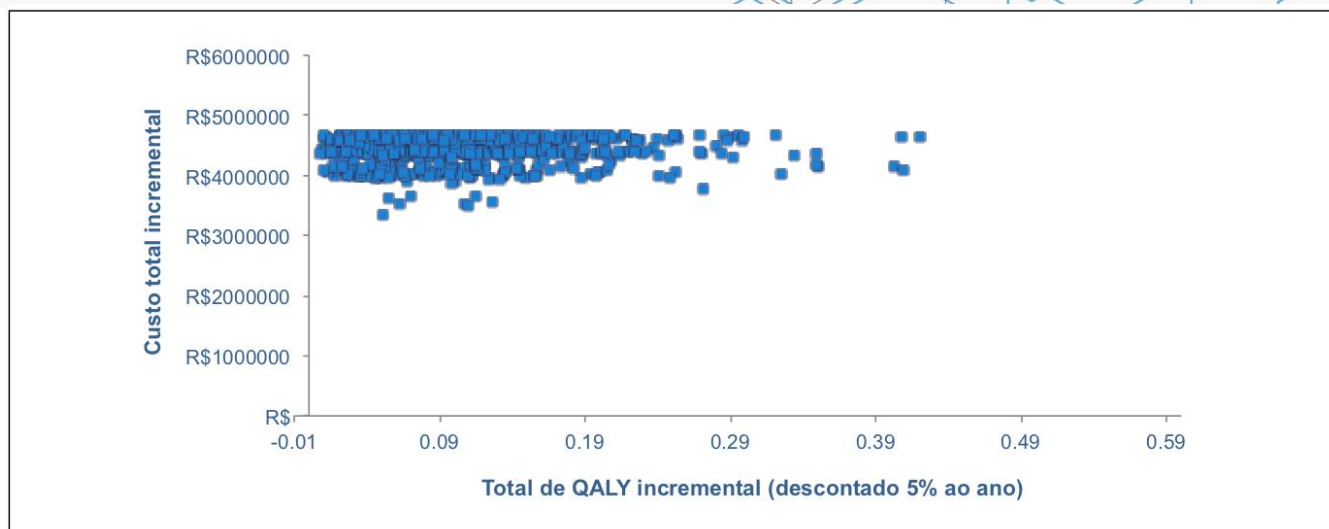


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística

Ao analisar o modelo com o preço do risdiplam correspondente ao PMVG 18% (R\$ 44.173,02), o nusinersena deixa de sofrer dominância estendida. A RCEI do risdiplam em relação ao nusinersena é de R\$ 172.606.460,68/QALY. A tabela 15 e a figura 13 mostram os resultados dessa análise.

Tabela 15. Resultado da avaliação econômica considerando o preço sem desoneração de impostos.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Nusinersena	9.551.218	9,73	9.383.125	0,1	96.352.206,05
Risdiplam	24.512.902	9,81	14.961.683	0,09	172.606.460,67

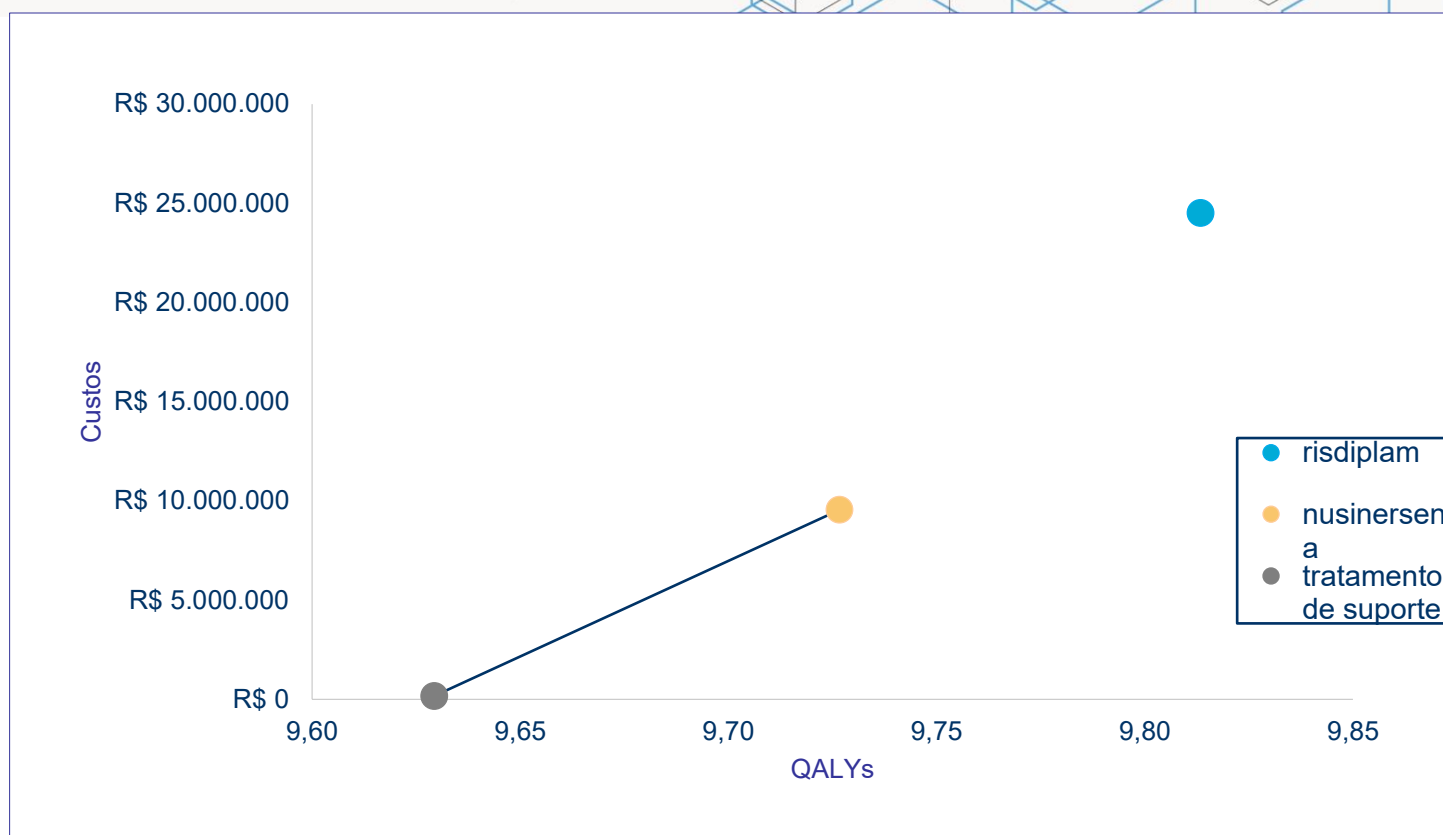


Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar *desoneração* de impostos.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do risdiplam para tratamento de AME tipo II e IIIa, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO). A AIO foi dividida e uma análise foi realizada para AME tipo II e outra para AME tipo IIIa. O demandante justifica a seleção do subgrupo de pacientes com AME tipo IIIa à uma priorização proposta que considera dois fatores: (i) necessidade médica não atendida da população de AME tipo III, sendo os pacientes com tipo IIIa de acometimento mais grave; (ii) e o foco na otimização dos recursos restringindo o impacto orçamentário para o SUS. Apesar de construir a análise com essa subpopulação, o demandante impetrou a demanda para incorporar o medicamento com indicação para pacientes com AME tipo II e III independente do subtipo III da AME.

Para a análise a população alvo foi dividida em três categorias: (1) casos incidentes, (2) prevalência prévia e (3) prevalência nova. Além disso o demandante construiu 4 cenários para a análise com horizonte temporal de 5 anos.

A prevalência prévia é a quantidade de casos previamente existentes ao período de análise do presente estudo de impacto orçamentário. Os casos foram estimados a partir de um estudo de *linkage* de bancos de dados do DATASUS que identificou por meio do cruzamento de dados como códigos CID, códigos de pedidos de reembolso de procedimentos

e medicamentos, e pacientes portadores de AME ativos no sistema de saúde no período de outubro de 2019 a setembro de 2020. Para AME tipo II a idade do diagnóstico foi estimada a partir da data do primeiro pedido de reembolso relacionado à AME, sendo a idade ao diagnóstico >6 meses até 18 meses utilizada como proxy para esses pacientes. Para AME tipo IIIa, a idade ao diagnóstico >18 meses até 36 meses foi utilizada como proxy (Tabela 16). A partir da análise das datas dos mais recentes pedidos de reembolso relacionados à AME, o estudo foi capaz de identificar pacientes ativos no sistema, bem como sua idade atual (setembro de 2020) aproximada, o que possibilitou a identificação dos casos de AME tipo II e IIIa com idade atual estimada em até 25 anos. Isso resultou em 266 casos prevalentes de AME tipo II e 215 do tipo IIIa no SUS na faixa etária de interesse, dos quais 218 (82%) do tipo II e 194 (90%) do tipo IIIa estariam fora de suporte ventilatório invasivo permanente [32].

Tabela 16. Estimativa da prevalência prévia para AME.

Classificação do tipo de AME por proxy de idade ao diagnóstico	Idade no primeiro pedido de reembolso	<2 anos	2 - < 6 anos	6 - <11 anos	12 - 17 anos	18 - 25 anos	>26 anos	Total
Tipo 1	0 até 6 meses	34	57	34	0	0	0	125
Tipo 2	>6 até 18 meses	44	106	113	3	0	0	266
Tipo 3a	>18 até 36 meses	2	96	96	21	0	0	215
Tipo 3b	>36 meses	0	33	190	252	215	841	1531
Todos	Qualquer idade	80	292	433	276	215	841	2137

A prevalência nova são os casos incidentes de um ano que originam os casos de prevalência nova do ano subsequente. A cada ano, foi atualizada a proporção de sobreviventes livres de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) e do custo total médio anual ajustado por peso corporal.

