

Risdiplam (Evrysdi[®]): indicado para tratamento de Atrofia Muscular Espinal

São Paulo – SP
Junho de 2021

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resumo das reações adversas em pacientes com AME observados nos estudos FIREFISH (partes 1 e 2) e SUNFISH	47
Tabela 2 - Características clínicas dos participantes do estudo SUNFISH parte 2.	57
Tabela 3 - Características clínicas dos participantes do estudo SUNFISH Parte 2 por faixa etária.	58
Tabela 4 - Escalas de função motora: pontuação na linha de base por idade e grupo de tratamento	60
Tabela 5 - Tabela-resumo dos desfechos reportados pelas publicações do estudo SUNFISH Parte 2.	66
Tabela 6 - Desfechos de segurança do estudo SUNFISH parte 2, em pacientes tratados com risdiplam <i>versus</i> placebo.	67
Tabela 7- Comparação entre as características na linha de base dos pacientes incluídos nos estudos SUNFISH (risdiplam) e CHERISH (nusinersena)	76
Tabela 8 - Características dos pacientes portadores de AME tipos 2 e 3 na linha de base do modelo para análise de decisão e custo-utilidade	88
Tabela 9- Dados Brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multi-estado para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”. Os valores representam o número de vezes em que cada par de estados de saúde foi observado em tempos de observação sucessivos.	95
Tabela 10 - Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir dos dados do grupo risdiplam na parte 2 do estudo SUNFISH pelo modelo multi-estado (IC de 95%).....	95
Tabela 11 - Tratamento de suporte, probabilidades de transição, ajustadas a partir dos dados do grupo placebo na parte 2 do estudo SUNFISH pelo modelo multi-estado (IC de 95%)	96
Tabela 12 - Comparação das probabilidades de sobrevivência em AME tipo 2 informadas por especialistas externos <i>versus</i> 2 cenários de agrupamento dos resultados dos estudos de história natural da doença	99
Tabela 13 - Qualidade do ajustamento segundo os critérios de informação de Akaike e Bayesiano para as projeções de sobrevivência da história natural da AME tipo 2 (baseadas na metanálise dos estudos de história natural excluindo belter 2018).	100
Tabela 14- Valores utilizados no cálculo da razão de riscos (amostra ajustada por pareamento)	102
Tabela 15 - Parâmetros determinantes da efetividade conforme utilizados no caso-base.....	102
Tabela 16 - Parâmetros de utilidades atribuídos aos estados de desenvolvimento motor no modelo de custo-utilidade	104
Tabela 17 - Parâmetros de custo aplicados a cada estado de saúde no caso-base do estudo de custo-utilidade de risdiplam para AME tipos 2 e 3.....	107
Tabela 18 - Dose e custo aplicado para risdiplam no modelo de custo-utilidade de AME tipos 2 e 3.....	108
Tabela 19 - Variação aplicada a 34 parâmetros para as análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Os custos e probabilidades de transição foram variados em $\pm 25\%$ e os demais parâmetros foram variados nos limites inferior e superior dos respectivos intervalos de confiança de 95%.....	109

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

Tabela 20 – Cenários para as distribuições das cotas de utilização e curvas de incorporação de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 2 no SUS. Os cenários 1 e 2 compõem o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade.....	127
Tabela 21- Cenários para as distribuições das cotas de utilização e curvas de incorporação de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 3a no SUS. Os cenários 1 e 2 compõem o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade.....	129
Tabela 22 - Estimativas para a incidência de AME tipo 2 no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.	131
Tabela 23– Número de pacientes com AME tratados pelo SUS de acordo com o primeiro pedido de reembolso de procedimento relacionado à AME, apresentados conforme idade atual aproximada (dados de outubro de 2019 a setembro de 2020).	133
Tabela 24 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário de AME tipo 2	133
Tabela 25- Estimativas para a incidência de AME tipo 3a no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.	135
Tabela 26 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário de AME tipo 3a	137
Tabela 27 – Itens de custeio considerados na estimativa dos custos anuais médios relacionados ao tratamento de suporte exclusivo.	141
Tabela 28 – Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário de AME tipo 2: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 20 a 45% em 5 anos, dividindo mercado com nusinersena 20 a 45%) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos)	146
Tabela 29 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário de AME tipo 3a: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 40 a 90% em 5 anos) versus cenário 1 (tratamento de suporte exclusivo).	149
Tabela 30 - Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, nusinersena 100%), sem curva de incorporação, para AME tipo 2.	151
Tabela 31- Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, tratamento de suporte exclusivo 100%), sem curva de incorporação, para AME tipo 3a.....	154

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Marcos motores da OMS.....	19
Figura 2 - Aquisição de habilidades motoras grossas por tipo de AME comparado com criança saudável da mesma faixa etária	20
Figura 3 -Probabilidade de pacientes com AME tipo 3 deambularem após o início da doença.	21
Figura 4 – Probabilidade de perda de marcos motores em pacientes com AME de início tardio (tipos 2 a 4).....	23
Figura 5 - Curvas de sobrevivência Kaplan-Meier para AME tipos 1,2 e 3.	24
Figura 6 - Radiografias de pacientes com escoliose e AME tipo 2.....	25
Figura 7 - Radiografias de pacientes com escoliose e AME tipo 3.....	25
Figura 8 - Limiares de pontuação da MFM-32 associados ao ganho ou perda de funções diárias	30

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

Figura 9- Correlação entre força muscular e função motora aferida pelas escalas MFM-32 e HFMSE.	32
Figura 10 – Escala RULM: resumo das funções testadas e critérios de avaliação.	33
Figura 11 - Mecanismo de ação do risdiplam.....	44
Figura 12 - Esquema-resumo do desenvolvimento clínico do risdiplam	45
Figura 13 - Fluxograma de seleção de evidências.....	53
Figura 14 - Esquema-Resumo do Estudo SUNFISH.....	55
Figura 15 - Diferença total média em relação à linha de base após 24 meses na escala de função motora MFM-32 em comparação a um comparador externo.	56
Figura 16 - Diferença total média em relação à linha de base na escala MFM-32 em pacientes que receberam risdiplam <i>versus</i> placebo ao longo de 12 meses de tratamento (Parte 2 SUNFISH).....	61
Figura 17 - Diferença de 3 pontos ou mais (à esquerda) e de 0 pontos ou mais (à direita) na escala MFM-32 em relação à linha de base após 12 meses em pacientes que receberam risdiplam <i>versus</i> placebo.	62
Figura 18 - Variação na pontuação RULM ao longo do acompanhamento.	63
Figura 19 - Variação da pontuação HFMSE ao longo do acompanhamento.	64
Figura 20 - Diferença média entre a linha de base e 12 meses de tratamento com risdiplam em desfecho de independência referido por cuidadores e pacientes a partir de 12 anos de idade, em comparação ao grupo placebo.	65
Figura 21 – Mudança da escala MFM-32 em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses <i>versus</i> pacientes que receberam placebo por 12 meses	68
Figura 22 - Mudança da escala RULM em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses <i>versus</i> pacientes que receberam placebo por 12 meses	69
Figura 23 - Mudança da escala HFMSE em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses <i>versus</i> pacientes que receberam placebo por 12 meses	70
Figura 24 – Mudança da escala SMAIS em relação à linha de base em cuidadores e pacientes (> 12 anos) tratados com risdiplam durante 24 meses <i>versus</i> pacientes que receberam placebo por 12 meses.....	71
Figura 25- Rede de evidências para a metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e nusinersena para AME tipos 2 e 3.....	78
Figura 26 - Representação dos estados de saúde do modelo em relação aos marcos de desenvolvimento motor conforme aferidos pelas escalas MFM-32 e HFMSE.....	93
Figura 27 - Representação dos estados de saúde do modelo e as probabilidades de transição associadas.....	97
Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier individuais e agrupadas a partir dos estudos relatando a sobrevivência observada na história natural de AME tipo 2	98
Figura 29 - Comparação das curvas de sobrevivência obtidas por extrapolação paramétrica para a história natural da AME tipo 2.....	100
Figura 30 – Plano de custo-utilidade para o caso-base. Uma combinação de uso de risdiplam e tratamento de suporte exclusivo (círculo vermelho) seria capaz de obter os mesmos QALY de nusinersena a um menor custo (dominância estendida).....	115

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

Figura 31 - Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas dos 34 parâmetros mais influentes no modelo de custo-utilidade.....	117
Figura 32 - Análise de sensibilidade probabilística	119
Figura 33 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário da incorporação de risdiplam para AME tipo 2.....	145
Figura 34 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário da incorporação de risdiplam para AME tipo 3a.....	148

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Síntese das Características Gerais de AME	18
Quadro 2 - Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com AME tipos 2 e 3	27
Quadro 3 - Procedimentos de avaliação diagnóstica por eixo na Tabela de Procedimentos do SUS.	36
Quadro 4 - Tabela comparativa das populações dos estudos CHERISH e SUNFISH.....	41
Quadro 5 - Dosagem Recomendada por Idade e/ou Peso Corporal.	46
Quadro 6 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.....	48
Quadro 7 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	49
Quadro 8 - Estratégias de busca segundo as bases de dados utilizadas.	51
Quadro 9 - Publicações incluídas para análise.....	53
Quadro 10 -Resultados de metanálises de comparações indiretas por diferentes métodos entre risdiplam versus nusinersena para AME tipos 2 e 3 para o desfecho proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses). Utilizada a população do estudo CHERISH (N=118) e um subgrupo de pacientes do estudo SUNFISH (N=68) comparável ao estudo CHERISH (≤ 9 anos na triagem, escore HFMSE basal ≥ 10 , ausência de escoliose grave).	79
Quadro 11 - Características dos métodos do estudo de avaliação econômica.	110
Quadro 12 - Razões de custo-utilidade incremental calculadas para o caso-base (horizonte temporal de 85 anos, desconto de 5% para custos e efetividade)	114
Quadro 13- Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte exclusivo. Foram considerados os itens de custeio apresentados na tabela 21, conforme as proporções de utilização por estado de saúde. As proporções utilizadas foram as mesmas projetadas para o caso-base da análise de custo-utilidade na metade dos 5 primeiros anos (modelo de Markov, meses 6, 18, 30, 42 e 54).....	142
Quadro 14 - Variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre risdiplam e comparadores no consumo de recursos do tratamento de suporte associado aos medicamentos modificadores de doença para AME tipo 2	151
Quadro 15 - Recálculo das estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades e 2, 6, 11, 17 25 anos, para AME tipo 2.	152

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

Quadro 16 - Variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre risdiplam e comparadores no consumo de recursos do tratamento desuporte associado aos medicamentos modificadores de doença para AME tipo 3a. 154

Quadro 17 -Recálculo das estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades de 2, 6, 11, 17 25 anos, para AME 3a 155

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

Sumário

1. APRESENTAÇÃO	9
2. RESUMO EXECUTIVO	10
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	15
3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS	15
3.2 ESCALAS MOTORAS PARA AVALIAR PACIENTES COM AME DE INÍCIO TARDIO	27
3.3 DIAGNÓSTICO	35
3.4 TRATAMENTO RECOMENDADO PARA AME TIPO 2 OU 3	37
3.4.1 Tratamento não medicamentoso	37
3.4.2 Tratamento medicamentoso	39
3.5 JUSTIFICATIVA PARA A PRESENTE SOLICITAÇÃO	40
4. TECNOLOGIA	44
4.1 DESCRIÇÃO	44
4.2 FICHA TÉCNICA	46
4.3 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	47
5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	49
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	49
5.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	79
5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	81
5.4 EVIDÊNCIA COMPLEMENTAR	81
5.5 CONCLUSÕES	85
6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS INTERNACIONAIS	86
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	87
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	88
8.1 CARACTERÍSTICAS DA ANÁLISE ECONÔMICA	88
<i>População</i>	88
<i>Intervenção</i>	89
<i>Comparador</i>	90
<i>Horizonte temporal</i>	90
<i>Ciclos</i>	90
<i>Perspectiva</i>	90
<i>Taxa de Desconto</i>	90
8.2 MÉTODO DE MODELAGEM	91
<i>Modelos de estados transicionais</i>	91
<i>Justificativa para a escolha do modelo</i>	91
8.3 ESTADOS DE SAÚDE E TRANSIÇÕES POSSÍVEIS NO MODELO	93
8.4 DESFECHOS DE SAÚDE	94
<i>Medidas de efetividade</i>	94
<i>Modelo multi-estado de tempo contínuo para obtenção de probabilidades de transição entre estados de desenvolvimento motor</i>	94
8.5 ESTIMATIVAS PARA A SOBREVIDA TOTAL (OS – OVERALL SURVIVAL) – EFEITO ESPERADO PARA RISDIPLAM E HISTÓRIA NATURAL COM TRATAMENTO DE SUPORTE	97
<i>Sobrevida dos pacientes com AME tipo 2</i>	98
<i>Validade interna e adequação</i>	99
<i>Sobrevida dos pacientes com AME tipo 3</i>	101
8.6 ESTIMATIVA DE CUSTOS	104

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

8.7 RESULTADOS	112
8.8 CONCLUSÕES	120
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	122
9.1 MÉTODOS	122
9.2 RESULTADOS	144
9.3 CONCLUSÕES	156
10. LISTA DE APÊNDICES	158
APÊNDICE 1- ESTUDOS EXCLUÍDOS E MOTIVOS DE EXCLUSÃO	158
APÊNDICE 2- AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ESTUDOS DE COORTE	159
APÊNDICE 3- AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS- ROB 2	160
APÊNDICE 4- AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS DA LITERATURA - AMSTAR 2 -	161
APÊNDICE 5- AVALIAÇÃO DA EVIDÊNCIA POR SISTEMA GRADE	162
APÊNDICE 6- ANÁLISE DE SENSIBILIDADE SEM DESONERAÇÃO TRIBUTÁRIA PARA AME TIPO 2	165
APÊNDICE 7- ANÁLISE DE SENSIBILIDADE SEM DESONERAÇÃO TRIBUTÁRIA PARA AME TIPO 3A.....	166
11. REFERÊNCIAS	167

Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

M-BR-00004228 junho de 2021

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento tem como objetivo apresentar as evidências clínicas, avaliação econômica e impacto orçamentário do risdiplam no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) para pacientes com AME tipos 2 e 3a.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: risdiplam (EVRYSDI®)

Indicação: Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME)

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A AME é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica. Trata-se de uma doença neuromuscular rara, progressiva e irreversível, provocada pela produção de níveis reduzidos da proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN). A degeneração e morte dos neurônios motores pela falta da proteína SMN resulta em atrofia muscular progressiva, e afeta a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Os tipos 2 e 3 apresentam gravidade intermediária, e representam aproximadamente 42% dos pacientes com AME no Brasil. O risdiplam, cuja dose é calculada de acordo com o peso e idade do paciente, é um medicamento de administração oral que promove o aumento da síntese da proteína SMN funcional.