A incidência foi calculada a partir das projeções do IBGE para o número de nascidos vivos no Brasil entre os anos de 2022 a 2026 e de estimativas epidemiológicas da incidência de AME em geral, que relatam incidência entre um 1/6.000 até 1/11.000 nascidos vivos [29,33,34], o que resulta em uma estimativa de incidência entre 375 a 360 casos em cinco anos, com tendência de decréscimo. A proporção esperada de casos de AME tipo II entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 29% e 13% para AME tipo III, o que resulta numa estimativa de 218 a 209 casos de AME tipo II e 49 a 47 de tipo III incidentes no Brasil entre os anos de 2022 a 2026, com uma incidência média esperada total para cada ano de 213 e 48 casos novos ao ano de AME tipos II e III, respectivamente[35].

Aplicando-se informação obtida a partir do estudo de Mendonça e colaboradores [32], considerou-se que 82% dos casos incidentes de AME tipo II e 90% do tipo III estariam livres de SVIP, o que corresponde a uma média de 88 e 43 casos ao ano livres de SVIP respectivamente. Sobre os casos de AME tipo III, foi calculada a quantidade esperada de casos

de AME tipo IIIa a partir da proporção de 12% que foi observada no estudo de *linkage* de dados do DATASUS, resultando em uma incidência média anual esperada de 5 casos de AME tipo IIIa fora de SVIP.

Tabela 17. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência *prévia* de casos de AME tipo II no Brasil

	2022	2023	2024	2025	2026
Ano 1 de tratamento	88	88	88	88	88
Ano 2 de tratamento	0	88	88	88	88
Ano 3 de tratamento	0	0	88	88	88
Ano 4 de tratamento	0	0	0	88	88
Ano 5 de tratamento	0	0	0	0	88
Casos incidentes no ano*	88	88	88	88	88
Prevalência nova acumulada no ano*	0	88	176	264	352
Prevalência <i>prévia</i> esperada a cada ano*§	218	218	218	218	218

* Somente casos livres de suporte ventilatório invasivo permanente

§ Assumindo que não há casos de AME tipo 2 em tratamento pelos SUS em 2021, e que a efetiva cobertura para essa população será iniciada a partir de 2022.

Tabela 18. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência *prévia* de casos de AME tipo III no Brasil

	2022	2023	2024	2025	2026
Ano 1 de tratamento	5	5	5	5	5
Ano 2 de tratamento	0	5	5	5	5
Ano 3 de tratamento	0	0	5	5	5
Ano 4 de tratamento	0	0	0	5	5
Ano 5 de tratamento	0	0	0	0	5
Casos incidentes no ano*	5	5	5	5	5
Prevalência nova acumulada no ano*	0	5	11	16	21
Prevalência <i>prévia</i> esperada a cada ano*§	175	175	175	175	175

* Somente casos livres de suporte ventilatório invasivo permanente

§ Assumindo que não há casos de AME tipo 3a em tratamento pelos SUS em 2021, e que a efetiva cobertura para essa população será iniciada a partir de 2022.

O cenário 1 representa a continuidade da incorporação do nusinersena no SUS considerando uma progressão linear de incorporação de 40% até 90% com os pacientes que ainda não estariam recebendo o nusinersena, fazendo tratamento de suporte exclusivamente. O demandante considerou a prevalência *prévia* de 218 pacientes de AME tipo II e 175 de AME tipo IIIa baseados nos dados do DATASUS (Tabela 19).

O cenário 2 considerou a incorporação do risdiplam entre 20% e 45% nos casos de incidência, prevalência nova e prévia ao longo do horizonte temporal. As mesmas proporções foram consideradas para o nusinersena no caso de AME tipo II (Tabela 19). Foi realizado ajuste de dose de risdiplam mês a mês ao longo de 5 anos de acordo com o peso médio esperado para pacientes com AME tipo II, considerando início do tratamento ao diagnóstico, com idade de 11 meses e peso inicial de 6,45 kg [30,32]. O mesmo foi feito para os pacientes com AME tipo III com idade inicial de dois anos e peso de 9,77kg. Aqueles que ainda não estivessem recebendo tratamento com risdiplam estariam recebendo tratamento de suporte exclusivo em uma proporção complementar decrescente de 60 até 10% ao longo de cinco anos.

O cenário 3 considerou hipoteticamente que 100% dos pacientes estavam usando nusinersena ao longo dos 5 anos. Ele foi utilizado para comparar com o cenário 4 onde 100% dos pacientes estavam usando o risdiplam. No cálculo do risdiplam em todos os cenários foi realizado o ajuste de dose para o peso médio esperado a cada mês durante o horizonte de 5 anos. A tabela 19 resume os cenários analisados.

Tabela 19. Cenários de *market share* para AME tipo II utilizados no modelo.

Cenário 1 - Provável, curva incorporação nusinersena	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência nova	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	0%	Pacientes em uso nusinersena	0%
Cenário 2 - Provável, curva incorporação risdiplam	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	20-45%***	20-45%***	60%-10%**
Prevalência nova	20-45%***	20-45%***	60%-10%**
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	Pacientes em uso Risdiplam	Pacientes em uso Nusinersena	0%
Cenário 3 - Hipotético, 100% Nusinersena	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%	0%
Prevalência nova	0%	100%	0%
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	0%	100%	0%
Cenário 4 - Hipotético, 100% Risdiplam	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	100%	0%	0%
Prevalência nova	100%	0%	0%
Prevalência prévia	100%	0%	0%
Suporte associado	100%	0%	0%

Tabela 20. Cenários de *market share* para AME tipo III utilizados no modelo

Cenário 1 – Tratamento de suporte exclusivo	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%
Prevalência nova	0%	100%
Prevalência prévia	0%	100%
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não se aplica
Cenário 2 - Curva de incorporação de risdiplam	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	40-90%*	60%-10%**
Prevalência nova	40-90%*	60%-10%**
Prevalência prévia	40-90%*	60%-10%**
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não se aplica
Cenário 3 - Tratamento de suporte exclusivo	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%
Prevalência nova	0%	100%
Prevalência prévia	0%	100%
Suporte associado	Não considerado nessa análise	Não se aplica
Cenário 4 - Hipotético, 100% Risdiplam	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	100%	0%
Prevalência nova	100%	0%
Prevalência prévia	100%	0%
Suporte associado	Não considerado nessa análise	Não se aplica

* Representa a seguinte evolução linear da incorporação ao longo de 5 anos: 2022, 40%; 2023, 52,5%; 2024, 65%; 2025, 77,5%; 2026, 90%.

** Representa a seguinte evolução linear redução da utilização ao longo de 5 anos: 2022, 60%; 2023, 57,5%; 2024, 35%; 2025, 22,5%; 2026, 10%.

Para os custos do risdiplam foi considerado para os pacientes que estavam em prevalência prévia (idade inicial de 4 anos e 9 meses) a dose máxima do risdiplam prevista para pacientes acima de 20kg (5mg/dia). A partir do preço proposto de R\$25.370,00 por frasco de 60mg o valor total anual foi calculado um valor total anual fixo de R\$761.100,00. Para os casos incidentes e de prevalência nova, foi considerado pacientes com 11 meses de idade, com peso de 6,45kg para AME tipo II e dois anos de idade e 9,75kg para AME tipo III representando uma dose inicial de 0,2mg/kg/dia. Foi realizado o ajuste de dose por peso ao longo do tempo mensalmente. Foi calculado o valor de R\$422,83 por miligrama segundo o preço proposto pelo demandante. Para cada caso novo de AME, o custo anual médio nos primeiros 5 anos é calculado em R\$506.269,10 para AME tipo II e R\$ 618.513,14 para AME tipo III. O custo médio anual por paciente de prevalência prévia foi calculado com base na dose máxima de risdiplam prevista para pacientes acima de 20 kg (5 mg/dia), resultando em um valor total anual fixo de R\$ 761.100,00 por paciente.

Para o impacto nos pacientes com AME tipo II, o tratamento com nusinersena foi calculado a partir de um custo unitário de R\$159.000,00 por frasco contendo 12mg. Para os casos prevalentes foram consideradas 4 doses de 12mg ao ano conforme bula do medicamento. Os casos incidentes foram tratados com seis doses no primeiro ano, correspondendo a quatro doses de ataque, seguidos de uma dose a cada quatro meses. Esses custos foram ponderados pela proporção de casos prevalentes e incidentes. O custo da administração do medicamento de R\$3.175,00 também foi considerado. Assim, o primeiro ano de tratamento com o nusinersena custaria para o paciente médio o valor de R\$973.050,00. Para os anos de manutenção o custo anual por paciente é a soma das três doses com os custos de administração que resulta num valor anual de R\$486.525,00.

Os custos relacionados ao tratamento de suporte estão presentes na proporção de pacientes que não faz nenhum tratamento medicamentoso, tanto no braço do nusinersena quanto no do risdiplam e são o comparador do risdiplam nos casos de AME tipo III. O uso desses medicamentos modifica a distribuição da coorte em diferentes estados de desenvolvimento motor ao longo do tempo, impactando, inclusive, na necessidade ou não de suporte ventilatório. O custo do suporte ventilatório varia significativamente entre as três situações terapêuticas consideradas e a distribuição da coorte nesses estados de saúde seguiu as encontradas no modelo de custo-efetividade. A tabela 21 fornece essas distribuições e os custos relacionados aos estados de saúde para cada tratamento ao longo dos 5 anos.