Pergunta: O uso de risdiplam é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo 2 e 3 quando comparado ao tratamento de suporte ou a tratamentos ativos atualmente disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida incluindo seis publicações selecionadas, sendo dentre elas 4 publicações referentes ao estudo SUNFISH, um artigo publicado avaliando parâmetros de toxicidade de retina de risdiplam, e uma revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas sobre risdiplam para AME tipos 2 e 3. O estudo SUNFISH, classificado com qualidade metodológica moderada, foi dividido em parte 1 (referente à fase II - com desfechos de eficácia exploratórios, incluiu 51 pacientes) e parte 2 (referente à fase III - com caráter confirmatório de segurança e eficácia, incluiu 180 pacientes). Ambas as partes mostraram melhora ou ao menos estabilização da função motora em pacientes que receberam risdiplam, ao passo que pacientes do grupo placebo tenderam a apresentar progressiva perda desta função ao longo do tempo. Em relação à eficácia, os resultados da parte 2 confirmam os dados observados na parte 1 de forma exploratória, tanto em 12 quanto em 24 meses. Na parte 2 do SUNFISH, a diferença da mudança total da pontuação da escala MFM-32 em relação à linha de base em indivíduos que receberam risdiplam em comparação ao placebo foi de 1,55 pontos ($p = 0,0156$) após



12 meses de tratamento. Ainda em relação à escala MFM-32, 70% dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram no mínimo a estabilização da função motora (aumento de ≥ 0 pontos em relação à linha de base) *versus* 54% dos que receberam placebo ($p = 0,043$). A mudança total da escala RULM em relação à linha de base foi 1,59 pontos maior em pacientes que receberam risdiplam em comparação ao placebo ($p = 0,0028$). Ainda em termos de desfechos secundários, não houve diferença significativa nas mesmas condições para escala HFMSE na parte 2 do estudo SUNFISH. O nível de independência para realizar atividades da vida diária, avaliado por cuidadores e pacientes (> 12 anos) utilizando-se o questionário SMAIS, apresentou melhora após 12 meses de tratamento com risdiplam, principalmente do ponto de vista do cuidador ($p = 0,0022$). Risdiplam foi bem tolerado e nenhum evento adverso (EA) relacionado ao medicamento levou à descontinuação do tratamento. O evento adverso grave mais frequente foi pneumonia (7,5% no grupo risdiplam *versus* 1,17% no grupo placebo) seguido de gastroenterite (1,7% no grupo risdiplam *versus* 3,3% no grupo placebo). Na análise de 24 meses, os ganhos observados no primeiro ano de tratamento com risdiplam foram mantidos ou apresentaram melhora adicional no mês 24. A pontuação da escala MFM-32 se manteve estável entre os meses 12 e 24, enquanto as escalas RULM e HFMSE mostraram ganho adicional de função motora. Observou-se também um aumento contínuo ou estabilização no nível de ajuda necessária para a realização de atividades da vida diária em relação ao primeiro ano, reportado pela escala SMAIS. Uma diminuição na incidência de EAs foi observada durante o segundo ano. Por fim, um estudo que avaliou a segurança oftalmológica em pacientes dos estudos clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH, concluiu que o tratamento de pacientes com AME com a dose terapêutica de risdiplam não induz toxicidade oftalmológica.

Avaliação Econômica: Um modelo de custo-utilidade do tipo coorte de Markov integrou as melhores evidências disponíveis para os tamanhos de efeito de risdiplam (SUNFISH) e nusinersena (CHERISH) para uma população mista de pacientes portadores de AME dos tipos 2 ou 3. A efetividade comparativa foi avaliada por meio de uma comparação indireta. A proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses) foi o desfecho factível para essa comparação em razão de ser um desfecho aferido e relatado



de forma comparável nos estudos SUNFISH e CHERISH. A comparação foi realizada por três métodos (MAIC, NWM bayesiana e Bucher) que resultaram em estimativa central do tamanho de efeito favorável ao risdiplam (OR – *odds ratio* de aproximadamente 2,6 pelos três métodos), porém com imprecisão em razão de limitação do tamanho de amostra efetiva comparável. A metanálise bayesiana com modelo dos efeitos randômicos estimou uma probabilidade de 87% de risdiplam ser considerado superior a nusinersena para esse desfecho (74, 85, 89). Na análise de caso-base, nusinersena sofreu dominância estendida por uma combinação de risdiplam e tratamento de suporte exclusivo. O modelo econômico foi parametrizado a partir de informações coletadas com base na realidade brasileira, como por exemplo: (1) a realização de estudo primário de microcusteio em um centro especializado no atendimento da atrofia muscular espinhal no Brasil; (2) a realização de estudo com *linkage* de bancos de dados do DATASUS para estimar, com maior precisão, o tamanho da população alvo diagnosticada (prevalência conhecida); e (3) a utilização da coorte de Mendonça e colaboradores para caracterizar, em um cenário de vida real da AME no Brasil, os pacientes quanto ao tipo de AME e a outras características clínicas e demográficas. Foram conduzidas análises de impacto orçamentário (AIO) independentes para AME tipo 2 e tipo 3a (diagnóstico antes dos 36 meses). A seleção da sub-população de tipo 3a se baseou na maior necessidade médica não atendida destes pacientes, e na busca por otimização de recursos. As populações-alvo foram estimadas a partir de estudo do tipo *linkage* de bases de dados do DATASUS que foi capaz de identificar pacientes com pedidos de reembolso relacionados à AME ativos no SUS, com estimativa da idade ao diagnóstico e da idade atual. Também foram aplicadas estimativas de estudos epidemiológicos para casos incidentes. No caso-base para a AIO de AME tipo 2 para pacientes com até 25 anos de idade atual, um cenário com incorporação linear de risdiplam de 20 a 45% da população-alvo em 5 anos, dividindo mercado com nusinersena (que trataria outros 20 a 45% em 5 anos) foi comparado a um cenário de referência no qual somente nusinersena seria incorporado para 40 a 90% da população-alvo em 5 anos. Essa análise identificou um impacto orçamentário negativo nos primeiros 3 anos, que torna-se positivo nos anos 4 e 5, resultando em um impacto orçamentário total em 5 anos de R\$ 3.820.485,38. No caso-base para a AIO de AME tipo 3a para pacientes com até 25 anos



de idade atual, um cenário com incorporação linear de risdiplam de 40 a 90% da população-alvo em 5 anos foi comparado a um cenário de referência no qual somente o tratamento de suporte exclusivo seria oferecido para a população-alvo em 5 anos. Essa análise identificou um impacto orçamentário positivo desde o primeiro ano, resultando em impacto orçamentário total de R\$505.269.799,77 em 5 anos.

Experiência internacional: Em março de 2021, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), na Austrália, recomendou a listagem de risdiplam para pacientes com AME tipos 1, 2 ou 3a que tenham 18 anos ou menos no início do tratamento. Em agosto de 2020, o risdiplam foi aprovado nos EUA, em outubro de 2020 foi aprovado pela ANVISA, e em março de 2021 pelo EMA. As demais jurisdições (TGA, NICE, AIFA) possuem o risdiplam com denominação de droga órfã e/ou revisão prioritária. Ainda não houve posicionamento por demais agências de ATS, visto a recente aprovação na Europa, em março de 2021.

Conclusão: Estudos em uma ampla população de pacientes com AME tipos 2 e 3, incluindo crianças, adolescentes e adultos com diferentes níveis de comprometimento pela doença, mostram que o tratamento com risdiplam é eficaz, seguro e bem tolerado. Estudo de comparação indireta versus nusinersena identifica o risdiplam com maior probabilidade de sucesso em relação ao desfecho RULM. Adicionalmente, a administração oral de risdiplam, além de ser vista como preferencial por pacientes e cuidadores em relação à administração intratecal, evita os custos hospitalares e de transporte associados à última, resultando em potencial economia de recursos para pacientes mais jovens (com menor peso). Por fim a utilização do risdiplam no Sistema Único de Saúde para pacientes com AME tipo 2 e 3a, traria um impacto orçamentário na ordem de R\$3,8 e R\$505,2 milhões de reais, respectivamente, em 5 anos. Considerando a economia de recursos apresentada por esta tecnologia em pacientes com AME tipo 1, na ordem total de R\$262,3 milhões de reais em 5 anos, o impacto orçamentário combinado para a disponibilização da terapia oral à população com AME tipo 1, 2 e 3a seria de R\$246,7 milhões de reais em 5 anos.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos

A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica. Estudos internacionais indicam que a AME 5q apresenta incidência estimada entre 1 a cada 6000 e 1 a cada 11000 nascidos vivos, e prevalência de 0,1 a 0,28 casos para cada 100 mil indivíduos da população em geral (1, 2). Com base em estimativas de incidência, as proporções estimadas de todos os pacientes com AME são de aproximadamente 58% para AME 5q tipo 1, 29% para AME tipo 2 e 13% para AME tipo 3 (3).

As atrofias musculares espinhais incluem vários tipos de doenças neurodegenerativas de origem genética que afetam o neurônio motor espinhal (4). As diferentes formas da doença estão associadas a manifestações clínicas variáveis (2, 3). A AME 5q é caracterizada pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, em decorrência de alterações observadas no braço longo (q) do cromossomo 5, responsável pela expressão do gene que codifica a proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN) (5). Trata-se de um distúrbio neuromuscular autossômico recessivo e raro, que leva a diferentes graus de comprometimento da função muscular, da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (2, 6).

Os genes *SMN1* e *SMN2* são responsáveis pela síntese da proteína SMN, fundamental para o funcionamento dos neurônios motores. O gene *SMN2* difere do gene *SMN1* na transição de base nucleotídica C (citosina) para T (timina) no exon 7 (2, 7, 8). Isso faz com que somente pequena parte da proteína SMN produzida pelo gene *SMN2* seja funcional (10-25%) (2, 3) não sendo suficiente para sustentar o funcionamento normal dos neurônios motores quando o *SMN1* é suprimido (3, 4, 6). A AME 5q é causada por baixos níveis da proteína SMN e não sua ausência total, já que a ausência completa da proteína SMN é uma condição incompatível com a vida e não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para *SMN1* quanto para *SMN2* (9, 10).

A gravidade da doença pode ser parcialmente relacionada ao número de cópias do gene *SMN2*, que pode variar de 0 a 8 (5). Contudo, o número de cópias isoladamente não



é um fator determinante para a gravidade da apresentação fenotípica, uma vez que pacientes com o mesmo número de cópias podem apresentar expressões diferentes da doença (5).

Atualmente, a classificação expandida da AME 5q, de acordo com a Colaboração Internacional da Atrofia Muscular Espinhal, distingue cinco tipos baseados na idade do aparecimento de sintomas (sendo categorizado como precoce ou tardio) e maior marco motor alcançado (5, 11-14). Sendo assim, pessoas com a mesma doença podem apresentar diferentes níveis de acometimento (2, 15). A AME 5q tipo 0 (início pré-natal) e AME 5q tipo 1 (início pré-natal e infantil) são os tipos de maior incidência e de maior gravidade; AME 5q tipo 2 e AME 5q tipo 3 têm início posterior em termos de idade de início dos sintomas, e gravidade variada; e AME 5q tipo 4 (início dos sintomas na idade adulta) é o tipo menos grave (2, 15).

A seguir, são apresentadas as principais características da AME tipos 2 e 3, populações alvo deste dossiê:

- **AME tipo 2** - Esta é uma das duas formas da doença que caracterizam a população-alvo do presente dossiê. A AME 5q tipo 2, também conhecida como forma intermediária da AME ou doença de Dubowitz, é responsável por aproximadamente 29% dos casos incidentes (3) e tem um curso menos grave e mais tardio que a tipo 1, porém também resulta em comprometimento motor e funcional importante e progressivo. Os pacientes com AME 5q tipo 2 geralmente têm três cópias do gene *SMN2* (3, 16-18).
- **AME tipo 3** – Esta é a segunda forma da doença que contempla a população-alvo do presente dossiê. A AME 5q tipo 3, também conhecida como forma juvenil ou doença de Kugelberg-Welander, é responsável por aproximadamente 13% dos casos incidentes (3). Esta forma da doença pode ser subclassificada em tipos 3a e 3b, que se distinguem pela idade de início e gravidade dos sintomas (29, 30). Os pacientes com AME 5q tipo 3 geralmente têm três ou quatro cópias do gene *SMN2* (16, 18).



O **Quadro 1** apresenta uma síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q. Ressalta-se que a população-alvo do presente dossiê são os pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 (até 25 anos de idade) com diagnóstico genético confirmatório e que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente. A partir de agora refere-se a AME 5q apenas como AME e seu respectivo tipo.



Quadro 1 – Síntese das Características Gerais de AME

Categoria da AME	Tipo de AME	Proporção aproximada ^a	Idade de início ^b	Número de cópias de SMN2 ^c	Função motora alcançada			Sintomas típicos	Expectativa de vida
					Sentar-se	Ficar em pé	Deambular		
Início precoce	0	-	Pré-natal	1	Não	Não	Não	Hipotonia grave	< 6 meses
	1	58%	0-6 meses	2 (1b) a 3 (1c)	Não	Não	Não	Insuficiência respiratória	< 2 anos
Início tardio	2	29%	< 18 meses	3	Sim	Não	Não	Complicações respiratórias e uso cadeira de rodas	> 2 anos e < 18 anos
	3a	13%	18 meses ≤ 3 anos	3 a 4	Sim	Sim	Com assistência	Fraqueza muscular	Normal
	3b		> 3 anos	4	Sim	Sim	Sim	Fraqueza muscular	Normal
	4	<5%	> 21 anos	4 a 8	Sim	Sim	Sim	Fraqueza muscular progressiva muito lenta	Normal

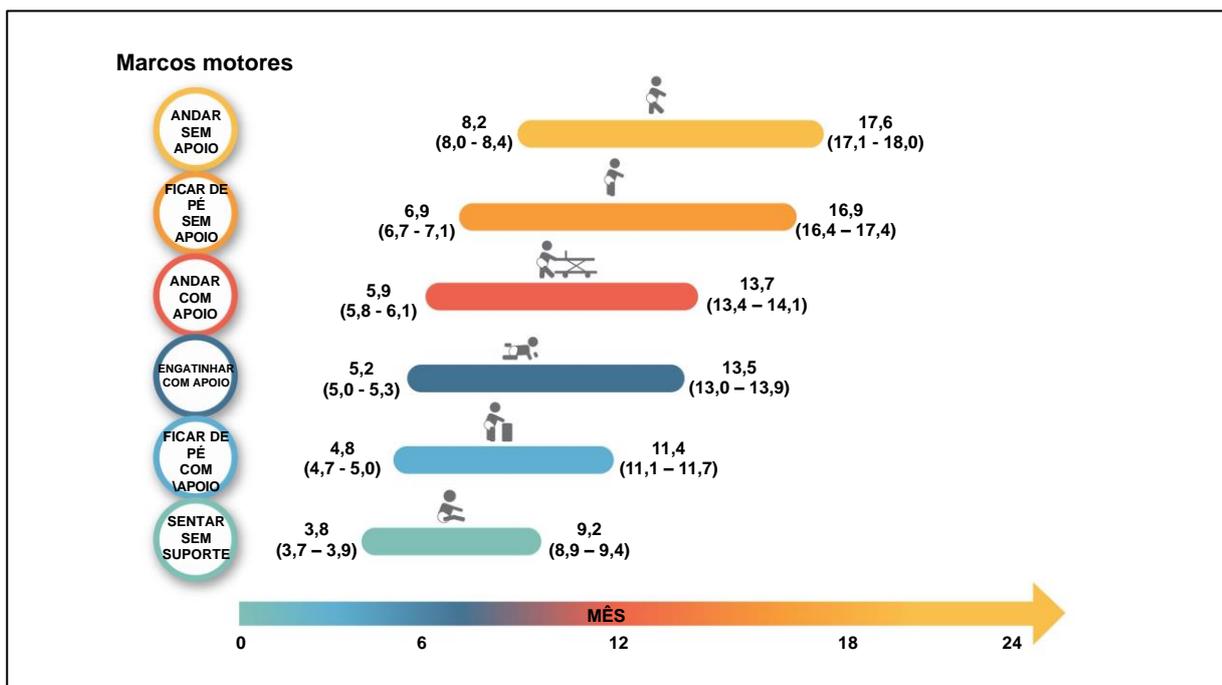
^aIncidência dos casos. ^bIdade de início dos sintomas. ^cA correlação entre tipo de AME e número de cópias de SMN2 não é absoluta.

Fonte: adaptação de Butchbah, 2016 (16) e Kolb, 2015 (19), Zerres, 1997 (18).

Embora essa classificação em tipos seja clinicamente útil para considerações prognósticas e terapêuticas, a fisiopatologia da doença é a mesma - disfunção e morte de neurônios motores devido à pouca quantidade de proteína SMN funcional - que resulta em fraqueza e atrofia muscular progressiva (3, 4). A doença evolui com acometimento dos músculos proximais e distais em diferentes graus e com maior intensidade para os membros inferiores do que superiores dependendo do tipo de AME, ou seja, a fraqueza e atrofia musculares não apresentam uma distribuição homogênea (10, 20). No entanto, conforme o agravamento do quadro, a progressão da doença pode afetar músculos axiais, de respiração e bulbares que, por sua vez, podem levar à falência respiratória e óbito (20).

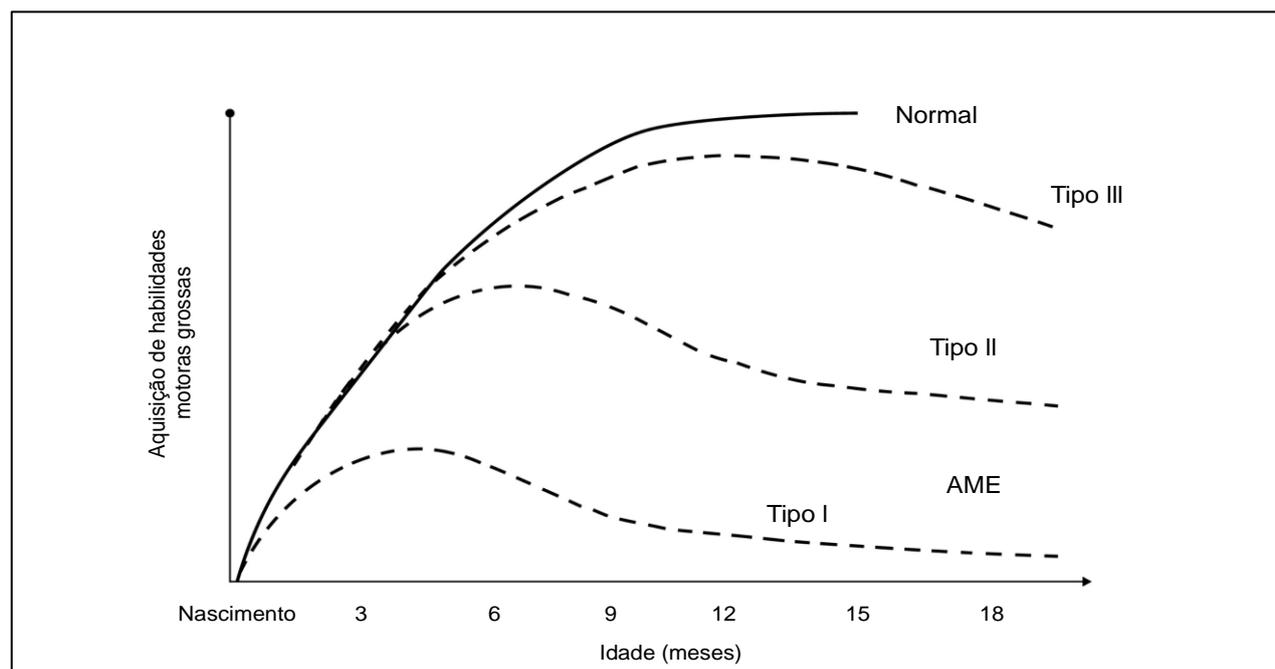
A Organização Mundial da Saúde (OMS) define as janelas de desenvolvimento normal de crianças e bebês saudáveis, as quais indicam a variação normal nas idades de atingimento dos marcos motores. Essas janelas servem como referência-base para o acompanhamento do desenvolvimento de bebês e crianças (21), conforme ilustra a **Figura 1**. Com base nela é possível identificar sinais de atraso de desenvolvimento motor, o que pode indicar doenças como a AME.

Figura 1 - Marcos motores da OMS



A **Figura 2** mostra a progressão da doença em relação ao alcance de marcos motores (22).

Figura 2 - Aquisição de habilidades motoras grossas por tipo de AME comparado com criança saudável da mesma faixa etária



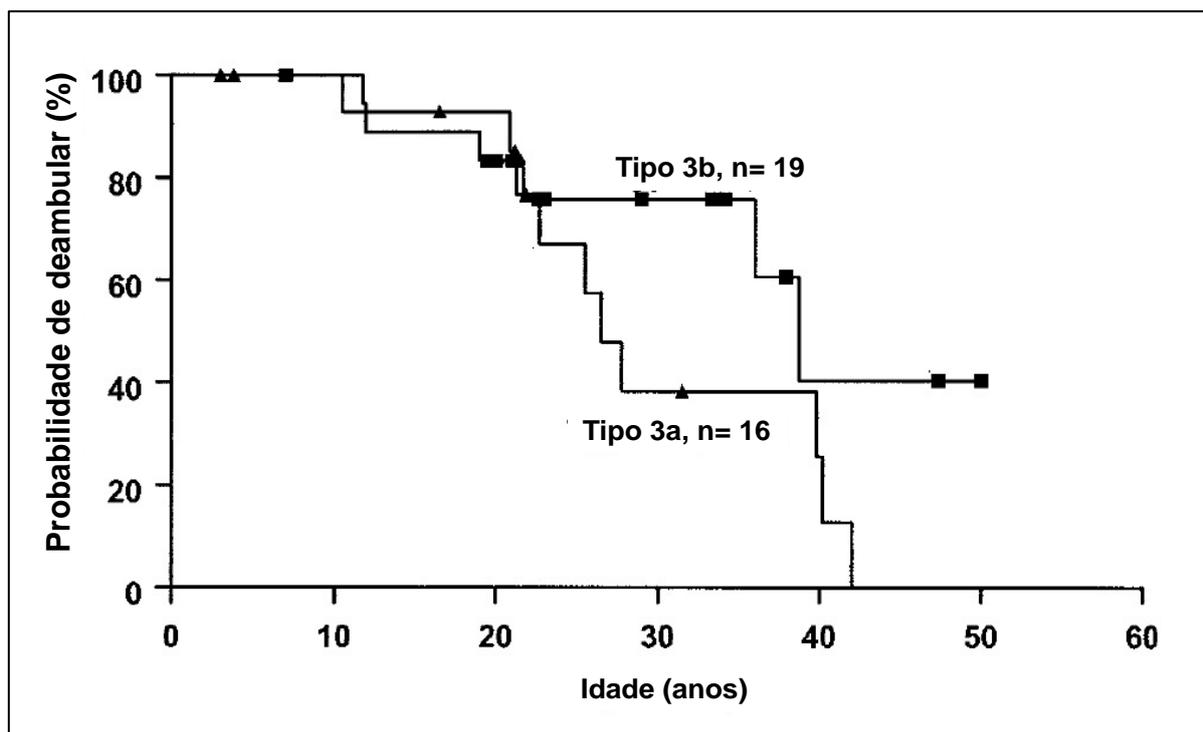
Adaptado de Swoboda e colaboradores (2007) (22)

Na história natural da AME tipo 2, os pacientes geralmente tornam-se sintomáticos entre 6 e 18 meses de idade (1, 2, 18, 23). Características comuns incluem atrofia da língua com fasciculações (movimentos repetidos e involuntários), arreflexia (ausência de reflexos), disfagia (distúrbio na deglutição), e insuficiência respiratória. A capacidade de sentar-se sem necessidade de suporte pode ser desenvolvida, porém a fraqueza muscular predominantemente proximal, afetando mais as pernas do que os braços, leva à escoliose progressiva em quase todos os indivíduos acometidos. A combinação dessas complicações pode resultar em doença pulmonar restritiva (14, 19, 20, 24).

A história natural de AME tipo 3 pode provir de duas subclassificações de acordo com a gravidade e início dos sintomas. Pacientes com AME tipo 3a apresentam início dos sintomas geralmente entre os 18 e 36 meses de idade e alcançam a deambulação

independente, porém com a progressão mais rápida da doença podem perder essa habilidade, tornando-se dependentes da cadeira de rodas (25). As dificuldades ortopédicas, incluindo a escoliose, se agravam a partir do momento em que param de andar. Pacientes com AME tipo 3b normalmente apresentam sintomas entre 3 e 10 anos de idade, e por já serem pacientes deambulantes possuem maior chance de desenvolver deformidades nos pés com a progressão da doença (25). Embora pacientes com AME tipo 3a possam andar, seus membros inferiores são mais fracos em comparação com pacientes com AME tipo 3b, e isso é verificado em atividades cotidianas, como ao subir escadas, por exemplo (25). No estudo de Chung e colaboradores (2004) (26), os autores apresentam dados de capacidade funcional para pacientes com AME tipo 3, conforme demonstrado na **Figura 3**.

Figura 3 -Probabilidade de pacientes com AME tipo 3 deambularem após o início da doença.



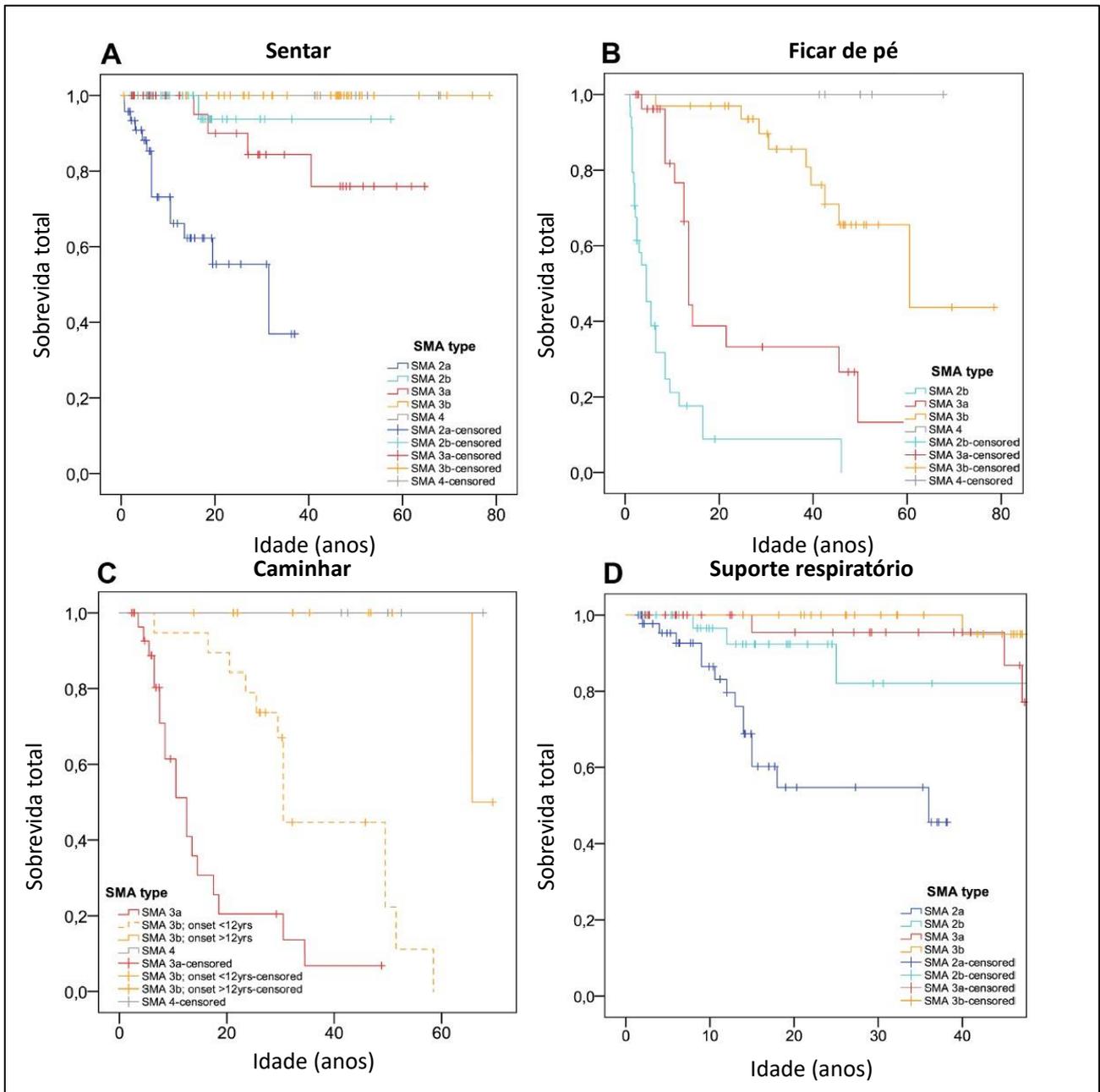
Adaptado de Chung e colaboradores (2004) (26)

No estudo de Wadman e colaboradores (2017) (27), o autor avaliou a história natural da doença de acordo com o espectro fenotípico da AME no alcance de marcos motores.



Em geral, pacientes com AME tipo 3 compreendem uma população menos frágil do que AME tipo 2 quanto à vulnerabilidade respiratória ou nutricional. No entanto, estudos de história natural sugerem que a perda da capacidade deambulatória no decorrer dos anos ocorre em cerca de 50% dos pacientes com AME tipo 3a (22, 27). A perda da capacidade de deambulação também pode ocorrer por causa de fratura ou em associação com contraturas. A AME tipo 3 está associada a uma expectativa de vida próxima à média populacional (18). A **Figura 4** apresenta a proporção de pacientes a perder marcos motores específicos em cada tipo e subtipo de AME.

Figura 4 – Probabilidade de perda de marcos motores em pacientes com AME de início tardio (tipos 2 a 4)

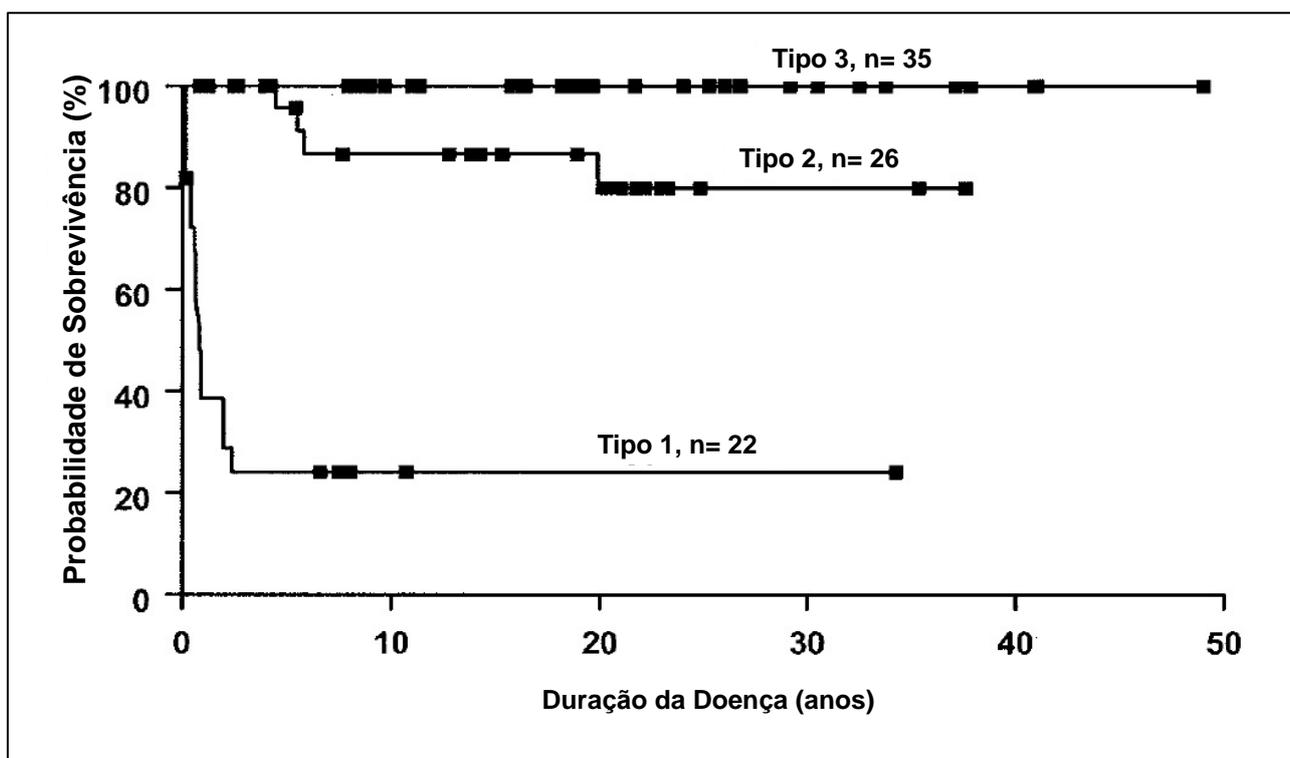


Adaptado de Wadman e colaboradores (2017) (27). Curvas de Kaplan-Meier mostrando a probabilidade da idade no momento de perda da capacidade de sentar-se (A), ficar em pé (B) ou andar (C) em AME tipos 2 a 4 e a idade no momento do início do suporte respiratório (D). AME tipo 2a: pacientes que aprenderam a sentar independentemente, mas nunca se levantaram ou caminharam. AME tipo 2b: pacientes que aprenderam a sentar-se independentemente, e aprenderam a ficar de pé ou a andar com apoio. Pacientes censurados são pacientes que não perderam a habilidade motora ou não utilizavam suporte respiratório no momento da inclusão. C. Perda de deambulação difere por faixa etária (log rank $p < 0,001$). Setenta por cento (70%) dos pacientes com início dos tipos 3a, 3b <

12 anos, e início 3b > 12 anos perderam a deambulação aos 8, 20 e > 30 anos, respectivamente. D. A idade no início do suporte respiratório à noite diferiu em pacientes com AME tipos 2a, 2b ou 3a (log rank $p < 0,01$). Cinquenta por cento (50%) dos pacientes com AME tipo 2a usaram suporte respiratório antes dos 20 anos, enquanto apenas 20% dos pacientes com AME tipos 2b e 3a precisaram de suporte respiratório ao redor de 25 e 50 anos, respectivamente. Três de cinco pacientes com AME tipo 3a usaram suporte respiratório não invasivo devido à apneia obstrutiva do sono. Dois pacientes com tipo 3a necessitaram de suporte respiratório invasivo após uma pneumonia grave.