Tabela 21. Custo e distribuição dos pacientes ao longo dos estados do modelo

Proporção de pacientes em cada estado de desenvolvimento motor	Não Senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha	Morte
Ano 1 - mês 6	0,06	0,07	0,75195	0,04421	0,07	0,00
Ano 2 - mês 18	0,11	0,05	0,73316	0,03278	0,07	0,01
Ano 3 - mês 30	0,14	0,06	0,70478	0,02934	0,06	0,01
Ano 4 - mês 42	0,16	0,06	0,67814	0,02770	0,06	0,02
Ano 5 - mês 54	0,18	0,06	0,65456	0,02657	0,06	0,02
Tratamento de Suporte - Custo anual médio ponderado por estado de saúde para AME tipo 2						
Ano 1 - mês 6	R\$1.000,50	R\$1.356,95	R\$8.697,81	R\$369,04	R\$555,76	-
Ano 2 - mês 18	R\$1.826,76	R\$987,58	R\$8.480,46	R\$273,64	R\$536,25	-
Ano 3 - mês 30	R\$2.311,39	R\$1.008,77	R\$8.152,20	R\$244,88	R\$517,34	-
Ano 4 - mês 42	R\$2.703,10	R\$1.060,20	R\$7.844,05	R\$231,23	R\$499,00	-
Ano 5 - mês 54	R\$3.034,54	R\$1.106,75	R\$7.571,21	R\$221,74	R\$481,21	-
Tratamento de Suporte - Custo anual médio ponderado por estado de saúde para AME tipo 3a						
Ano 1 - mês 6	R\$821,82	R\$1.130,41	R\$6.404,87	R\$234,22	R\$346,07	-
Ano 2 - mês 18	R\$1.500,51	R\$822,70	R\$6.244,82	R\$173,67	R\$333,92	-
Ano 3 - mês 30	R\$1.898,59	R\$840,36	R\$6.003,09	R\$155,42	R\$322,15	-
Ano 4 - mês 42	R\$2.220,34	R\$883,20	R\$5.776,18	R\$146,76	R\$310,73	-
Ano 5 - mês 54	R\$2.492,59	R\$921,98	R\$5.575,27	R\$140,74	R\$299,65	-

O resultado do impacto orçamentário do caso base é de R\$3.820.485,38 ao final de 5 anos comparando o cenário 2 (risdiplam + nusinersena) com cenário 1 (nusinersena) para AME tipo II no *market share* proposto (Tabela 22). Para AME tipo IIIa o impacto é de R\$505.269.799,77 em 5 anos comparando o cenário 2 (risdiplam) com cenário 1 (tratamento de suporte exclusivo) (Tabela 23).

Tabela 22. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo II

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$78.957.075,59	R\$78.018.805,33	- R\$ 938.270,26
2023	R\$125.438.872,76	R\$121.345.744,40	- R\$ 4.093.128,36
2024	R\$182.361.917,18	R\$178.593.037,74	- R\$ 3.768.879,43
2025	R\$249.721.390,46	R\$250.748.577,82	R\$1.027.187,36
2026	R\$327.513.672,30	R\$339.107.248,38	R\$11.593.576,08
Total em 5 anos	R\$963.992.928,29	R\$967.813.413,67	R\$3.820.485,38

A tendência de economia se transforma em impacto orçamentário nos dois últimos anos devido ao envelhecimento dos pacientes e consequente aumento de dosagem do risdiplam. Com a maior sobrevida dos pacientes, o número de indivíduos prevalentes e utilizando a dose máxima aumentará ao longo dos anos e a tendência para horizontes maiores de 5 anos é um aumento no impacto orçamentário.

Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo III

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$1.872.070,16	R\$60.833.797,21	R\$58.961.727,05
2023	R\$1.920.125,25	R\$80.787.857,43	R\$78.867.732,18
2024	R\$1.968.942,68	R\$101.848.091,31	R\$99.879.148,63
2025	R\$2.018.382,81	R\$124.157.983,37	R\$122.139.600,56
2026	R\$2.068.315,43	R\$147.489.906,79	R\$145.421.591,36
Total em 5 anos	R\$9.847.836,33	R\$515.117.636,11	R\$505.269.799,77

O demandante calculou o cenário ao desconsiderar a desoneração, onde para AME tipo II ao final de 5 anos, o impacto resulta em R\$ 210.102.344,52 e para AME tipo III o valor chega a R\$ 724.586.497,13.

Na comparação de cenários onde 100% dos pacientes estariam usando nusinersena ou risdiplam para AME tipo II, a economia produzida foi calculada em - R\$3.466.464,86 (Tabela 24).

Tabela 24. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo II.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$191.749.233,00	R\$ 187.057.881,69	- R\$4.691.351,31
2023	R\$234.563.433,00	R\$218.970.563,06	- R\$15.592.869,94
2024	R\$277.377.633,00	R\$265.781.080,89	- R\$11.596.552,11
2025	R\$320.191.833,00	R\$322.842.639,08	R\$2.650.806,08
2026	R\$363.006.033,00	R\$388.769.535,41	R\$25.763.502,41
Total em 5 anos	R\$1.386.888.165,00	R\$1.383.421.700,14	- R\$3.466.464,86

Na comparação de cenários onde 100% dos pacientes estariam usando tratamento de suporte exclusivo ou risdiplam para AME tipo III, o impacto orçamentário produzido foi calculado em R\$770.467.828,60 (Tabela 25).

Tabela 25. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo III.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$1.872.070,16	R\$149.276.387,79	R\$147.404.317,63
2023	R\$1.920.125,25	R\$152.144.377,02	R\$150.224.251,77
2024	R\$1.968.942,68	R\$155.629.171,34	R\$153.660.228,66
2025	R\$2.018.382,81	R\$159.617.867,40	R\$157.599.484,59
2026	R\$2.068.315,43	R\$163.647.861,39	R\$161.579.545,96

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE):

Em junho de 2021 o NICE emitiu um parecer não recomendando o risdiplam para AME tipo I, II e III devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e aos benefícios de longo prazo que são incertos. O instituto reconhece a significativa melhora no desenvolvimento motor das crianças e as vantagens posológicas da tecnologia que é administrada via oral.

No *Scottish Medicines Consortium* (SMC), no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), no INFARMED de Portugal e no *Pharmaceutical Management Agency* (PHARMAC) da Nova Zelândia, o medicamento ainda está em análise sem um resultado publicado.

Na Austrália, o *The Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS) o medicamento está disponível segundo alguns critérios como a confirmação genética da deleção homozigótica 5q do gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) ou a confirmação genética da exclusão de uma cópia do gene SMN1, além de uma variante patogênica na cópia única restante do gene SMN1. O paciente deve ter experienciado ao menos dois dos sinais definidos como sintoma da AME tipo I, II ou III antes dos três anos de idade. O medicamento deve ser fornecido concomitantemente com o tratamento de suporte e não pode ser combinado com o nusinersena para essa condição.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos II e III (até 25 anos de idade), que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente. A busca foi realizada no dia 30 de agosto de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

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

(ii) *Cortellis*: Current Development Status (Indication (Spinal muscular atrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Type 2" OR "Type II" OR "Type 1" OR "Type I")

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou superior, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou no *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipos II e III (Quadro 6).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipos II e III.

Princípio ativo	Tipo de Ame	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AME 5q
Onasemnogene abeparvovec	II e III	Estimulador do gene SMN1	Intravenosa	Fase 4 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Reldesemtiv	II e III	Ativador rápido de troponina I e T do músculo esquelético	Oral	Fase 2 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Apitegromab	II e III	Antagonista de GDF-8	Intravenosa	Fase 2 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Pyridostigmine	II e III	Inibidor de acetilcolinesterase	Oral	Fase 2 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em agosto de 2021.

Legenda: AME – Atrofia Muscular Espinhal; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

a Completo

b Ativo, não recrutando

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma; Novartis Gene Therapies) é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN). É constituído por um vetor viral recombinante não replicante (vetor adenoassociado sorotipo 9 ou AAV9) modificado para conter o cDNA do gene SMN1 humano (36). Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de AME tipo I, mas não para AME tipo II e III (37-39). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de indivíduos com AME tipo II e III. Nos ensaios clínicos, a tecnologia está sendo administrada por infusão intravenosa em dose única (40).

Reldesemtiv é um ativador de troponina I e T do músculo esquelético (36). Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME tipo II, III e IV em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, sendo administrado como

suspensão oral duas vezes ao dia (40). Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA e EMA (37-39). Em 2019, recebeu da EMA designação de droga órfã para o tratamento de AME (39).

Apitegromab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo imunoglobulina G4 (IgG4) que inibe a ativação do precursor de miostatina latente (também conhecido como GDF8) (36). Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME de início tardia (tipo II e III) em indivíduos com idade entre 2 e 21 anos, sendo administrado no ensaio clínico por via intravenosa a cada quatro semanas (40). Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA e EMA (2-4). Em 2018, recebeu da EMA designação de droga órfã para o tratamento de AME (39). Em 2021, o FDA concedeu designação de aprovação acelerada para o tratamento da AME (38).