A **Figura 5** avalia a sobrevida dos pacientes acometidos por AME, de acordo com Chung e colaboradores (2004) (26).

Figura 5 - Curvas de sobrevivência Kaplan-Meier para AME tipos 1,2 e 3.

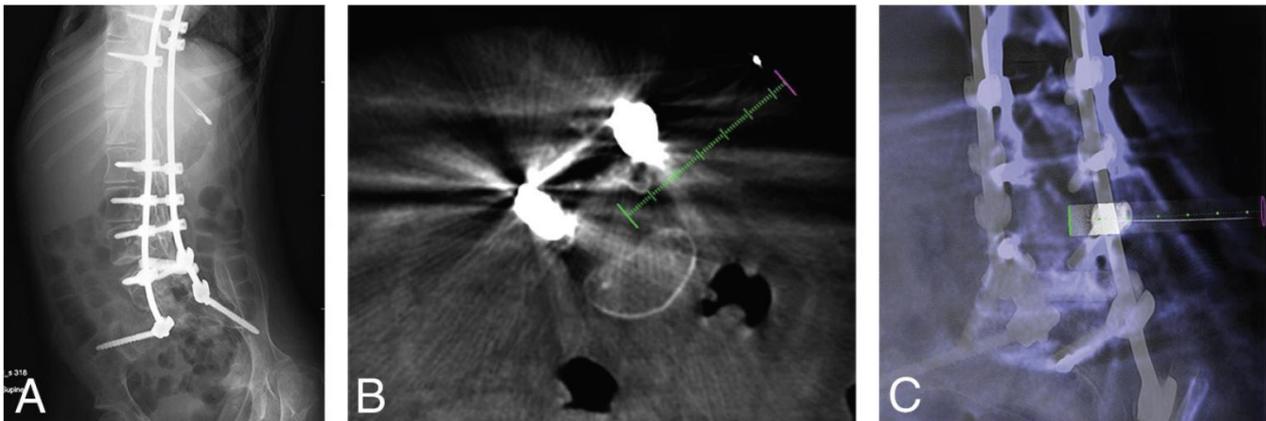


Adaptado de Chung e colaboradores (2004) (26)

A escoliose surge em quase todos os pacientes com AME tipo 2 ou 3a com progressão grave e continua sendo um dos principais problemas da terapia ortopédica na AME (22, 28). Pacientes com AME tipo 2 começam a desenvolver escoliose por volta dos 3 anos de idade (29-31). Aos nove anos de idade a curvatura média de pacientes AME tipo 2 é superior a 54°, o que indica escoliose grave (30, 31) e outros estudos indicam que na

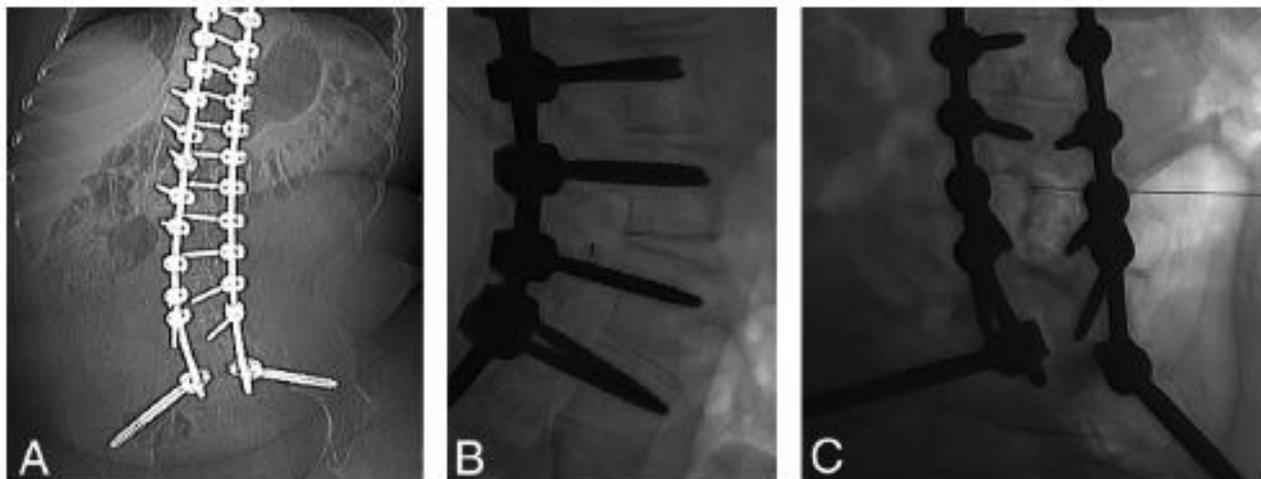
história natural de AME tipo 2, 50% dos pacientes tem indicação de cirurgia para correção de escoliose (27). A escoliose pode tornar difícil sentar-se sem dor e pode inclusive interferir na respiração normal. A maioria dos pacientes com AME de início tardio que não consegue caminhar desenvolve contraturas nas extremidades superiores e inferiores (28), com diminuição do desempenho motor, limitação de mobilidade, e redução da amplitude de movimento funcional, que levam à perda de função e da capacidade de realização de atividades da vida diária. As **Figura 6** e **Figura 7** mostram exemplos de radiografias de pacientes com AME com escoliose.

Figura 6 - Radiografias de pacientes com escoliose e AME tipo 2



Fonte: Towbin, 2019 (32). A) uma menina de 14 anos com AME tipo 2 e radiografia abdominal demonstrando hastas toracolombares espinhais que se estendem até o sacro com fusão óssea espinhal posterior. B) Tomografia computadorizada usando o software de orientação *XperCT* (*Philips Healthcare*) (linha tracejada verde) para acessar o saco tecal por meio de uma abordagem transforaminal. C) Visualização de "progresso" da sobreposição fluoroscópica *XperCT* usada para determinar a profundidade da posição da ponta da agulha no saco tecal.

Figura 7 - Radiografias de pacientes com escoliose e AME tipo 3



Fonte: Towbin, 2019 (32). A) menino de 15 anos com AME tipo 3. Radiografia abdominal frontal mostra difusa fusão espinhal se estendendo até o sacro. B) paciente em decúbito lateral esquerdo, a radiografia verdadeiro-lateral no nível L3-L4 demonstra a agulha espinhal posicionada sobre o aspecto póstero-inferior do forame neural direito. C) com a visão ortogonal, a coluna vertebral a ponta da agulha está centrada no saco tecal.

Os autores Mendonça e colaboradores (2020) e Towbin e colaboradores (2019) alegam que nesse grupo a administração intratecal de medicamentos é dificultada, apesar de em geral não ser impossibilitada. Em todos os casos, há a necessidade de anestesia geral nos pacientes, e no caso de pacientes que realizaram cirurgia ou possuem deformidades de coluna muito graves, é necessário o uso de fluoroscopia ou punção da coluna guiada por tomografia computadorizada (32, 33).

Em todas as formas de AME, a disfunção está limitada aos neurônios motores, enquanto os neurônios sensoriais mantêm-se intactos e a função cognitiva é preservada (6, 34). Crianças e adolescentes com AME têm inteligência geral na faixa normal. Um estudo envolvendo 96 crianças e adolescentes (idade de 6,0 a 18,1 anos) com AME (tipos 1 a 3) concluiu que crianças e adolescentes com AME apresentam perfil cognitivo homogêneo pareado com a faixa etária, e que não houve diferenças significativas entre os diferentes níveis de gravidade (tipos 1 a 3) em qualquer um dos testes de inteligência e função cognitiva administrados (35).



Dentro do complexo quadro clínico da AME, a qualidade de vida dos pacientes e familiares também é um fator a ser levado em consideração quando avaliadas tecnologias para esta condição. A dependência do paciente no que tange a realização de atividades do cotidiano, como realizar a higiene própria, alimentar-se, transferir-se da cama ou vestir-se, trazem consigo, além de um esforço físico, uma carga emocional e psicológica atrelada à condição (36, 37).

A AME também impacta diretamente o planejamento financeiro das famílias, pois a variedade e natureza dos custos diretos e indiretos são considerados altos e não necessariamente conhecidos pelo Estado e pela própria sociedade (38). Esses custos compreendem desde gastos diretos em equipamentos e dispositivos relacionados às terapias, suporte ventilatório, dietas especializadas, consumo de recursos com adaptação do lar, bem como consultas médicas, visto que são pacientes que requerem um acompanhamento médico próximo e contínuo. Esses custos que compõem o gasto familiar anual estão estimados entre R\$ 42.261 (AME tipo 2) a R\$ 16.098 (AME tipo 3) por ano (39). Além desses, há custos de difícil mensuração e impacto, como o planejamento financeiro de longo prazo das famílias e custos relacionados ao fato de um familiar deixar de trabalhar, sendo este último estimado em R\$ 19.338,00 e R\$ 1.711,00 por ano para pacientes AME tipo 2 e 3, respectivamente (39).

3.2 Escalas motoras para avaliar pacientes com AME de início tardio

Diversas escalas são usadas na prática clínica e em ensaios clínicos para avaliar pacientes com AME. As principais escalas utilizadas na avaliação de pacientes portadores de AME tipo 2 e 3 são: *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMSE), *Revised Upper Limb Module* (RULM), *Motor Function Measure - 32* (MFM-32). Ainda podem ser utilizadas para avaliação de pacientes com AME as escalas da *World Health Organization* (WHO) *Motor Milestones* e *Pediatric Quality of Life Inventory*TM (PedsQL), para avaliação da qualidade de vida auto-relatada. As características dessas ferramentas são apresentadas no **Quadro 2** a seguir:



Quadro 2 - Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com AME tipos 2 e 3

Ferramenta	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
OMS (do inglês, WHO)* marcos motores (21)	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: andar sem apoio, ficar de pé sem apoio, andar com apoio, engatinhar com apoio, ficar de pé com apoio, sentar sem suporte.
MFM-32 (40)	2 a 60 anos	Projetada para avaliar a função motora de pacientes com doenças neuromusculares deambulantes e não deambulantes. Especificamente em pacientes com AME tipos 2 e 3 não deambulantes, a escala MFM é capaz de capturar diferentes níveis de gravidade e diferentes ritmos de progressão da doença (7). Em comparação à HFMSE, a escala MFM é mais sensível para capturar atividades e possíveis alterações em pacientes com maior comprometimento físico, incluindo mais itens que capturam a atividade axial e de membros superiores (41-43).
RULM (44)	A partir de 30 meses	A aplicação da escala RULM é bem tolerada, mesmo em crianças pequenas, com duração de 5 a 20 minutos. Consiste em 19 itens que refletem diferentes domínios funcionais classificados em uma escala de 3 pontos. Com exceção de uma atividade com pontuação binária, as pontuações possíveis são: 0 (incapaz), 1 (capaz, com modificação) e 2 (capaz, sem dificuldade), resultando em uma pontuação total máxima de 38.
HFMSE (41, 45)	A partir de 2 anos	Originalmente projetada para pacientes com AME tipo 2, com a versão expandida também sendo adequada para uso em pacientes com AME tipo 3 (56-58). Baseia-se no HFMS adicionando 13 itens da <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM). É composta por 33 atividades que podem ser pontuadas de três modos: 0 (incapaz de realizar), 1 (realiza com modificação/adaptação) e 2 (realiza sem modificação). As pontuações dos itens são somadas, podendo chegar a 66 pontos. Quanto maior a pontuação total, maior o funcionamento motor do paciente. Por avaliar itens como a habilidade de se sustentar ou rastejar, essa escala é mais adequada para pacientes com melhor condição física (52, 59).
SMAIS (46)	A partir de 18 meses / aplicado ao cuidador	Avalia a capacidade das pessoas com AME tipo 2 ou 3 de realizar atividades da vida diária de forma independente, por exemplo, alimentar-se, mover-se pela casa em uma cadeira de rodas e fazer a própria higiene. Pontuações mais baixas indicam maior dependência do cuidador.

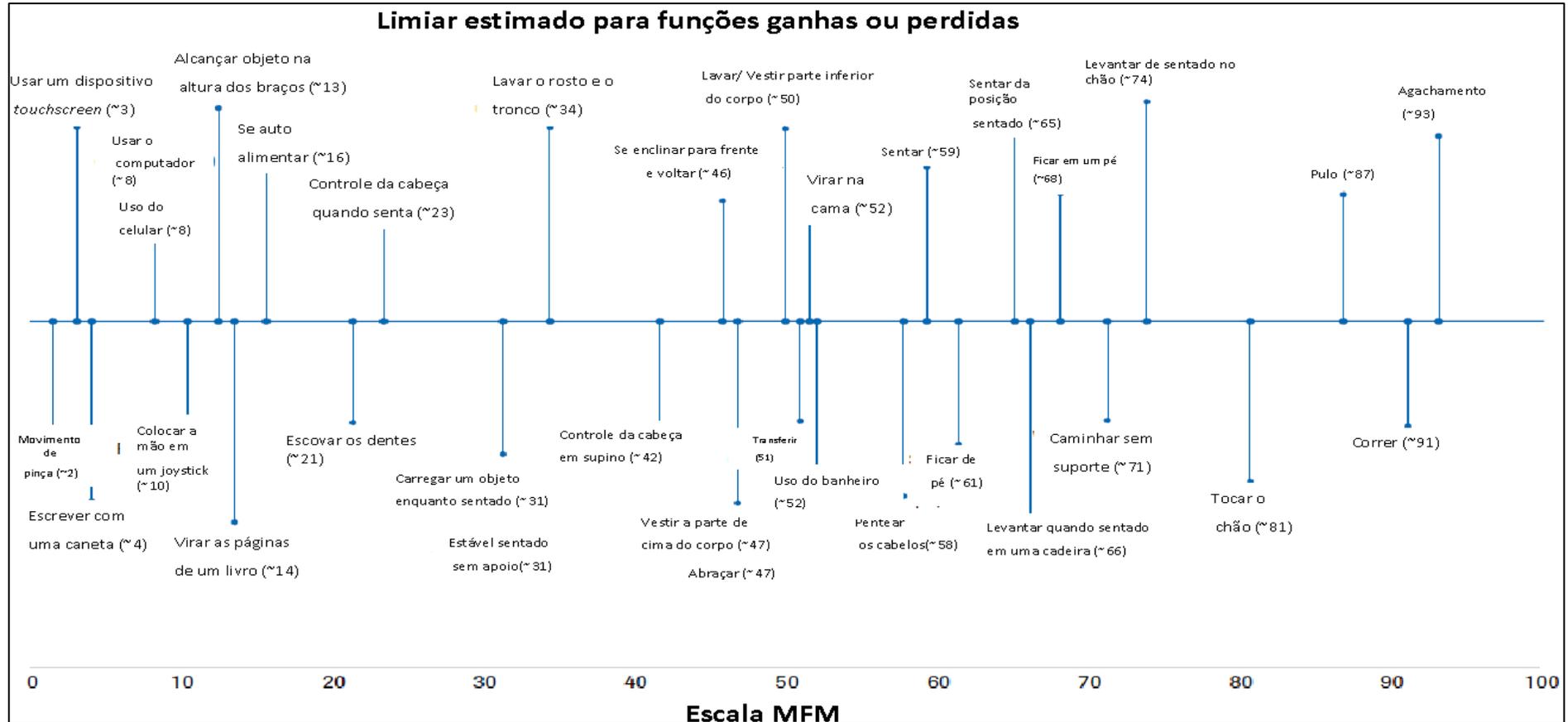
*World Health Organization (WHO)



O estudo de Trundell e colaboradores (2019) atribuiu limiares de funções diárias distribuídas pelos possíveis escores da MFM-32 (47). As estimativas são apresentadas como um guia para fornecer a expectativa média em relação à capacidade funcional, conforme **Figura 8**. O mesmo autor demonstrou em outro estudo (42, 48), análises que fornecem evidências sobre validade, confiabilidade e capacidade para detectar alteração da MFM-32 em pacientes com AME tipo 2 e tipo 3 não deambulantes, concluindo que as propriedades de medição da MFM-32 são aplicáveis a esses pacientes.