Pyridostigmine inibe a degradação enzimática natural da acetilcolina, aumentando sua disponibilidade biológica na junção neuromuscular (41). Apesar de possuir registro na Anvisa e FDA para outras indicações clínicas, ainda não possui registro para a AME (37-39). Está em fase 2 de desenvolvimento para tratamento de indivíduos (idade igual ou superior a 12 anos) com AME tipos II, III e IV, sendo administrado quatro vezes ao dia por via oral. O estudo foi concluído em 2018, contudo, até a última atualização desta seção, ainda não havia resultados publicados (40).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo II e III possui evidências de efetividade favoráveis, porém incertas em relação ao tamanho de efeito e precisão no desfecho crítico de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala diferença na escala MFM-32 (diferença ≥ 3): 38% (IC95%: 29,7 a 47,6) vs. 24% (IC95%: 14,4 a 36,4) e um NNT de 7,0 (IC95%: 3,5 a 3472). A ausência de uma comparação direta com o tratamento disponível no SUS (nusinersena) e a imprecisão relacionada à amplitude dos intervalos de confiança são as principais limitações da evidência disponível, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes de efetividade.

Quanto à segurança, mesmo com a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de risdiplam e com seguimentos de até 2,5 anos, não foram observados eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento. Após a análise do risco de viés da evidência de eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de alta dose de risdiplam é seguro no tratamento da AME tipo II e III. É importante destacar que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais. Adicionalmente, em termos de valores e preferências dos pacientes e cuidadores, deve-se considerar a discussão sobre a vantagem da via oral do tratamento em comparação com o atual

tratamento disponível no SUS (nusinersena), o qual é realizado por meio ciclos periódicos de injeções intramedulares com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

Os resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentam uma RCEI para o risdiplam de R\$ 75.938.549,34/QALY onde o nusinersena sofre dominância estendida e é excluído do *ranking* final de custo-efetividade incremental. Com o reajuste de preço para um valor desconsiderando desoneração de impostos essa dominância não acontece e a RCEI do risdiplam sobre para R\$ 172.606.460,67/QALY comparado a R\$ 96.352.206/QALY do nusinersena. Em ambos os cenários o valor da RCEI está muito distante da possibilidade de uma avaliação comparativa a algum limiar de disposição a pagar do sistema de saúde. Do ponto de vista metodológico, a análise determinística foi desenhada de maneira satisfatória, onde faltou apenas uma discussão aprofundada sobre as variáveis que mais impactavam o modelo no diagrama de Tornado. A análise de sensibilidade probabilística possui problemas apresentando resultados incoerentes onde o tratamento de suporte seria mais efetivo que o nusinersena. Os resultados da avaliação econômica em resumo apresentam limitações importantes quanto as incertezas para serem utilizados na tomada de decisão.

A análise de impacto orçamentário foi desenhada separando a incorporação para os pacientes do tipo II e tipo IIIa subtipo de pacientes que possuem um acometimento mais grave da doença. Em 5 anos o impacto orçamentário para AME tipo II fica em R\$3.820.485,38. Com o passar dos anos esse valor tende a aumentar numa velocidade maior pois os pacientes prevalentes aumentariam de peso e utilizariam a dose máxima do risdiplam que não é capaz de gerar economia em relação ao nusinersena. O impacto em 5 anos para o AME tipo IIIa seria de R\$505.269.799,77. Somada ambas as indicações resultamos em R\$509.090.285,15. Ao ignorar a desoneração de impostos, os impactos do AME tipo II e IIIa somados resulta em 5 anos no valor de R\$ 926.688.841,65. Um valor elevado que deve ser ponderado pela efetividade do medicamento.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 23/06/2021 a 07/07/2021. Oito pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

No relato, a representante informa que tem 17 anos e foi diagnosticada com AME quando tinha 1 ano e 8 meses. Ela lembra que a AME é uma doença progressiva e que, portanto, implica perdas lentas, mas constantes. No caso da participante, ela diz não mais conseguir realizar uma série de atividades das quais ela era capaz quando era mais nova e que eram importantes para a sua maior independência e autonomia, como conseguir levantar os braços no nível dos ombros.

Ela recorda que, na infância, não havia qualquer possibilidade de tratamento para AME, além dos cuidados multidisciplinares (fisioterapia, terapia ocupacional etc.), reafirmando a importância dessas terapias, que ela diz fazer uso até os dias de hoje e que são essenciais para o seu desenvolvimento, bem como para evitar o surgimento de complicações. No entanto, a representante lembra que muitas pessoas sequer têm acesso a esses cuidados, e muito menos às terapias medicamentosas de alto custo. De todo modo, mesmo tendo acesso às terapias multidisciplinares desde criança, ela desenvolveu contraturas (escoliose e encurtamentos), que são manifestações decorrentes do próprio curso da AME e, segundo ela, é muito raro que uma pessoa com AME não as apresente. Além disso, a participante passou por diversos episódios de pneumonia e internações, como também precisou passar por uma extensa cirurgia de correção de escoliose e fazer uso de BIPAP (aparelho que mantém o fluxo de ar nas vias aéreas superiores, simulando a respiração natural e é utilizado para o tratamento de apneia do sono e outras doenças que gerem dificuldades respiratórias) para dormir.

Quando começaram os estudos do primeiro medicamento para AME, ela e seus familiares tiveram a esperança de, pelo menos, interromper a progressão da doença. Quando o medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tentaram obter acesso e, diante da indisponibilidade no SUS ou em planos de saúde, recorreram à via judicial. Com isso, houve uma espera de três anos para que pudesse iniciar o tratamento medicamentoso com o nusinersena.

Obter o acesso ao tratamento com o nusinersena foi, para a participante, uma importante conquista. Porém, com a necessidade da realização da cirurgia para escoliose, as aplicações eram complicadas e dolorosas. Dessa maneira, ela considera que aquele não era o medicamento adequado para o seu caso. Com o registro do risdiplam na Anvisa, ela e sua família tiveram mais uma esperança de conseguir melhorias no tratamento. Novamente, a obtenção do medicamento foi garantida por meios judiciais, de maneira que a participante iniciou o tratamento com o risdiplam há seis meses.

A participante retorna à questão das dificuldades cotidianas ligadas à AME, anteriores ao tratamento com risdiplam, como exemplos, a dificuldade de se vestir, ir ao banheiro, mover-se de um lugar para outro, dentre outras, que impactam negativamente na sua qualidade de vida. Contudo, ao iniciar o tratamento com a tecnologia, em poucos dias a paciente diz ter sentido melhoras em diversas atividades do dia a dia, como levantar objetos mais pesados, retirar um casaco de moletom sozinha, pentear os cabelos, aumento do controle da cabeça e do tronco, pegar uma travessa de comida sobre a mesa e abrir a porta do micro-ondas. Todas essas ações, por mais triviais que pareçam ser, foram muito importantes para o aumento de sua qualidade de vida e autonomia. Com isso, ela se sente mais forte, segura e percebe que seu corpo está respondendo ao medicamento.

Ademais, ela pontua que seus exames mais recentes demonstraram melhoras na atividade respiratória e diminuição da quantidade de episódios de apneia noturna (interrupções da respiração durante o sono). As fisioterapeutas que acompanham seu tratamento também perceberam melhoras no condicionamento, as quais ela mesma percebe quando, por exemplo, conseguiu passar mais tempo na esteira sem aumento do esforço. Mais especificamente sobre o risdiplam, a representante destaca que, por se tratar de um medicamento oral, é mais fácil de ser manipulado e

administrado. No seu caso, ela é capaz de ingeri-lo sozinha. Além disso, diz não ter tido qualquer efeito adverso e apenas benefícios com seu uso. A participante finaliza lembrando que desacelerar o curso de uma doença como a AME significa muito para os pacientes e reforça a importância de garantir o acesso ao tratamento a todas as pessoas com AME.

Após a fala, a participante foi questionada sobre a diferença entre o tratamento por via oral (como é o caso do risdiplam) e o tratamento com nusinersena, já que ela usou as duas alternativas farmacológicas. Ela recorda que no início do ano obteve o tratamento com nusinersena, porém, como precisou ser submetida a uma cirurgia para correção de escoliose quatro anos antes, a aplicação do nusinersena era mais complicada, dada a dificuldade de encontrar um local apropriado para tal. Exatamente por esse motivo, optou-se por utilizar o risdiplam. Como informado, ela consegue ingeri-lo sozinha, precisando apenas de ajuda para pegar o medicamento na geladeira, pois ele precisa ser refrigerado. Afora isso, ela consegue de forma autônoma abrir o frasco, colocá-lo na seringa e tomá-lo. Ela, então, reforça como essa possibilidade é importante para a independência dos pacientes.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 102ª reunião ordinária, no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento da AME tipos II e IIIa.

O Plenário considerou que apesar das evidências científicas analisadas serem de boa qualidade, há uma grande incerteza quanto a magnitude e precisão do efeito nos desfechos considerados críticos. O impacto orçamentário mostrando um alto valor ao final de cinco anos, também foi concludente para a recomendação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 88 foi realizada entre os dias 04/11/2021 e 23/11/2021. Foram recebidas 3.776 contribuições, sendo 351 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.425 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta,

estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

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

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 351 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 28 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 1 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 3 não concordaram e não discordaram e 347 discordaram.