Figura 8 - Limiares de pontuação da MFM-32 associados ao ganho ou perda de funções diárias



Adaptado de Trundell e colaboradores (2019) (47).

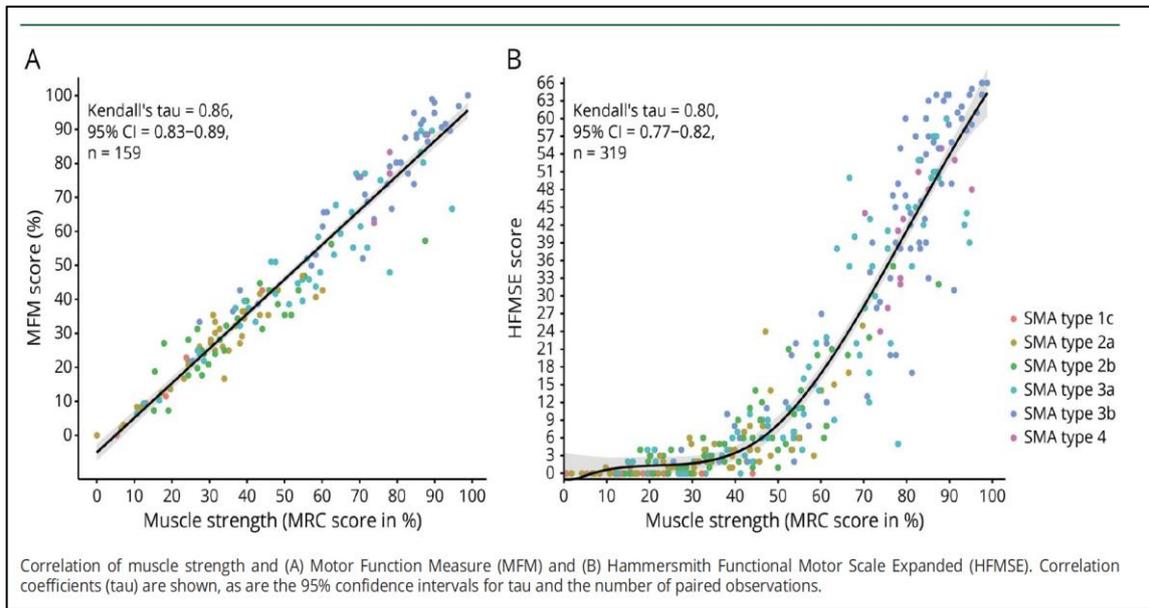
Direitos reservados – é proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização de Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Para a escala HFMSE, os resultados reportados em estudos de mundo real são bastante variados. Um estudo que acompanhou pacientes com AME de início tardio mostrou uma alteração média de -1,71 e -3,93 pontos no escore de HMFSE em 12 e 24 meses, respectivamente (33). O estudo de Mercuri e colaboradores (2016) (49), por outro lado, mostrou que o declínio deste escore em 12 meses em pacientes com AME de início tardio foi em média (DP) -0,56 (2,72). Outro estudo de história natural da doença de Kauffman e colaboradores (2012) (50), demonstrou em 24 e 36 meses uma diferença da medida basal de -0,56 (IC 95% -1,45; 0,36) e -1,71, (IC 95% -3,02; -0,39), respectivamente. Essas diferenças, contudo, podem estar atreladas à proporção de pacientes de cada tipo e subtipo, idade e tempo de seguimento dos estudos.

Em pacientes com maior comprometimento físico a escala HFMSE pode apresentar o chamado efeito piso (51), caracterizado quando as pontuações dos participantes se agrupam na extremidade inferior (ou pior pontuação possível) do instrumento. Isso ocorre pois os domínios cobertos pela HFMSE não são adequados para esses pacientes (com contraturas articulares e fraqueza muscular graves, por exemplo) (52), o que faz com que sejam agrupados nas pontuações inferiores da escala e torna difícil a visualização de possíveis alterações na função motora. Nesse contexto, a escala MFM-32 apresenta maior sensibilidade para medir alterações de forma mais quantitativa em pacientes com comprometimento motor mais grave em comparação à HFMSE (53).

Independentemente da idade dos pacientes ou do tipo de AME, a relação entre a força muscular e a função motora (medida pela escala MFM) foram correlacionados muito fortemente ($\tau = 0,86$, IC de 95% 0,83-0,89, $n = 159$) (54). Essa mesma relação foi observada quando utilizada a escala HFMSE ($\tau = 0,80$, IC de 95% 0,77-0,82, $n = 319$ observações emparelhadas), com exceção de pacientes com pontuações da HFMSE próximas ao limite inferior da escala (54). Na **Figura 9** é possível visualizar pacientes com 0 pontos HFMSE e diferentes escores de força muscular (efeito piso).

Figura 9- Correlação entre força muscular e função motora aferida pelas escalas MFM-32 e HFMSE.



Fonte: Wijngaarde e colaboradores (2020) (54)

É importante ressaltar, no entanto, que os tratamentos atuais devem buscar a estabilização ou aumento da pontuação nas escalas de avaliação motora, uma vez que a história natural da AME de início tardio envolve a progressiva perda de função motora e da capacidade de execução de atividades da vida diária ao longo do tempo (55).

A escala RULM foi desenvolvida a partir da escala ULM (*Upper Limb Module*), planejada especificamente para AME e focada em atividades observadas em pacientes mais jovens e fracos (56). A RULM, inclui itens que permitem capturar um espectro mais amplo de habilidades funcionais em pacientes com AME deambulantes ou não. Essa escala é facilmente aplicada e pontuada, e é bem tolerada pelos pacientes, mesmo os mais jovens (44). O item A desta escala possui uma avaliação e pontuação diferente dos demais itens por envolver a motricidade das mãos, os demais itens (B a T) são pontuados de acordo com atividade realizada, conforme apresentado pela **Figura 10**.



Figura 10 – Escala RULM: resumo das funções testadas e critérios de avaliação.

Função testada	Sem função das mãos	Consegue usar as mãos para segurar um lápis ou pegar uma moeda ou dirigir cadeira de rodas elétrica, usar o telefone, teclado	Consegue levar 1 ou 2 mãos à boca, mas não pode levar um copo contendo 200 gramas de peso à boca	Consegue levar um copo plástico de tamanho padrão contendo 200 gramas de peso à boca, usando as duas mãos se necessário	Consegue erguer os dois braços simultaneamente até a altura dos ombros com ou sem compensação. Cotovelos dobrados ou estendidos na altura dos ombros	Consegue erguer os dois braços simultaneamente acima da cabeça apenas flexionando os ombros, reduzindo a circunferência do movimento (usando músculos acessórios)	Consegue abduzir os dois braços simultaneamente, cotovelos em extensão, em um círculo completo até que se toquem acima da cabeça
Item	A	A	A	A	A	A	A
Critério de pontuação	0	1	2	3	4	5	6



Função testada	Trazer as mãos do colo à mesa	Traçar o caminho levando o carro à linha de chegada / pegar moedas	Flexão e abdução do ombro em 90° sem peso	Acender a luz / rasgar papel / abrir um pote	Levar um copo com peso de 200 gramas à boca	Levantar diferentes pesos sobre a mesa	Elevar os braços acima da cabeça (item de entrada A)	Flexão e abdução dos braços acima da cabeça com pesos de 500 a 1000 gramas
Itens	B	C-D	E-F	G-I	J	K-N	O	P-T
Critérios de pontuação	0 = incapaz de realizar a tarefa 1 = realiza a tarefa com compensações 2 = realiza a tarefa completa *item I pontua 0 ou 1							
Total	19 itens = máximo 38 pontos							

Adaptado de Mazzone e colaboradores (2016) (44)

3.3 Diagnóstico

Por tratar-se de uma doença neurológica de baixa incidência, o encaminhamento para um especialista e a chegada ao diagnóstico da AME pode ser difícil e demorado (4). O atraso no diagnóstico impede que sejam adotadas ações precoces para a preservação da qualidade de vida tanto da pessoa com AME quanto de sua família (57).

O diagnóstico parte da identificação de sinais clínicos característicos na criança, como hipotonia, paresia, arreflexia e miofasciculações (3, 4). Essa fraqueza é progressiva e simétrica, sendo mais acentuada nas pernas do que nos braços. Nos primeiros anos de vida, está diretamente relacionada à incapacidade de atingir determinados marcos motores do desenvolvimento da criança, como se sentar, engatinhar e se apoiar. Em crianças mais velhas ou adultos, o atraso no alcance de marcos motores, como os propostos pela OMS (21), e a dificuldade para executar atividades como pular, correr, subir e descer escadas, podem ser sinais clínicos sugestivos de AME.

Os sinais e sintomas da AME tipo 2 geralmente se tornam aparentes entre 6 e 18 meses de idade. O baixo tônus muscular pode ser percebido ao nascimento ou nos primeiros meses de vida. Crianças com AME tipo 2 não conseguem ficar em pé ou andar sem ajuda. Outros sinais e sintomas podem incluir tremor dos dedos, problemas respiratórios, dificuldades de alimentação e anormalidades esqueléticas (como escoliose e luxação do quadril) (18).

Pacientes com AME tipo 3 apresentam perda de massa muscular, o que leva à fraqueza muscular. Como resultado, eles experimentam dificuldade progressiva para caminhar sem ajuda, subir escadas e correr, dificuldade de ficar em uma posição sentada ou deitada, perda de equilíbrio e aumento do risco de quedas. A maioria dos pacientes com AME tipo 3 não tem problemas respiratórios. Quando ocorrem, geralmente são leves ou manifestam-se muito mais tarde na vida. Em especial nos pacientes AME tipo 3a, as deformidades da coluna vertebral e da caixa torácica são mais frequentes e graves em comparação aos pacientes com AME tipo 3b, podendo afetar a respiração (18, 58, 59).

Tratando-se de uma doença genética, após a suspeita clínica o paciente deve ser encaminhado à realização do teste genético para confirmação diagnóstica (1, 60, 61). O exame é feito por meio de coleta de sangue, saliva ou raspado de bochecha para a extração



de DNA e análise quantitativa do gene *SMN1*. Atualmente, essas análises são feitas por meio dos métodos MLPA (do inglês *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification*), PCR (do inglês *Polymerase Chain Reaction*) quantitativa ou NGS (do inglês *Next Generation Sequencing*). O algoritmo diagnóstico é mostrado na figura abaixo, adaptada de Mercuri e colaboradores (2018) (60).

Apesar de alguns testes fornecerem a quantificação do número de cópias do gene *SMN2*, esse dado não é necessário para o diagnóstico, mas é importante para auxiliar na predição da gravidade da doença (60, 62).

Dentro da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, a AME integra o eixo I - Doenças Raras de Origem Genética: Anomalias Congênitas ou de Manifestação Tardia (3, 63). Os procedimentos de avaliação diagnósticas para este eixo na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS estão descritos no **Quadro 3**:

Quadro 3 - Procedimentos de avaliação diagnóstica por eixo na Tabela de Procedimentos do SUS.

Código do procedimento principal	Procedimento Principal	Código de procedimento secundários	Procedimentos Secundários
03.0101.019-6	Avaliação para diagnóstico de doenças raras - Eixo I - anomalias congênitas ou de manifestação tardia	02.02.10.011-1	Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases.
		02.02.10.006-5	Análise de DNA pela técnica de Southern Blot.
		02.02.10.007-3	Análise de DNA por MLPA.
		02.02.10.008-1	Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível à metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação.
		02.02.10.009-0	FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença.
		02.02.10.010-3	Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.

Demais exames (laboratoriais, de imagem e outros) necessários para subsidiar o diagnóstico de Doenças Raras constam na tabela de procedimentos do SUS (34).

A identificação da mutação nos dois alelos do gene *SMN1* (por deleção homozigótica ou heterozigose composta) confirma o diagnóstico de AME, enquanto a idade de início dos



sintomas e o maior marco motor alcançado indicam o tipo da doença (vide Quadro 1 – Síntese das Características Gerais de AME) (16, 19, 64).

3.4 Tratamento recomendado para AME tipo 2 ou 3

Sendo uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, a AME requer cuidados de suporte e tratamento médico especializado (3). Acredita-se que os melhores resultados sejam obtidos com a combinação de medidas não farmacológicas e agentes terapêuticos específicos (59).

O objetivo do tratamento pode variar de acordo com o nível de comprometimento do paciente na linha de base, pode variar de melhora funcional nos pacientes tratados mais precocemente, à estabilização da doença naqueles com maior comprometimento funcional (14). Uma pesquisa conduzida pela *SMA Europe* e publicada recentemente mostrou que para a quase totalidade dos pacientes com AME de início tardio a estabilização da doença seria um ganho significativo de um tratamento farmacológico (55).

3.4.1 Tratamento não medicamentoso

As recomendações na linha de base incluem avaliações de necessidades nutricionais e alimentares, função respiratória, sono, atividades da vida diária e status ortopédico (20, 38, 65, 66). Em geral, sugere-se que indivíduos com AME sejam avaliados pelo menos a cada seis meses, sendo que aqueles com fraqueza mais grave devem ser avaliados com maior frequência (67).

Cuidados Respiratórios

As complicações respiratórias são as principais causas de morbimortalidade na AME. A fraqueza do músculo respiratório geralmente resulta em dificuldade na eliminação de secreções respiratórias inferiores e em hipoventilação durante o sono. Os músculos intercostais são mais acometidos que o diafragma, contudo, em casos mais graves, o diafragma também apresenta fraqueza (68). No caso de pessoas em uso de cadeira de rodas, a função desses músculos pode ser prejudicada pela progressão contínua da escoliose, que altera o formato da caixa torácica (67).



Pessoas com AME tipo 2 ou 3 precisam ter a função respiratória avaliada regularmente, para que complicações mais graves sejam evitadas (7, 81). O cuidado tem como objetivo evitar a hipoventilação e promover a limpeza de secreções, evitando, dessa forma, a ocorrência de infecções respiratórias. Intervenções importantes incluem métodos para mobilização e remoção de secreções das vias aéreas e suporte respiratório. A necessidade de ventilação invasiva e traqueostomia é bem mais rara nesse grupo, mas pode acontecer com a evolução da doença (69-71).

Cuidados Nutricionais

Pessoas com AME enfrentam alguns desafios relacionados à sua nutrição, por isso a importância do acompanhamento especializado. Em todos os pacientes, é importante a suplementação de vitamina D e cálcio de forma a evitar problemas como osteopenia e osteoporose (60).