Perfil dos participantes

Do total de contribuições, 427 foram pessoa física e a maioria (37,7%) foi realizada por profissional de saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 26 e 27

Tabela 26. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	340 (100)
Paciente	14(4,11)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	92(27)
Profissional de saúde	75 (22)
Interessado no tema	159 (46)
Pessoa jurídica	11 (100)
Empresa	4(36)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (9)
Sociedade médica	2 (18)
Outra	4 (36)

Tabela 27. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	269 (79)
Masculino	71 (21)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (3)
Branco	224 (66)
Indígena	1 (0,004)
Pardo	87 (26)
Preto	19 (6)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	7 (2)
18 a 24 anos	63 (20)
25 a 39 anos	150 (46)
40 a 59 anos	89 (28)
60 anos ou mais	14 (4)
Regiões brasileiras	
Norte	11 (3)
Nordeste	48 (14)
Sul	58 (17)
Sudeste	156 (44)
Centro-oeste	77 (22)

Evidências clínicas

Das contribuições técnico-científicas presentes no campo evidência clínica, foram consideradas aquelas que apontavam limitações ou fortalezas das evidências discutidas no relatório de recomendação. Exceto pela contribuição específica do demandante, não foram criticados pontos específicos da análise presente no relatório, nem apresentadas evidências adicionais (exceto pela recente publicação da Parte 2 do estudo SUNFISH). As contribuições discordam da posição preliminar da Conitec de não recomendar a incorporação do tratamento. Destaca-se que o ponto comum dos argumentos relacionados à evidência clínicas em favor do uso da tecnologia diziam respeito à:

- a) vantagem de seu uso oral, sendo apropriado em pacientes com escoliose; e
- b) expectativa limitada do seu tamanho de efeito pela própria característica da evolução clínica da doença em seu tipo 2 e 3, sendo a estabilização da doença e o aumento dos níveis de SMN desfechos clinicamente relevantes.

Os fragmentos de texto a seguir retratam esse perfil de contribuições:

“No estudo SUNFISH, pacientes com AME tipos 2 e 3, com escoliose severa, apresentaram benefícios clínicos ou estabilização da doença em uso de risdiplam. Por tratar-se de uma terapia oral, não há critérios de exclusão para pacientes com escoliose. Pelo contrário, no estudo foram incluídos pacientes com este perfil e, portanto, são uma opção viável para esses pacientes hoje não atendidos com a terapia disponível no SUS. [...] É importante



ressaltar que na perspectiva de pacientes com AME de início tardio, tanto a melhora quanto a estabilização da função motora podem ser vistas como objetivos a serem alcançados com o tratamento farmacológico. Além disso, o aumento de duas vezes no nível de proteína SMN no sangue observado após 4 semanas de tratamento se manteve por pelo menos 24 meses, e nenhum achado de segurança relacionado ao tratamento levou à descontinuação do tratamento.”

“[...] Considerando que quanto mais precoce é o início do tratamento, melhor será o potencial de resultado, por conta da característica degenerativa da patologia, o fato de o Sunfish ter utilizado uma amostra tão ampla e tão representativa da vida real deve ser considerado como um grande diferencial positivo, e os resultados obtidos merecem ser reconhecidos à luz desse diferencial. Certamente, se a amostra de pacientes fosse mais restrita, e o recrutamento tivesse se limitado a pacientes mais jovens, possivelmente os resultados apresentados nos desfechos avaliados seriam ainda melhores.”

“[...] as expectativas dos efeitos decorrentes de terapia não podem ser os mesmos., Ao evitar progressão para fenótipos mais graves da doença, situação que inexoravelmente ocorre ao longo da história natural (AME 3 evolui para condição de cadeirante como AME 2, AME 2 perde a capacidade de sentar e evolui com complicações próprias da AME 1), os indivíduos com AME tipo 2 e 3 progressivamente perdem sua independência, necessitando de cuidadores, ficam incapacitados para atividade laborativa em tempo integral, podem abandonar suas funções profissionais ou se aposentar por incapacidade, e, ao alcançarem uma condição de maior gravidade requerem cuidados respiratórios e nutricionais cada vez mais complexos e contínuos

Interpreta-se que tais pontos são coerentes com a discussão e devem ser considerados pela Comissão em sua avaliação. Contudo, ressalta-se que dentre os desfechos elegidos pelo parecer inicial da Conitec na avaliação geral da certeza das evidências pelo sistema GRADE, constava também como desfecho importante a proporção de pacientes com resposta motora avaliada pela diferença na escala MFM-32 ≥ 0 , ou seja, a estabilização do quadro estava presente já na discussão em seu espectro de resultados.

Por fim, destaca-se que dentre as contribuições, alerta-se para a atualização da recomendação da agência inglesa de ATS (NICE), recomendando o uso de risdiplam:

“Em publicação muito recente (19.11.2021), o órgão recomendou o Risdiplam para o tratamento da AME, através de um acordo de acesso controlado. O comitê concordou que o Risdiplam é inovador porque a sua administração oral significa que é uma alternativa

para indivíduos que não podem ter outros tratamentos para a AME e que eles podem realizar o tratamento em casa.”

Contribuições do fabricante

Em sua contribuição, a empresa demandante, de forma semelhante às demais contribuições da consulta, destaca que a não ocorrência de queda nos indicadores de função motora seria em si um indicativo de importante relevância clínica para avaliação da efetividade da tecnologia. Tal ponto é levantado devido a escolha prioritária pelo desfecho de mudança maior ou igual a 3 pontos na escala MFM-32. Os fragmentos de texto a seguir retratam esse perfil de contribuições:

“[...] embora um aumento maior ou igual a 3 pontos na escala MFM-32 indique uma melhora clínica significativa da função motora em doenças neuromusculares de forma geral, no caso de uma doença neurodegenerativa e progressiva como a AME, a estabilização da pontuação nessa escala sinaliza uma mudança radical da história natural da doença, que sem tratamento cursa com a constante e inexorável perda da capacidade motora e de realização de atividades da vida diária [...]

Ainda coerente com esta questão, são citados em sua contribuição os dados estudo de preferências[36] que reforçam a estabilização da doença como um desfecho importante para os pacientes:

“Nesse sentido, uma pesquisa com 1474 pacientes com AME conduzida pela SMA Europe e publicada recentemente, mostrou que a quase totalidade (96,6%) dos pacientes com AME de início tardio considera a estabilização da doença como um ganho significativo e um objetivo a ser alcançado pelo tratamento farmacológico específico (24).”

Por fim, são também apresentados dados de análises estatísticas do efeito relativo da tecnologia. Tal contribuição é aqui discutida com base nos documentos adicionais encaminhados oficialmente pelo demandante à secretaria executiva da Conitec, referente à recente publicação no periódico científico The Lancet Neurology dos dados da Parte 2 do estudo SUNFISH, que avaliou a segurança e eficácia de risdiplam em pacientes com AME tipos 2 e 3 não deambulantes [37]. Os dados já haviam sido considerados por meio do compartilhamento do relatório de estudo clínico completo (CSR) no dossiê de submissão, tornando-se agora informação pública.

O relato do estudo traz como conclusão a indicação de uma melhora estatisticamente significativa na função motora em comparação com placebo dos pacientes de 2 a 25 anos com AME tipo 2 ou tipo 3 não ambulante. Os resultados

publicados são consistentes com os dados discutidos na versão preliminar do relatório da Conitec, tendo como adição a apresentação dos efeitos relativos pela medida de Odds Ratio (OR) a partir de um modelo de regressão logística [37]:

- Ao final de 12 meses, 38% ($n = 44/115$) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 24% ($n = 14/59$) no grupo placebo, conferindo um OR de 2,35 (IC95%: 1,01 a 5,44) a favor do risdiplam; e
- Ao final de 12 meses, 70% ($n = 80/115$) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54% ($n = 32/59$) dos que receberam placebo ($p = 0,043$), conferindo um OR de 2,00 (IC95%: 1,02 a 3,93) a favor do risdiplam.

Como pode ser observado, os dados relatados em ambos os pontos de corte da escala MFM-32 são os mesmos descritos no relatório de recomendação preliminar, sendo possível que a diferença de valores da estimativa pontual e intervalar seja atribuída aos possíveis ajustes e escolha da medida de Odds Ratio (OR) em detrimento do Risco Relativo (RR). Isso, porque o OR tende a superestimar a razão de riscos (problema que se torna maior com o aumento da incidência do desfecho analisado). Todavia, com relação a este ponto, o demandante apresenta em sua contribuição uma proposta de cálculo de RR a partir da estimativa de OR publicada, com base na proposta metodológica de [38] Zhang (1998). Tal proposta diz respeito a aproximação do dado de RR em estudos de coorte e ensaios clínicos que tenham adotado modelos de regressão logística em suas estimativas, como o caso da recente publicação do estudo SUNFISH. Realizando a aproximação pelo método sugerido, o demandante apresenta as seguintes estimativas:

- Resposta motora (≥ 3 pontos de aumento na MFM-32): RR de 1,78 (IC95%: 1,56 a 8,42) a favor do uso de risdiplam;
- Resposta motora (≥ 0 pontos de aumento na MFM-32): RR de 1,30 (IC95%: 1,01 a 1,52) a favor do uso de risdiplam.

Assim, após análise do texto da publicação recente do estudo e dos apontamentos da contribuição do demandante, foram atualizados os dados de estimativa de efeito na avaliação da evidências. Fora este aspecto, não foram identificados dados adicionais ou discordantes do que foi apresentado previamente à Conitec, tendo a conclusão de que a publicação fortalece a transparência da discussão não sendo mais um dado de acesso restrito aos elaboradores e avaliadores do dossiê.

Avaliação econômica

As contribuições técnico científicas sobre a avaliação econômica versaram sobre o custo da administração intratecal com internação, ocupação de centro cirúrgico, equipe capacitada para realizar o procedimento e equipamentos

de tomografia no caso de deformidades da coluna. Foi mencionado também a relação de dominância estendida que o risdiplam tem com o nusinersena o que torna esse último uma alternativa economicamente menos eficiente.

“O custo do manejo de pacientes com AME-5q no Brasil demonstra valores expressivos, tanto na perspectiva do sistema de saúde quanto no dia a dia das famílias destes pacientes, que muitas vezes, acabam deixando de trabalhar, para acompanhar o tratamento destes pacientes. Temos também os custos relacionados ao deslocamento dos pacientes para a realização das terapias (que na maioria das vezes necessitam de transporte especial). E finalmente, devemos levar em conta os custos relacionados a terapia intra-tecal em si: custos de internação do paciente, ocupação de centro cirúrgico e necessidade de equipe capacitada para realização do procedimento. No caso do risdiplam, por tratar-se de uma terapia oral, não haveriam custos de deslocamento dos pacientes e nem de internação para realização da aplicação do medicamento. ,”

Contribuição da empresa demandante:

O relatório da Conitec afirma que: “O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo II e III possui evidências de efetividade favoráveis, porém incertas em relação ao tamanho de efeito e precisão no desfecho crítico”. Porém o demandante interpretou que foi afirmado que a superioridade do risdiplam não foi comprovada e assim construiu um estudo de custo-minimização para avaliar o uso do medicamento nos pacientes com AME tipo 2. Apresentou resultados para pacientes até 12 anos e até 25 anos. Porém vamos relatar apenas os resultados desse primeiro grupo que está em linha com o PCDT da doença.

O demandante também propôs um novo preço para incorporação do medicamento como esclarecido no trecho da contribuição: “Com efeito, no dia 12 de julho de 2021, a Roche comunicou à Conitec, através de ofício, que o pedido de desoneração, referente ao ICMS, do risdiplam, solicitado ao CONFAZ sob o processo de nº 12004.100993/2020-10, foi atendido, conforme Convênio no 100, de 8 de julho de 2021, publicado no Despacho 49, de 8 de julho de 2021. Portanto, diante de todas as considerações acima traçadas, segue abaixo a nova proposta de preço final de risdiplam de R\$ 21.370,00 para a incorporação dos tipos 2 e 3a, com valor menor em relação ao apresentado anteriormente na submissão (R\$ 25.370,00). “

Tabela 28. Resultados da nova avaliação econômica de custo-minimização apresentada pelo demandante para AME tipo II.

Horizonte Temporal	Risdiplam, custo acumulado por período*	Nusinersena, custo acumulado por período	Diferença de custos acumulada
Em 1 ano	R\$191.385,94	R\$924.397,50	- R\$ 733.011,56
Em 2 anos	R\$502.625,13	R\$1.363.486,31	- R\$ 860.861,18
Em 3 anos	R\$886.788,23	R\$1.780.620,68	- R\$ 893.832,45
Em 4 anos	R\$1.331.664,70	R\$2.176.898,34	- R\$ 845.233,64
Em 5 anos	R\$1.819.488,54	R\$2.553.362,11	- R\$ 733.873,57
Em 6 anos	R\$2.290.755,95	R\$2.911.002,69	- R\$ 620.246,74
Em 7 anos	R\$2.738.459,99	R\$3.250.761,24	- R\$ 512.301,25
Em 8 anos	R\$3.163.778,83	R\$3.573.531,87	- R\$ 409.753,04
Em 9 anos	R\$3.567.831,72	R\$3.880.163,96	- R\$ 312.332,24
Em 10 anos	R\$3.951.681,98	R\$4.171.464,45	- R\$ 219.782,48
Em 11 anos	R\$4.316.339,72	R\$4.448.199,92	- R\$ 131.860,20
Em 12 anos	R\$4.662.764,57	R\$4.711.098,61	- R\$ 48.334,04
Em 13 anos	R\$4.991.868,18	R\$4.960.852,37	R\$31.015,81
Em 14 anos	R\$5.304.516,61	R\$5.198.118,43	R\$106.398,17
Em 15 anos	R\$5.601.532,61	R\$5.423.521,20	R\$178.011,41

Pode ser observado uma economia do custo por paciente até o décimo segundo ano de incorporação, fato que depois é revertido dado o crescimento dos pacientes com o consequente aumento da dose aplicada.

Para o AME tipo IIIa foi mantido o desenho de custo-utilidade e o preço foi atualizado para o novo valor proposto. Os resultados apresentados consideram pacientes de AME tipo II e III (33% e 67% respectivamente) já que o estudo SUNFISH envolvem pacientes com ambas as condições.

Tabela 29. Resultados da nova avaliação econômica apresentada pelo demandante com para AME tipo IIIa

ETAPA 1 DO CÁLCULO DA RCUI – TODOS OS COMPARADORES						
	Custos (R\$)	Diferença de custos (Δ R\$)	Utilidade (QALY)	Diferença de utilidade (Δ QALY)	RCUI (R\$ / QALY)	Interpretação
Tratamento de suporte	R\$168.094	–	9,63	–	–	–
Nusinersena	R\$9.551.218	R\$9.383.124,69	9,73	0,10	R\$96.352.206,05	Nusinersena sofre dominância estendida por Risdiplam e tratamento de suporte (redução da RCUI em relação à RCUI anterior)
Risdiplam	R\$11.940.248	R\$2.389.029,86	9,81	0,086	R\$27.561.202,79	Uma combinação de Risdiplam e tratamento de suporte obtém dominância estendida sobre Nusinersena
ETAPA 2 DO CÁLCULO DA RCUI – SOMENTE COMPARADORES NÃO DOMINADOS						
	Custos (R\$)	Diferença de custos (Δ R\$)	Utilidade (QALY)	Diferença de utilidade (Δ QALY)	RCUI (R\$ / QALY)	Interpretação
Tratamento de suporte	R\$168.094	–	9,63	–	–	–
Risdiplam	R\$11.940.248	R\$11.772.154,56	9,81	0,1841	R\$63.956.681,25	RCUI entre Risdiplam e tratamento de suporte

A análise de sensibilidade determinística mostrou a probabilidade de ir do estado “Não senta” para o estado “Senta com apoio” como a que mais impacta no modelo produzindo uma variação de 300.000/QALY no ICER. Apesar da grade variação, não foi discutido o impacto dessa incerteza na contribuição do demandante.

A análise de sensibilidade probabilística revela ainda a grande incerteza dos resultados onde o tratamento de suporte apresentou melhor resultado em eficácia do que o nusinersena. O risdiplan foi mais caro e efetivo que 100% das simulações do nusinersena e que 55,8% do tratamento de suporte. A representação gráfica apresentada desses resultados é incoerente com esses números:

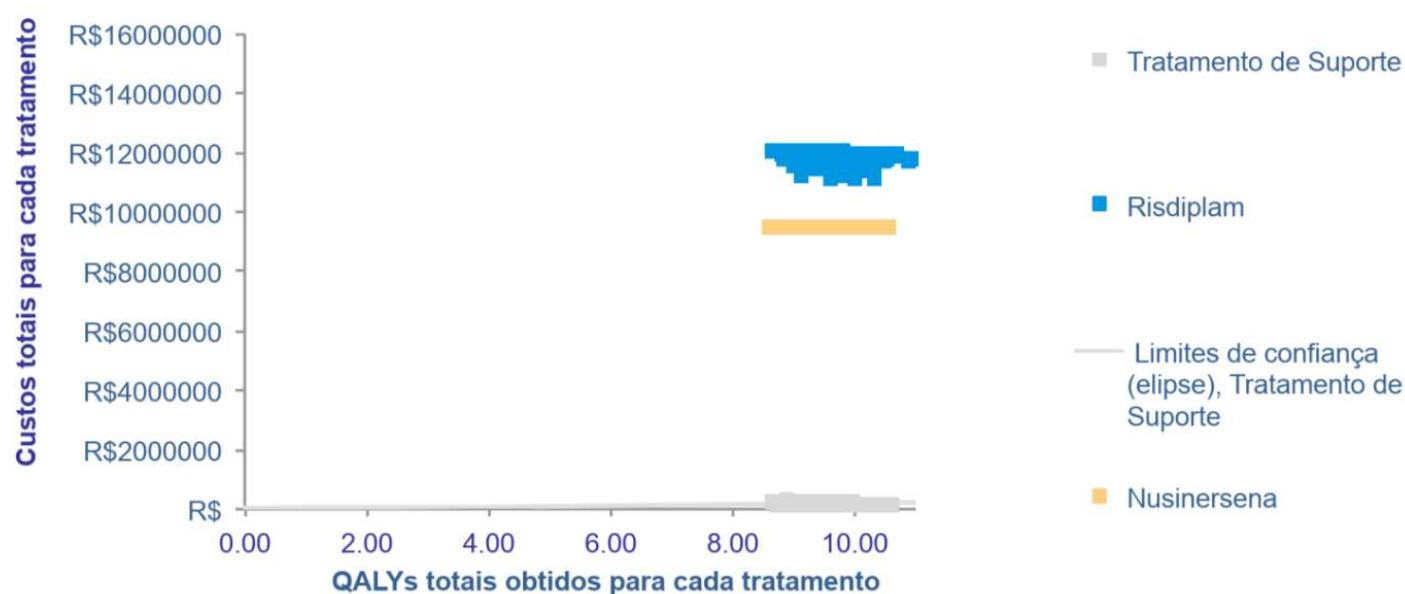


Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica apresentada para AME tipo IIIa

Impacto orçamentário

As contribuições versaram sobre o custo similar ao nusinersena, a necessidade de reajuste de preço do medicamento pela indústria e a possibilidade de reinvestimento da economia produzida com a incorporação do medicamento para AME tipo I no tratamento de AME tipo II e III. O custo do medicamento não pode ser considerado similar já que ele produz impacto orçamentário positivo no horizonte estudado.