O cuidado nutricional e gastrointestinal em pacientes com AME tipos 2 e 3 tem como focos principais evitar a subnutrição, atraso no crescimento e obesidade. Dificuldades de mastigar e deglutir são frequentes nos pacientes com AME tipo 2 e 3A, por isso o engasgo e a aspiração de líquidos e alimentos são riscos que devem ser monitorados. A ocorrência de tosse durante a alimentação desses pacientes deve ser investigada com exames que avaliam a capacidade mastigatória e a deglutição. Mediante indicação médica, o suporte nutricional por sonda nasogástrica ou gastrostomia pode ser utilizado visando uma nutrição suplementar.

Cuidados Ortopédicos

A intervenção ortopédica nos pacientes com AME tipo 2 tem como objetivo prevenir o desenvolvimento e/ou a evolução de escoliose e de contraturas. Comumente a mobilidade desses pacientes é feita através de cadeiras de rodas ou equipamentos adaptados. Cirurgias para correção da coluna podem ser necessárias, de acordo com indicação médica e considerando o crescimento do paciente. Apesar de não haver consenso sobre a efetividade do uso de coletes torácicos para diminuir a progressão da escoliose, em alguns casos eles podem otimizar a postura e a função dos membros superiores (67).



Nos pacientes com AME tipo 3 o objetivo deve ser manter a resistência física através de tratamento focado em manutenção/ promoção da mobilidade (2). O uso das escalas de avaliação motora como RULM, MFM, HFMSE são essenciais nesses pacientes para definição do melhor tratamento fisioterápico (2).

Outros cuidados

Ainda que incomum, pacientes com AME tipo 2 ou 3 podem ter acometimento de outros órgãos, e por isso recomenda-se avaliação e tratamento dos indivíduos conforme sejam identificados outros locais de manifestação da doença (3).

3.4.2 Tratamento medicamentoso

Atualmente as opções de tratamento medicamentoso da AME tipos 2 e 3 incluem dois agentes terapêuticos aprovados pela Anvisa: nusinersena, e risdiplam (objeto deste pedido de avaliação). Apresentam um caráter essencialmente de terapia modificadora da doença, tendo como alvo terapêutico principal as modificações ou modulações genéticas.

Nusinersena

O nusinersena (Spinraza®) é fornecido pelo SUS para os pacientes diagnosticados com AME tipo 2 que cumprem os critérios de elegibilidade de diagnóstico até 18 meses de idade (72). Os critérios de elegibilidade para o tratamento ainda devem ser definidos através de um Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT). O medicamento é um oligonucleotídeo anti-sentido de administração intratecal (via punção do espaço da medula espinhal) que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do gene *SMN2* visando aumentar a produção da proteína SMN funcional.

O fármaco é comercializado na forma de solução injetável a 2,4 mg/mL - frasco-ampola (5 mL). A posologia recomendada é de 12 mg, administrada por via intratecal por profissional médico habilitado. O estudo de microcusteio de pacientes com AME realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre em janeiro de 2021 permitiu compreender uma prática assistencial de rotina em que a primeira administração do medicamento requer internação hospitalar do paciente, enquanto as demais podem acontecer no Centro Cirúrgico Ambulatorial (39). O tratamento inicial inclui 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. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses (3).

O principal estudo do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME de início tardio é o CHERISH (73), um ensaio clínico randomizado e controlado por procedimento *sham* que incluiu 126 pacientes com até 9 anos de idade. Os resultados mostraram benefício clínico do tratamento com nusinersena nos desfechos primários (escala HFMSE), com maior benefício para os pacientes mais novos e que receberam tratamento no início do curso da doença.

Os eventos adversos mais comuns associados ao tratamento com nusinersena foram infecção respiratória e pirexia (73). A taxa geral de eventos associados à punção lombar (ou seja, dor nas costas, vazamento do fluido cérebro espinhal, dor de cabeça, dor e náusea durante o procedimento e vômito) foi de 9%, 14%, 15%, e 15% dentro de 24, 72, 120 e 168 horas após o procedimento respectivamente, no grupo nusinersena, e 3% para cada período de tempo no grupo controle. Como a administração do medicamento é via intratecal, os pacientes com escoliose ou fusão espinhal podem ser impedidos de receber nusinersena em razão da dificuldade de acesso e da falta de segurança para a realização da punção lombar (74, 75).

3.5 Justificativa para a presente solicitação

Para os pacientes com AME tipos 2 e 3, ainda há uma clara necessidade não atendida de tratamento modificador da doença que melhore ou preserve a função motora com o benefício da comodidade posológica oral. Os encargos clínicos, econômicos e humanísticos associados à AME tipos 2 e 3 permanecem significativos (67).

Apesar de nusinersena, através de sua administração intratecal, ter significativamente alterado o manejo e os resultados potenciais para indivíduos com AME (86). O procedimento é invasivo, sujeito a complicações e incômodo para pacientes e familiares, além de não ser uma via de administração factível para todos os pacientes com AME, especialmente para aqueles que desenvolvem escoliose grave, contraturas articulares, ou



que foram submetidos a correção cirúrgica da coluna vertebral (87-89), o que é esperado em no mínimo 50% dos pacientes com AME de início tardio (37).

Assim, nem todos os pacientes contemplados pela recente incorporação do nusinersena para AME tipo 2 no SUS podem ser tratados com o medicamento (85, 91), bem como ainda existe uma clara necessidade não atendida para os pacientes com AME tipo 3.

Monette e colaboradores (2020) (76) desenvolveram um estudo (n = 101) do tipo experimentos de escolhas discretas (*discrete choice experiment ou DCE*) para avaliação das preferências dos pacientes e cuidadores de pacientes com AME. O DCE é o método mais utilizado na área da saúde para avaliação de preferências de pacientes.

Os cenários hipotéticos foram elaborados com a combinação dos seguintes atributos: melhora ou estabilização do quadro motor, melhora ou estabilização do quadro respiratório, indicação do tratamento para todas idades ou restrito aos pacientes pediátricos, via de administração (oral, venosa ou intra-tecal) e risco potencial de dano com o tratamento: leve, moderado ou grave (76).

Todos os atributos obtiveram significado estatístico. Em um cenário onde os pacientes pudessem escolher entre a via de administração oral ou intra-tecal, houve forte preferência pela administração oral tanto pelos pacientes (n=65) quanto pelos cuidadores (n=36) (coeficiente de regressão β :0,80, 95% IC:0,60-0,98), e essa preferência foi ainda mais expressiva na análise de subgrupos entre os pacientes (n=47) que já realizaram cirurgia na coluna (76).

A importância da administração oral foi similar à de outros atributos relevantes como melhora na mudança na função motora (β :0,65, 95% IC: 0,47–0,83), e função pulmonar (β :0,79, 95% IC:0,60–0,98) (76).

A necessidade de continuação da terapia na deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento (77). Além disso, a eficácia do nusinersena não foi demonstrada em pacientes adolescentes e adultos (acima de 12 anos), além do fardo associado à via de administração intratecal nas populações aonde houve demonstração do benefício clínico conforme já discutido.



As populações incluídas no estudo SUNFISH e no estudo CHERISH guardam algumas diferenças que podem ser observadas no **Quadro 4**.

Quadro 4 - Tabela comparativa das populações dos estudos CHERISH e SUNFISH

	nusinersena	risdiplam
Estudo	CHERISH (93)	SUNFISH (94)
Grupo alvo de pacientes	AME tipo 2 /3	AME tipo 2 /3
N	126 (84 nusinersena / 42 grupo controle <i>sham</i>)	180 (120 risdiplam / 60 placebo)
Crítérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none">• Contraturas graves• Escoliose (>40°)• Insuficiência respiratória (VNI > 6h/dia)• Gastrostomia	<ul style="list-style-type: none">• Participação anterior em um estudo de segmentação SMN2 ou estudo de terapia genética• Cirurgia planejada (dentro de 18 meses) ou anterior (<1 ano antes) para escoliose ou fixação de quadril
Crítério de inclusão (principais)	<ul style="list-style-type: none">• Idade de 2 a 12 anos (recrutamento)• Capaz de sentar• Incapaz de andar >15 pés sem apoio• Escala HFMSE 10 a 54	<ul style="list-style-type: none">• Idade de 2 a 25 anos• AME tipo 2 ou tipo 3 não deambulante*
Medidas de desfechos (primária)	HFMSE	MFM-32

*41% dos pacientes apresentam pontuação na HFMSE abaixo de 10 na linha de base



Além de nem todos os pacientes com AME terem tratamento específico disponível no SUS, reconhece-se a importância de uma tecnologia que, além de benefício clínico significativo comprovado, ofereça a viabilidade e factibilidade da administração oral. Às limitações clínicas da administração intratecal, soma-se o expressivo gasto hoje praticado pelas famílias e prefeituras com o deslocamento do paciente a um centro de referência periodicamente para receber a punção lombar, estimado em R\$ 4.895 anuais (39). Nesse contexto, uma tecnologia que ofereça ganhos clínicos comprovados a uma população ampla com a comodidade da administração oral representa um importante avanço no tratamento de pacientes com AME tipos 2 e 3.

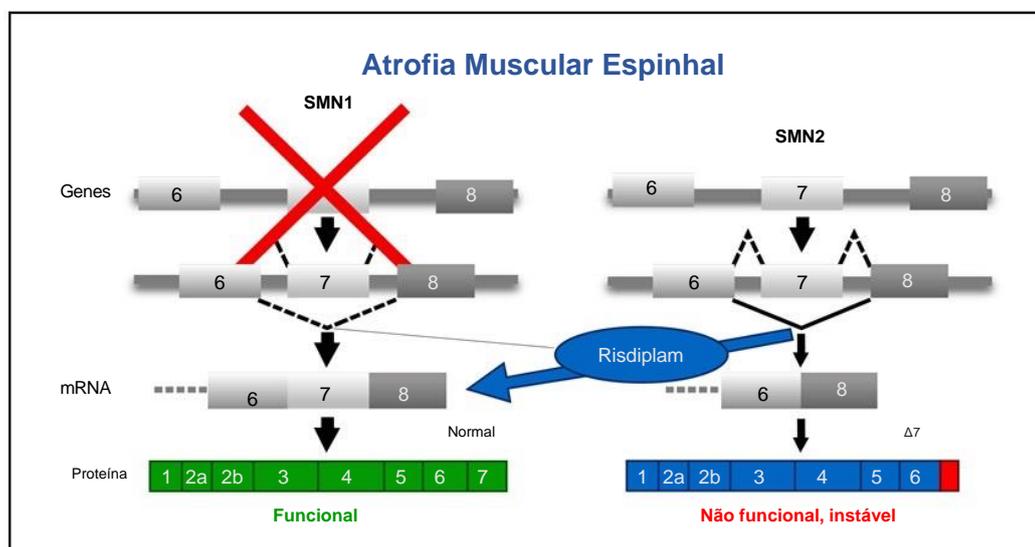
4. TECNOLOGIA

4.1 Descrição

O risdiplam (Evrysdi®) é um modificador de *splicing* do gene *SMN2* desenvolvido para o tratamento da AME, administrado na forma de um líquido por via oral (11, 78), sendo o primeiro fármaco a utilizar esta via de administração para o tratamento de pacientes com AME. Sua atuação sobre o *splicing* de *SMN2* resulta na inclusão do exon 7 no transcrito de mRNA (**Figura 11**), aumentando assim a expressão da proteína SMN de comprimento total a partir do gene *SMN2* de uma maneira dependente da dose.

O risdiplam atravessa a barreira hematoencefálica e é distribuído por todo o corpo, aumentando os níveis de proteína SMN funcional sistemicamente, ou seja, tanto no SNC quanto nos músculos e outros tecidos periféricos (79). Ao aumentar os níveis da proteína SMN no SNC e na periferia, espera-se que a progressão da doença seja adiada.

Figura 11 - Mecanismo de ação do risdiplam.

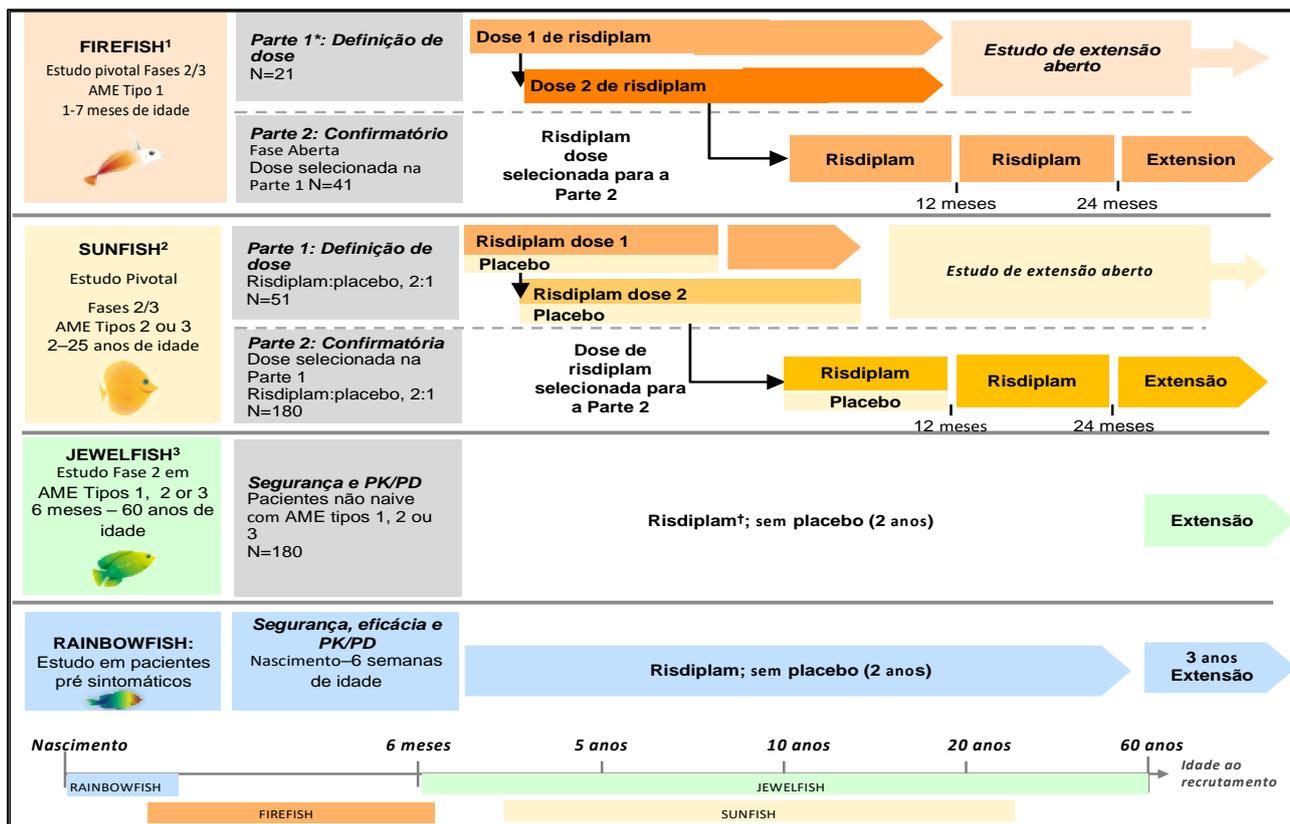


Traduzido e adaptado de Swoboda (2011) (80)

Atualmente, o programa de desenvolvimento clínico do risdiplam está sendo avaliado em quatro estudos multicêntricos com pacientes com AME, conforme demonstrado na figura abaixo (**Figura 12**). Importante destacar que os estudos de segurança e eficácia

de risdiplam foram realizados em população heterogênea e contaram com a inclusão de pacientes brasileiros.

Figura 12 - Esquema-resumo do desenvolvimento clínico do risdiplam



Fonte: material fornecido pelo fabricante.

O estudo pivotal para AME de início tardio é o SUNFISH, conforme descrição abaixo:

- SUNFISH (NCT02908685) - é um estudo pivotal em duas partes, duplo-cego e controlado por placebo, em pacientes de 2 a 25 anos de idade com AME dos tipos 2 ou 3. A parte 1 (equivalente a fase II n = 51) determinou a dose para a Parte 2 (equivalente a fase III). A Parte 2 n = 180), que incluiu apenas pacientes não deambulantes, avaliou a mudança da pontuação da escala MFM-32 em relação à linha de base em 12 meses como desfecho primário. A MFM-32 é uma escala validada usada para avaliar a função motora em pessoas com doenças neuromusculares, incluindo AME. O estudo alcançou seu desfecho primário.