“Nesse sentido, o INAME é da opinião de que o demandante deve apresentar uma nova proposta de preço, com custo mais baixo do que R\$ 25.370,00 por frasco, e que o Ministério da Saúde deve empreender esforços para intensificar as rodadas de negociação para alcançar o melhor preço possível.”

Contribuição da empresa demandante

Essa economia por paciente com AME tipo 2 é refletida também no impacto orçamentário que foi reduzido como mostra a tabela a seguir:

Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerando o novo preço para AME tipo II.

Ano	N total AME tipo 2 até 12 anos	Proporção dos pacientes com AME tipo 2 e idade até 12 anos em uso de risdiplam	Impacto orçamentário em relação a oferecer somente nusinersena
2022	303	20,00%	-R\$6.759.716,85
2023	390	26,25%	-R\$13.007.391,70
2024	477	32,50%	-R\$17.191.829,12
2025	564	38,75%	-R\$18.486.266,32
2026	651	45,00%	-R\$15.809.265,64
Acumulado em 5 anos	-	20 a 45%	-R\$71.254.469,62

A curva de incorporação é a mesma do relatório inicial onde o risdiplam é incorporado a uma proporção de 20 a 45% ao longo dos 5 anos, sendo o quinto ano com 45% de risdiplam, 45% de nusinersena e 10% de tratamento de suporte. O resultado ao final de 5 anos pra um cenário sem curva de incorporação é de -R\$219.086.683,51 . Nesse cenário o risdiplam é usado em 100% dos pacientes desde o primeiro ano.

A análise de impacto orçamentário dos pacientes com AME 3a foi realizada considerando pacientes com idade entre 6 meses e 25 anos de idade. A curva de incorporação pressupõe a substituição do tratamento de suporte por risdiplan ao longo de 5 anos, numa proporção que aumentou ano a ano de 40 a 90%.

O resultado considerando a curva de incorporação pode ser observado na tabela abaixo:

Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante para AME tipo IIIa.

Ano	N total AME tipo 3a até 25 anos	Proporção dos pacientes com AME tipo 3a e idade até 25 anos em uso de risdiplam	Impacto orçamentário em relação a oferecer somente tratamento de suporte
2022	199	40,0%	R\$49.547.370,71
2023	204	52,5%	R\$66.273.991,86
2024	209	65,0%	R\$83.929.765,68
2025	215	77,5%	R\$102.635.643,57
2026	220	90,0%	R\$122.199.979,18
Acumulado em 5 anos	-	40 a 90%	R\$424.586.750,99

Ao considerar que 100% dos pacientes migrariam para o risdiplam desde o primeiro ano, o somatório do impacto orçamentário ao final de 5 anos é calculado em R\$647.438.161,28.

Considerando os cenários com as curvas de incorporação e somando os impactos para os pacientes com AME tipo 2 e 3a, o volume total de recurso seria de R\$ 352.519.492 ao final de 5 anos. Esse resultado é a subtração dos R\$ 424 milhões dos pacientes AME tipo 3a com os R\$ 71 milhões de economia para o AME tipo 2. Ao ignorar a curva de incorporação, o resultado da equivalente subtração seria de R\$ 428.351.478.

Contribuição além dos aspectos citados

As contribuições relativas aos aspectos citados tiveram como tema principal a ampliação do acesso ao tratamento de AME para pacientes que hoje estão desassistidos, que possuem escoliose severa ou contra-indicação com a anestesia. Também apareceu nas contribuições a atualização da informação sobre a incorporação do risdiplam no Reino Unido onde o NICE recomenda a incorporação da tecnologia no sistema de saúde. Abaixo alguns comentários que expressam essa percepção:

“O benefício clínico de risdiplam sobre a função motora em até 24 meses, de acompanhamento de pacientes com AME tipos 2 e 3 está documentado no estudo SUNFISH. A administração oral permite o tratamento de uma ampla população de pacientes com AME tipos 2 e 3, incluindo aqueles com contraindicação à administração intratecal devido a presença de uma escoliose severa ou pacientes que não possam

receber anestesia, por exemplo. Além de não necessitar de deslocamento do paciente ao hospital para a realização de um procedimento invasivo e todos os custos envolvidos., , Considerando que risdiplam se mostrou eficaz, bem tolerado, seguro, com a comodidade da administração oral, esta é uma opção terapêutica a ser considerada para os pacientes com AME tipos 2 e 3 no SUS”

“Avaliação por Outras Agências de ATS, O relatório da Conitec relata a experiência de quatro agências de ATS. , Por se tratar de medicamento muito novo, no qual o Brasil foi o segundo país do mundo a ter Risdiplam aprovado por agência reguladora (graças à agilidade e excelência da nossa ANVISA), justifica-se que outras agências de ATS ainda não tenham concluído a sua análise., Na ocasião da publicação do relatório preliminar da Conitec, a posição do NICE (National Institute for Health and Care Excellence, agência britânica que é referência para a Conitec), em seu parecer disponível até então, era de não recomendação do Risdiplam para AME Tipo I, II e III devido ao alto valor da razão custo-efetividade incremental e à incerteza dos benefícios de longo prazo. , Porém, recentemente, o NICE mudou de entendimento . Em publicação muito recente (19.11.2021), o órgão recomendou o Risdiplam para o tratamento da AME, através de um acordo de acesso controlado. O comitê concordou que o Risdiplam é inovador porque a sua administração oral significa que é uma alternativa para indivíduos que não podem ter outros tratamentos para a AME e que eles podem realizar o tratamento em casa. Segundo o NICE, “as evidências clínicas mostram que o Risdiplam melhora a capacidade de sentar, ficar de pé ou andar para pessoas com AME tipo 1, 2 e 3 e que pode ser eficaz para as pessoas antes de começarem a apresentar sintomas de AME. Há também algumas evidências que sugerem que as pessoas com AME de tipo 1 vivem mais tempo com o Risdiplam. Contudo, (...) não há evidência de benefícios a longo prazo para o Risdiplam em geral...”

12.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 3.425 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 811 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 10 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 10 não concordaram e não discordaram e 3.405 discordaram.

Perfil dos participantes

Dos 3.425 participantes da consulta pública de experiência e opinião a maioria (50,5%) eram interessados no tema e a minoria eram pacientes (3,9%). Os profissionais de saúde representaram 11,7% do total e apenas 5 contribuições eram de associação de pacientes. A tabela 32 descreve em detalhes o perfil dos participantes.

Tabela 32. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3.418
Paciente	133 (3,9%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1151 (33,6%)
Profissional de saúde	404 (11,8%)
Interessado no tema	1730 (50,6%)
Pessoa jurídica	7
Empresa	1 (14,2%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Grupos/associação/organização de pacientes	7 (71,4%)

Tabela 33. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	3418 (100%)
Feminino	2755 (81%)
Masculino	663 (19%)
Cor ou Etnia	3.418 (100%)
Amarelo	78 (3%)
Branco	2.462 (73%)
Indígena	8 (0%)
Pardo	702 (21%)
Preto	168 (5%)
Faixa etária	3.315 (100%)
Menor de 18 anos	63 (2%)
18 a 24 anos	674 (20%)
25 a 39 anos	1.580 (48%)
40 a 59 anos	844 (25%)
60 anos ou mais	154 (5%)
Regiões brasileiras	3.425 (100%)
Norte	48 (1%)
Nordeste	437 (13%)
Sul	671 (20%)
Sudeste	1.631 (48%)
Centro-oeste	588 (17%)
País estrangeiro	50 (1%)

Experiência com a tecnologia

Do total de contribuições 811 continham comentários que foram analisados na íntegra, sendo 72 de profissionais de saúde e 26 de pacientes.

Experiência como paciente

Os pacientes que utilizaram a tecnologia descreveram ela como eficaz e melhorando a qualidade de vida, melhorando a força muscular, e a capacidade respiratória, além de ganhos em diversas atividades do cotidiano.

Efeitos positivos

"Nas primeiras semanas de tratamento já consegui alcançar muitas melhoras. Consegui tirar uma blusa de moletom sozinha, segurar minha cabeça sozinha ao ir no cabeleireiro, segurar uma travessa de comida, levantar mais os meus braços, além de me sentir mais leve. Também tive melhoras na parte respiratória, o exame mostrou menos ocorrências da apnéia noturna, o que pode significar deixar de usar o bipap no futuro. Essas melhoras foram comprovadas por avaliações e exames, então não é ""coisa da minha cabeça"". Além disso, o medicamento é administrado por via oral e em casa, eu consigo manipular e tomar sozinha. Todas essas melhoras facilitaram muito meu dia a dia e me trouxeram independência e autonomia, e viver uma vida com autonomia é o mínimo e deveria ser possível para todos."

Efeitos negativos

"Dificuldade em adquirir o medicamento por via judicial. Nenhuma dificuldade em relação à via de administração, preparação do medicamento e nenhum efeito adverso."

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dos familiares e cuidadores que tiveram experiência com o risdiplam foi apontado a melhora no desenvolvimento das atividades diárias, no desenvolvimento muscular e a melhora do pulmão.

Efeitos positivos

"Melhoria da qualidade de vida com o pulmão ficando melhor e a pessoa mexendo os braços e até tendo forças para ficar alguns segundos em pé."

"Melhoras no desenvolvimento muscular, na forma de andar e de realizar pequenas atividades do dia a dia"

Efeitos negativos

"Nenhum"

Experiência como profissional de saúde

As contribuições dos profissionais de saúde apontaram para as melhoras dos marcos motores principalmente quando introduzidos precocemente, melhora de desenvolvimento cognitivo e diminuição de infecções respiratórias e no tempo de ventilação mecânica.

Efeitos positivos

“Melhora no desenvolvimento motor, cognitivo, diminuição das infecções respiratórias, diminuição no tempo sob ventilação mecânica, entre outros benefícios.”

“Nítida melhora da força muscular, permitindo movimentação funcional e aquisição de marcos motoras ao ser introduzida precocemente.”

“Acompanhei pacientes utilizando Risdiplam durante ensaio clínico e foi nítida a melhora do desenvolvimento da criança mas principalmente na qualidade de vida de toda a família , Além disso, por ser uma medicação oral, torna-se muito mais acessível do que as demais disponíveis”.

Efeitos negativos

“ Cuidados de armazenamento com refrigeração. Até o momento, não tive efeitos colaterai..”

Experiência como interessado no tema

As contribuições dos interessados no tema também falam da melhora na coordenação motora e evolução da criança para uma vida normal

Efeitos positivos

“A paralisação da doença AME e a evolução da criança para uma vida normal. Se o medicamento fosse oferecido nos primeiros meses de vida a vida de quem nasce com AME seria praticamente normal, mas a demora em conseguir o medicamento via ação judicial faz com que muitas crianças percam parte importante da coordenação, o medicamento congela a perda”

“Vi crianças recuperar movimentos das mãos e começar a andar.”

Efeitos negativos

“Dificuldade em acessar o medicamento, tendo em vista o preço.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 2.225 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 8 concordaram, 4 não concordou e não discordou e 2.213 discordou. Dos que concordaram, nenhum comentário foi de acordo com essa opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram ampliação do acesso a tratamentos de doenças raras e o direito a saúde diminuindo os custos via fornecimento por via judicial.

“Conheço uma pessoa com AME TIPO II, que é servidora pública, advogada, e contribui para uma sociedade mais justa e solidária, a incorporação ao SUS irá reduzir os custos com o fornecimento via judicial e os demais gastos para o SUS com o agravamento da doença. Além disso, o direito constitucional à saúde é para todos e não para alguns..”

" Toda pessoa com AME, seja tipo I, II ou III deve ter direito ao tratamento. A incorporação no SUS é um reconhecimento deste direito e fará diminuir o gasto público, já que permite negociar preços de compra menores que aqueles pagos na judicialização. Deve-se incorporar não só o Spinraza, mas também o Risdiplam, que por ser de uso oral, permite que todos os pacientes, inclusive aqueles com escoliose (cujo acesso para infusão na coluna é mais difícil) sejam tratados no conforto de seu lar. Lembrando que o Risdiplam, além de ser mais cômodo para a pessoa com AME, dispensa os altos custos de internação hospitalar, anestesia e outros (não apenas o custo do medicamento em si). ""A saúde é direito de todos e dever do Estado"" (Art. 196, CF/88)."

12.2 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo II conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa.

Esta recomendação justifica-se em virtude do aparecimento de novas evidências, da facilidade de uso em pacientes com escoliose avançada e do uso do medicamento fora do ambiente hospitalar no caso da AME tipo II. Também para este grupo foi estimada uma economia de recursos para o SUS. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que alterassem a recomendação preliminar da Comissão para AME tipo IIIa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 706/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 17, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e de não incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.084964/2021-66, 0025678969.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o risdiplam para o tratamento da

Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews®. 1993.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol.* 6:341–50.
4. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017;10:943–54.
5. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). *Hum Genet.* 1993;91:295–7.
6. Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology.* 1992;11:34–8.
7. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:27–32.
8. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.
9. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:261–70.
10. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:365–7.
11. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Risdiplam (Evrysdi®): indicado para tratamento de atrofia muscular espinhal. Dossiê de submissão. 2021. p. 122.
12. Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. ELIGARD® acetato de leuprorrelina. Bula do profissional (aprovada pela ANVISA em 10/11/2020). Brasília: Anvisa; 2020.
13. Oskou M, Day J, Deconinck N, Mazzone E, Nascimento A, Saito K. SUNFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Patients with Type 2 or Non-ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (2240). *Am Acad Neurol.* 2021.
14. Day J, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord.* 2020;30:S123.
15. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day J, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, et al. SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). 6th Congr Eur Acad Neurol. Paris; 2020.
16. Winnie Y, Carmen M, Kletzl H. CLINICAL STUDY REPORT: BP39055, (Sunfish) A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal musc. 2020.
17. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal

toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:54–65.

18. Ribeiro VA, Sutherland S, Daigl M. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Treatments for Muscular Spinal Atrophy (SMA) Types 1, 2 and 3. Unpublished Report. 2020.
19. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am Stat.* 1998;52:119–26.
20. Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH). NCT02908685. *Clinicaltrials.gov*; 2021.
21. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Mak.* 2018;38:200–11.
22. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
23. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Heal.* 2011;14:417–28.
24. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Heal.* 2011;14:429–37.
25. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Heal.* 2012;15:940–7.
26. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 2021;1–12.
27. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723–32.
28. Belter L, Cook S, Crawford T, Jarecki J, Jones C, Kissel J. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:167–76.
29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade [Internet]. Tabua de mortalidade. 2018. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
30. Chabanon A, Annoussamy M, Daron A, Pereon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Longitudinal data of the European prospective natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:S134.
31. Paula A, Etges S, Zanotto BS, Carmanin I, Ferrari RS, Lucia A, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil. 2021;
32. de Holanda Mendonça R, Matsui C, Polido GJ, Serafim Silva AM, Kulikowski L, Dias AT, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020;6.
33. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis. Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2017;12:1–15.



34. Farrar MA, Carey KA, Paguinto SG, Chambers G, Kasparian NA. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: An exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ Open*. 2018;8.
35. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155–65.
36. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, Klouvi L, Mejat A, Ouillade M-C, et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2021;31:419–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896621000286>
37. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21:42–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221003677>
38. Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk? *JAMA* [Internet]. 1998;280:1690. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.280.19.1690>

17. APÊNDICES

Quadro S1. Análise do risco de viés do estudo SUNFISH sobre o uso de risdiplam no tratamento de AME tipo II e III com a ferramenta RoB-2.0

Domínio	Item	Questões	Comentário	Resposta	Julgamento do risco de viés
1) Risco de viés no processo de randomização	1.1	A sequência de alocação dos participantes foi aleatória?	<i>A randomização foi realizada usando um Sistema de Resposta Interativo (voz/web) IxRS.</i>	Sim	Baixo risco
	1.2	Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	<i>Os pacientes e investigadores não sabiam do tratamento alocado do início da alocação até a conclusão de acompanhamento do último paciente nas avaliações de 24 meses</i>	Não	
	1.3	As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	<i>Os grupos foram semelhantes em relação às características basais de idade, sexo, cor e etnia, assim como em relação aos quadros clínicos, incluindo a proporção de tipo de AME e grau de funcionalidade (pontuação das escalas)</i>	Não	
2) Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1	Os participantes tinham conhecimento das intervenções às quais foram submetidos durante o estudo?	<i>Os pacientes e investigadores não sabiam do tratamento alocado do início da alocação até a conclusão de acompanhamento do último paciente nas avaliações de 24 meses</i>	Não	Baixo risco
	2.2	Os cuidadores ou as pessoas que estavam realizando as intervenções tinham conhecimento das intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	<i>Todos os indivíduos em contato direto com o paciente no centro de investigação foram mascarados, exceto pelo farmacêutico que manipulou o medicamento do estudo.</i>	Não	
	2.3	Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como S / PS / NI: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?		Não	
	2.4	Se a pergunta 2.3 foi respondida como S / PS: é provável que os desvios afetaram o desfecho?		Não	
	2.5	Se a pergunta 2.4 foi respondida como S / PS: os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?		Não	

	2.6	Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?		Sim	
	2.7	Se a pergunta 2.6 foi respondida como N / PN / NI: existiu potencial para impacto substancial (no resultado) da falha de análise dos participantes no grupo em que foram randomizados?		Não	
3) Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho	3.1	Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	<i>As análises de 12 meses consideram os dados de 170 dos 180 participantes incluídos. Contudo, alguns resultados disponíveis refletem a situação setembro de 2019.</i>	Parcialmente Sim	Baixo risco
	3.2	Se a pergunta 3.1 foi respondida como N / PN / NI: existe evidência de que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?		Não	
	3.3	Se a pergunta 3.2 foi respondida como N / PN: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?		Não	
	3.4	Se a pergunta 3.3 foi respondida como S / PS / NI: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?		Não	
4) Risco de viés na mensuração do desfecho	4.1	O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?		Não	Baixo risco
	4.2	A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?		Não	
	4.3	Se as perguntas 4.1 e 4.2 foram respondidas como N / PN / NI: os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?		Não	
	4.4	Se a pergunta 4.3 foi respondida como S / PS / NI: a avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não	
	4.5	Se a pergunta 4.4 foi respondida que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não	
5) Risco de viés na seleção do resultado reportado	5.1	Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré-especificado, o qual foi finalizado antes de os dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?		Sim	Baixo risco

	5.2	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas mensurações elegíveis (exemplos: escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?		Não	
	5.3	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas análises elegíveis do dado?		Não	

Quadro S2. Análise do risco de viés na revisão sistemática (AMSTAR-2)

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