4.2 Ficha Técnica

Tipo: medicamento modificador de *splicing*

Princípio Ativo: Risdiplam

Nome comercial: Evrysdi®

Apresentação: Pó para solução oral – 0,75 mg/mL.

Cada embalagem contém 01 (um) frasco de vidro âmbar com capacidade para 100 mL contendo 2 g de pó para solução oral com 60 mg de risdiplam + 01 (um) adaptador de pressão para frasco + 2 (duas) seringas de plástico de 6 mL + 2 (duas) seringas de plástico de 12 mL. Volume final após reconstituição de 80 mL (0,75 mg/mL).

Detentor do registro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Indicação: Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)

Posologia e Forma de Administração: Oral. Risdiplam é administrado usando uma seringa oral. O pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado. Se o paciente não conseguir engolir e usar sonda nasogástrica ou gastrostomia, administrar o risdiplam via sonda. A dosagem varia conforme idade e/ou peso corporal (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Dosagem Recomendada por Idade e/ou Peso Corporal.

Idade e/ou Peso corporal	Dose diária recomendada
Entre 2 meses e < 2 anos de idade	0,2 mg/kg peso corporal
≥ 2 anos de idade e < 20 kg	0,25 mg/kg peso corporal
> 2 anos de idade e ≥ 20 kg	5 mg

Cuidados de Armazenamento: Após constituição, a solução oral apresenta coloração amarelo-esverdeada e deve ser conservada sob refrigeração (entre 2 e 8°C) por até 64



dias. Não congelar. Manter a solução oral no frasco original, sempre em posição vertical e com a tampa bem fechada. Manter no frasco âmbar original para proteger da luz.

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (Categoria de risco na gravidez: C).

Precauções: Não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem o consentimento médico (Categoria C de risco na gravidez).

Reações adversas: A tabela 1 apresenta as reações adversas, de acordo com a bula.

Tabela 1 - Resumo das reações adversas em pacientes com AME observados nos estudos FIREFISH (partes 1 e 2) e SUNFISH

Estudo	Sistema de classificação de órgãos	**Reação adversa	Incidência N=62 n (%)	Nº de eventos / 100 pacientes-anos Exposição total em pacientes-anos = 87,9	Categoria de frequência
FIREFISH	Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	10 (16,1)	13,7	Muito comum
FIREFISH	Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Exantema*	17 (27,4)	23,9	Muito comum
Estudo	Sistema de classificação de órgãos	Reação adversa	Incidência N=120 n (%)	Placebo N=60 N (%)	Categoria de frequência
SUNFISH	Distúrbios gastrointestinais	Diarreia	20 (16,7)	5 (8,3)	Muito comum
SUNFISH	Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Exantema*	20 (16,7)	1 (1,7)	Muito comum

* Inclui exantema, exantema maculopapular, eritema, dermatite, dermatite alérgica, exantema papular e foliculite.

** Reação adversa foi definida como como evento adverso que ocorreu em $\geq 5\%$ dos pacientes e onde a associação causal com o medicamento foi possível.



4.3 Preço proposto para incorporação

O preço proposto para incorporação é de R\$ 25.370,00 por frasco (sem impostos e contribuições), conforme apresentado no **Quadro 6**. O preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% de ICMS aprovado para EVRYSDI® é de R\$ 44.173,02 e também está apresentado **Quadro 6**.

Risdiplam não possui atualmente isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS. Portanto, vale destacar que, sendo incorporado ao SUS, será necessária 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.

A Roche informa que já protocolou os pedidos de desoneração do risdiplam ao CONFAZ, referente ao ICMS no dia 11 de novembro de 2020 sob o processo de nº 12004.100993/2020-10 e ao DGITS, referente ao PIS e COFINS no dia 21 de janeiro de 2021 sob o nº de processo SEI 25000.008455/2021-37.

Quadro 6 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço máximo de venda ao governo (PMVG 18%)**	Preço praticados em compras públicas****
Evrysdi® (Risdiplam) pó para solução oral – 0,75 mg/ml	R\$ 25.370,00*	R\$ 44.173,02	Não disponível

*Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

** Preço aprovado pela CMED, publicado na lista CMED em 05 de maio de 2021.

*** Atualmente não existe registro de preço de risdiplam no Banco de Preço em Saúde

5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo desta seção é apresentar as evidências científicas disponíveis sobre o uso de risdiplam em relação à eficácia e segurança no tratamento de pacientes com AME tipo 2 e 3 com diagnóstico genético confirmatório e que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente, visando suportar a avaliação para incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

5.1 Revisão sistemática

Para a revisão sistemática da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (**Quadro 7**).

Quadro 7 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes AME tipo 2 ou 3
Intervenção (tecnologia)	Risdiplam
Comparação	Controle ativo, não ativo ou tratamento convencional
Desfechos (“outcomes”)	Desfechos clínicos de eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Metanálises, 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 2 e 3 quando comparado ao tratamento de suporte ou a tratamentos ativos atualmente disponíveis no SUS?

Foi incluído como comparador a opção terapêutica atualmente disponível no SUS, o medicamento nusinersena, recomendado para pacientes com AME tipo 2.

5.1.1 Fontes de dados

A partir da pergunta PICO estruturada acima foi conduzida uma revisão sistemática da literatura seguindo as recomendações de relato do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).



Buscas por artigos de revistas indexadas ou anais de congressos científicos foram realizadas nas bases de dados eletrônicas MEDLINE via PubMed, EMBASE e Cochrane CENTRAL, sem restrição de data ou idioma.

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos comparativos não randomizados, estudos de coorte;
- Comparação direta ou indireta com as opções atualmente disponíveis no SUS (modificadores de doença), considerando desfechos de eficácia e segurança.
- *Abstracts* de publicações selecionadas ou literatura cinzenta sobre o medicamento

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos com foco em farmacocinética e farmacodinâmica, não incluísse a população em estudo (exemplo estudos restritos a pacientes com atrofia muscular espinhal tipo 1), não incluindo um comparador com o SUS ou revisões narrativas sem resultado de desfecho clínico.

Optou-se por uma estratégia de busca aberta porque não existem estudos clínicos comparando nusinersena e risdiplam, o que impossibilita a inclusão de uma estratégia com o comparador. A construção das estratégias de buscas seguiu as especificidades das bases de dados utilizadas e encontram-se descritas no **Quadro 8**.



Quadro 8 - Estratégias de busca segundo as bases de dados utilizadas.

Número	Estratégia de busca	N	Data da extração de dados
Medine (PubMed)	"Risdiplam" [Supplementary Concept] OR Evrysdi OR risdiplam OR "7 (4, 7 diazapiro [2.5] oct 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one" OR "7 (4, 7 diazapiro [2.5] octan 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one" OR "rg 7916" OR "rg7916" OR "ro 7034067" OR "ro7034067"	43	17/05/2021
Embase	Evrysdi OR risdiplam OR 'risdiplam'/exp OR '7 (4, 7 diazapiro [2.5] oct 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one' OR '7 (4, 7 diazapiro [2.5] octan 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one' OR 'rg 7916' OR 'rg7916' OR 'ro 7034067' OR 'ro7034067'	153	17/05/2021
Cochrane CENTRAL	"Risdiplam" [Supplementary Concept] OR Evrysdi OR risdiplam OR "7 (4, 7 diazapiro [2.5] oct 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one" OR "7 (4, 7 diazapiro [2.5] octan 7 yl) 2 (2, 8 dimethylimidazo [1, 2 b] pyridazin 6 yl) 4h pyrido [1, 2 a] pyrimidin 4 one" OR "rg 7916" OR "rg7916" OR "ro 7034067" OR "ro7034067"	27	17/05/2021
Base de literatura cinzenta			
Literatura Cinzenta	Relatórios de Evidências Roche	3	-



5.1.2 Seleção dos estudos

Os estudos foram triados por uma dupla de revisores, inicialmente pelo título e resumo, e após reunião de consenso os estudos identificados foram avaliados na íntegra, ambos processos realizados de maneira independente e cega. Por último, nova reunião de consenso foi realizada para identificar os estudos a serem incluídos para análise na revisão. Discordâncias identificadas durante os consensos foram resolvidas com um terceiro revisor externo à dupla. No caso de múltiplas publicações do mesmo estudo em pontos de corte diferentes, optou-se sempre pela evidência publicada em artigo científico, seguida pela mais recente publicada em resumo de congresso.

5.1.3 Extração de dados e avaliação da qualidade dos estudos selecionados

A avaliação da qualidade metodológica ou do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

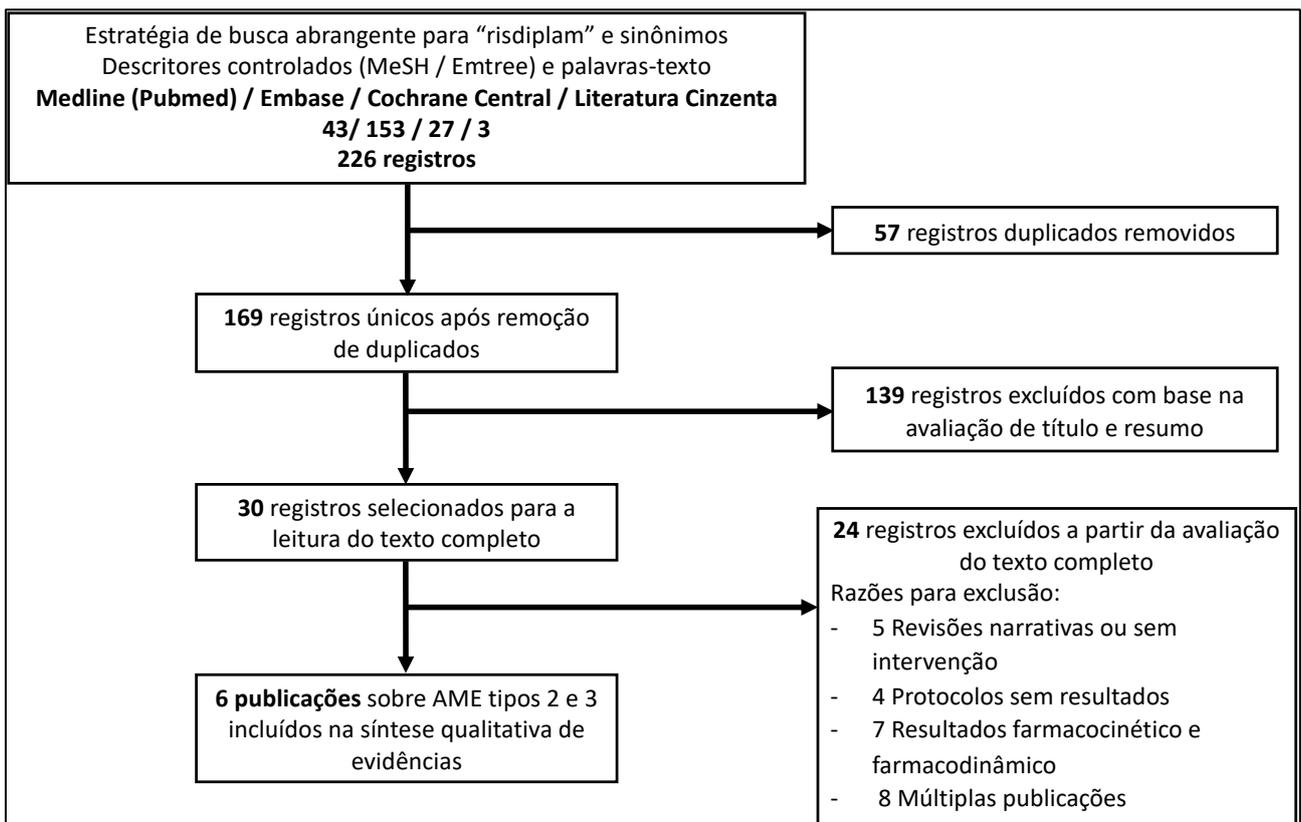
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane Rob 2;
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I (81);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS- I (81);
- Estudos clínicos de coorte seria utilizada a ferramenta New Castle Ottawa (82);
- Revisões sistemáticas: AMSTAR-2 (83).

5.1.4 Resultados

Foram inicialmente identificadas 223 publicações. Além destas foram incluídas três publicações referente a relatórios de resultados não publicados (disponibilizados na íntegra no processo de submissão) (84-86), totalizando 226 publicações. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 169 resumos e selecionados para leitura na íntegra 30 publicações, das quais 6 foram aprovadas para compor a revisão de evidência de risdiplam (**Figura 13**). Os estudos excluídos e os motivos de exclusão encontram-se detalhados no **Apêndice 1**, ao final deste documento. Devido à escassez de resultados acerca da

comparabilidade direta entre nusinersena e risdiplam, foram incluídos 3 estudos avaliados como alta qualidade metodológica pela Conitec (87), ao final da seção, como evidência complementar.

Figura 13 - Fluxograma de seleção de evidências



5.1.5 Descrição dos estudos incluídos

Estudos incluídos e as respectivas referências são apresentados no **Quadro 9**:



Quadro 9 - Publicações incluídas para análise

Autor	Publicação / Formato	Ano	Referência
Yeung, W Day, J. /Mercuri, E. / Oskoui, M / Day, J.	SUNFISH (Relatório do estudo clínico completo não publicado [1] / Resumos congresso [3])	2020 / 2021	(84, 85, 88, 89)
Sergott, R.	Artigo publicado	2020	(90)
Ribeiro, V.A.	Revisão Sistemática com metanálise de comparações indiretas sobre risdiplam para AME tipos 2 e 3	2020	(86)

Resumo dos estudos

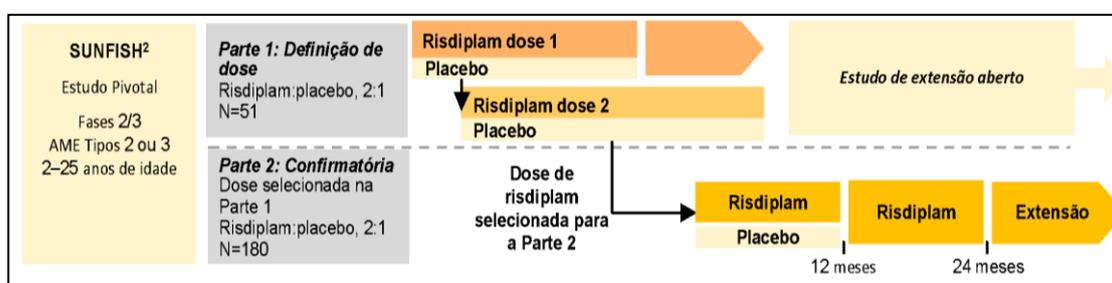
Três publicações referentes às análises de 24 meses foram encontradas, sendo uma da parte 1 (fase II) (88), e duas referentes à parte 2 (fase III) do estudo SUNFISH (85, 89). O relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) com resultados de 12 meses (84) contempla e apoia resultados de ambas as partes do estudo. Um artigo publicado avaliando parâmetros de retino toxicidade de risdiplam (90). E por fim, uma revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas sobre risdiplam e nusinersena com base nos estudos clínicos SUNFISH e CHERISH (86).

Estudo SUNFISH

SUNFISH (NCT02908685) é um estudo randomizado (risdiplam: 2:1), duplo-cego, que incluiu pacientes com AME tipos 2 e 3. O estudo foi conduzido em duas partes: a parte 1 teve por objetivo avaliar preliminarmente a segurança e as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas para a seleção de dose para a parte 2. Desfechos de eficácia foram analisados de forma exploratória na parte 1 do estudo. Uma vez que os pacientes da parte 1 completaram o período mínimo de tratamento duplo-cego de 12 semanas e a dose da parte 2 (dose principal) foi selecionada, os pacientes do grupo placebo foram transferidos para a dose principal de risdiplam. A parte 2, duplamente cega, controlada por placebo e randomizada (risdiplam 2: 1: placebo), teve por objetivo investigar

a eficácia e a segurança do risdiplam na dose selecionada na parte 1 durante um período de tratamento de 12 meses, em pacientes com AME tipo 2 e tipo 3 não deambulantes com idades entre 2 e 25 anos, seguido de um período adicional de 12 meses em que os pacientes do grupo placebo também passaram a receber risdiplam. A **Figura 14** mostra uma representação esquemática do desenho do estudo.

Figura 14 - Esquema-Resumo do Estudo SUNFISH.



Fonte: adaptado e traduzido do estudo SUNFISH (84, 85)

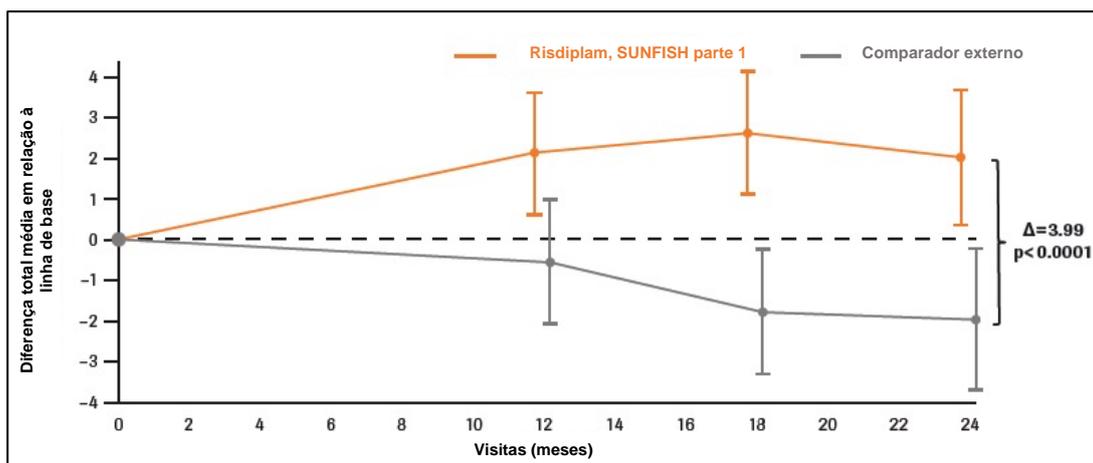
Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão), e resumo do estudo SUNFISH parte 1 (84, 88).

Embora a parte 1 do estudo SUNFISH tenha como objetivo avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética/farmacodinâmica de risdiplam, análises exploratórias de eficácia foram conduzidas e serão apresentadas neste dossiê. Foram consideradas as medidas das escalas de função motora MFM-32, HFMSE e RULM, pois são as mesmas utilizadas na parte 2 do estudo e as três principais escalas usadas na avaliação de pacientes com AME tipos 2 e 3. A medida basal dos pacientes (antes de receberem a primeira dose de risdiplam) na escala do desfecho primário, MFM-32, foi em média 42,9 pontos (DP 15), considerado o equivalente ao controle da cabeça em supino.

Os resultados mostraram um aumento médio de 2,66 pontos na MFM-32, em relação à linha de base. Em relação às escalas RULM e HMFSE, considerou-se o limiar de mudança de 2 pontos como clinicamente significativo, visto que de acordo com a literatura é improvável que pacientes não tratados apresentem um aumento de 2 pontos nessas escalas (49).

Dados de 24 meses do estudo SUNFISH parte 1 foram publicados por Day e colaboradores (2020) (88). O aumento na pontuação total da escala MFM-32 em pacientes com AME tipos 2 e 3 observado nos primeiros 12 meses de tratamento com risdiplam se manteve ao longo de 24 meses, em comparação ao contínuo declínio observado no comparador externo (NatHis-SMA, um estudo prospectivo, longitudinal e intervencionista da história natural de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal tipo 2 e 3) (47) **(Figura 15)**. A diferença de 3,99 pontos na escala MFM-32 entre o grupo tratado e o comparador externo indica melhora da capacidade motora em comparação ao declínio observado no mesmo período em pacientes sem tratamento (88). 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 (55). Além disso, o aumento de duas vezes no nível de proteína SMN no sangue observado após apenas 4 semanas de tratamento se manteve por pelo menos 24 meses, e nenhum achado de segurança relacionado ao tratamento levou à descontinuação do tratamento na parte 1 do estudo SUNFISH.

Figura 15 - Diferença total média em relação à linha de base após 24 meses na escala de função motora MFM-32 em comparação a um comparador externo.



Fonte: Day, J. e colaboradores. (2020) (88)



Oskoui, e colaboradores. (2020) e Mercuri e colaboradores (2020), estudo SUNFISH parte 2, ensaio clínico randomizado, 2020 (84, 85, 89)

O desfecho primário da parte 2, confirmatória de segurança e eficácia, foi a variação em relação à linha de base na pontuação do instrumento MFM-32 (medida da função motora-32) no mês 12. Os desfechos secundários incluíram outras escalas que avaliaram a função motora, eventos adversos relacionados ao tratamento e desfechos sobre independência relatados por pacientes (acima de 12 anos) e cuidadores. As características gerais da linha de base e as características da doença por grupo são apresentadas na **Tabela 2.**



Tabela 2 - Características clínicas dos participantes do estudo SUNFISH parte 2.

	Risdiplam (N =120)	Placebo (N=60)	Total (N=180)
Idade, mediana (variação)	9 (2-25)	9 (2-24)	9 (2-25)
Peso em Kg, mediana	27,1	27,15	27,1
Sexo Feminino (%)	51%	50%	50,60%
Tipo de AME, n (%)			
AME Tipo 2	84 (70%)	44 (73,3%)	128 (71,1%)
AME Tipo 3	36 (30%)	16 (26,7%)	52 (28,9%)
N cópias SMN2, n (%)			
2 cópias SMN2, n (%)	3 (2,50%)	1 (1,70%)	4 (2,20%)
3 cópias SMN2, n (%)	107 (89,20%)	50 (83,30%)	157 (87,20%)
4 cópias SMN2, n (%)	10 (8,30%)	8 (13,30%)	18 (10%)
Desconhecido	0	1 (1,7)	1 (0,6)
Escoliose, n (%)			
Sim	76 (63,3 %)	44 (73,3%)	120 (66,7%)
> 40 graus de curvatura	34 (28,3%)	23 (38,3 %)	57 (31,7%)
MFM32, média (DP)	45,48 (12,09) ^a	47,35 (10,12) ^b	46,11 (11,46) ^c
RULM, média (DP)	19,65 (7,22) ^d	20,91 (6,41) ^e	20,06 (6,97) ^f
HFMSE, média (DP)	16,10 (12,46)	16,62 (12,09)	16,27 (12,30)

Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão), Mercuri, e colaboradores (2020) e Oskoui e colaboradores (2020) (84, 85, 89). BSC, melhor tratamento de suporte. Escoliose Grave é definida por ângulo Cobb >40 graus, evidenciada em raio-x no momento da triagem

As características gerais da linha de base e as características da doença por faixa etária são apresentadas na **Tabela 3**.



Tabela 3 - Características clínicas dos participantes do estudo SUNFISH Parte 2 por faixa etária.

	2-<6 anos (n=55)		6-11 anos (n=57)		12-17 anos (n=46)		18-25 anos (n=22)	
	Risdiplam (n=37)	Placebo (n=18)	Risdiplam (n=39)	Placebo (n=18)	Risdiplam (n=30)	Placebo (n=16)	Risdiplam (n=14)	Placebo (n=8)
Número de cópias de SMN2, n (%)								
2	1 (2,7)	1 (5,6)	1 (2,6)	0	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
3	34 (91,9)	15 (83,3)	36 (92,3)	16 (88,9)	24 (80,0)	15 (93,8)	13 (92,9)	4 (50,0)
4	2 (5,4)	2 (11,1)	2 (5,1)	2 (11,1)	5 (16,7)	1 (6,3)	1 (7,1)	3 (37,5)
Desconhecido	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (12,5)
Tipo de AME								
2	33 (89,2)	14 (77,8)	28 (71,8)	14 (77,8)	15 (50,0)	12 (75,0)	8 (57,1)	4 (50,0)
3	4 (10,8)	4 (22,2)	11 (28,2)	4 (22,2)	15 (50,0)	4 (25,0)	6 (42,9)	4 (50,0)
Idade no início dos primeiros sintomas (meses)								
Média (DP)	11,3 (4,3)	13,2 (4,4)	13,6 (7,0)	17,2 (17,5)	17,6 (11,3)	20,6 (30,9)	14,8 (10,9)	29,1 (26,2)
Mín-Máx	1-21	7-24	2-38	6-84	5-57	7-135	0-30	10-93
Escoliose, n (%)								
Sim	9 (24,3)	6 (33,3)	28 (71,8)	14 (77,8)	26 (86,7)	16 (100)	13 (92,9)	8 (100)
> 40 graus de curvatura	0 (0)	0 (0)	13 (33,3)	6 (33,3)	15 (50)	12 (75)	10 (71,4)	4 (50)
Fica em pé / não fica em pé, n (%)								
Fica em pé	4 (10,8)	4 (22,2)	6 (15,4)	1 (5,6)	3 (10,0)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)
Não fica em pé	33 (89,2)	14 (77,8)	33 (84,6)	17 (94,4)	27 (90,0)	16 (100)	14 (100)	7 (87,5)

Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) (84)



As pontuações das escalas de função motora por faixa etária e grupo de tratamento são apresentadas na **Tabela 4**.

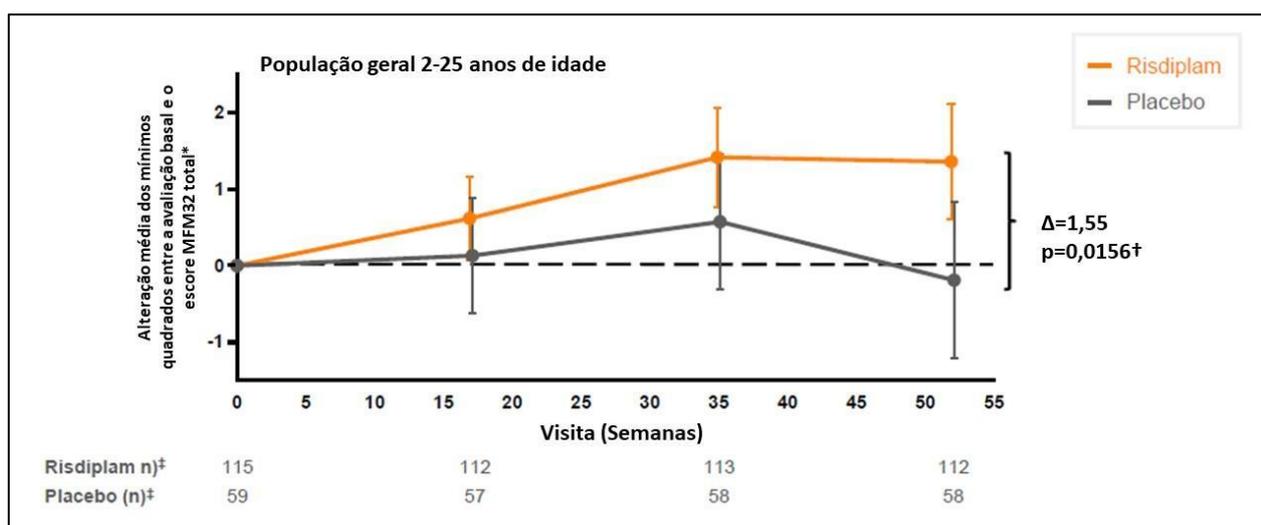
Tabela 4 - Escalas de função motora: pontuação na linha de base por idade e grupo de tratamento

Faixa etária (min–max)	2–5 anos (n=55)		6–11 anos (n=57)		12–17 anos (n=46)		18–25 anos (n=22)	
	Risdiplam (n=37)	Placebo (n=18)	Risdiplam (n=39)	Placebo (n=18)	Risdiplam (n=30)	Placebo (n=16)	Risdiplam (n=14)	Placebo (n=8)
MFM-32 total score	46,35 (16,7–62,5)	52,08 (37,5–62,5)	48,96 (16,7–71,9)	51,04 (17,7–64,6)	46,35 (25,0–63,5)	43,23 (35,4–52,1)	39,06 (20,8–55,2)	46,35 (30,2–71,9)
RULM total score	18,00 (3,0–31,0)	21,50 (9,0–34,0)	19,00 (8,0–36,0)	21,00 (12,0–32,0)	19,00 (10,0–36,0)	18,50 (12,0–28,0)	16,50 (8,0–31,0)	18,50 (10,0–38,0)
HFMSE total score	17,00 (2,0–48,0)	22,50 (9,0–43,0)	16,00 (0,0–48,0)	15,00 (3,0–34,0)	7,50 (1,0–42,0)	6,00 (2,0–21,0)	5,00 (1,0–29,0)	10,00 (3,0–36,0)

Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) (84).

O desfecho primário da parte 2 do estudo SUNFISH foi alcançado, conforme mostra a **Figura 16**, em que a mudança total de MFM-32 em relação à linha de base foi significativamente maior em pacientes que receberam risdiplam por 12 meses em comparação ao placebo. Essa diferença significativa indica que a maior parte dos pacientes do grupo de tratamento ativo consegue melhorar ou ao menos alcançar a estabilização da função motora, ao passo que pacientes que não recebem um tratamento ativo tendem a apresentar progressiva perda desta função ao longo do tempo.

Figura 16 - Diferença total média em relação à linha de base na escala MFM-32 em pacientes que receberam risdiplam versus placebo ao longo de 12 meses de tratamento (Parte 2 SUNFISH)

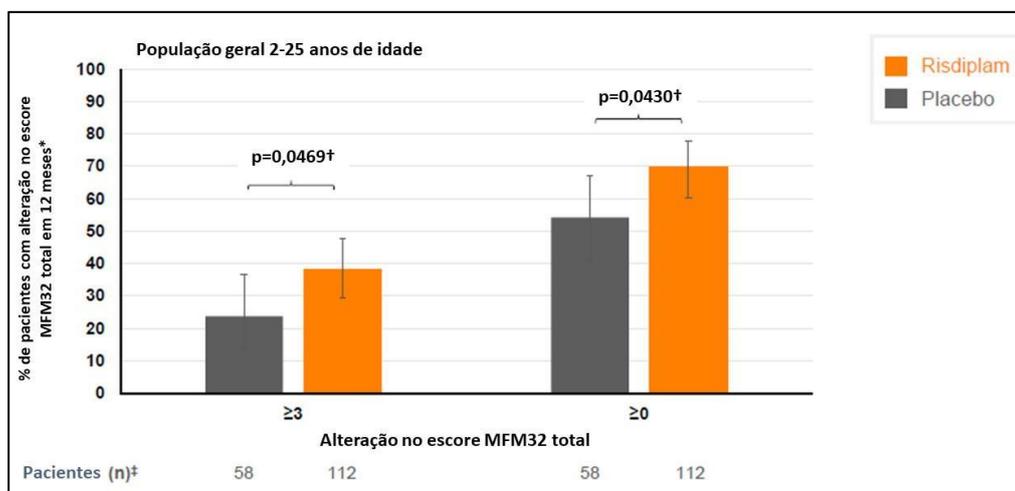


Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) e Mercuri, E (2020) (84, 89) +/- intervalo de confiança de 95%; † Medida repetida de modelo misto, valor de p não ajustado ao nível de significância de 5%; ‡ Número de pacientes com resultados válidos = número de pacientes com uma pontuação total disponível (resultado) nos respectivos momentos. Protocolo do estudo por intenção de tratar (do inglês, *Intention to Treat*). Resultados SUNFISH parte 2 até 06/09/2019.

Quando foi avaliada a diferença na MFM-32 depois de 12 meses, o estudo encontrou que setenta por cento (70%) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 0 pontos na pontuação total de MFM-32 versus 54% dos que receberam placebo ($p = 0,043$), e que 38% dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32

total *versus* 24% dos que receberam placebo ($p = 0,047$), conforme ilustrado pela **Figura 17**.

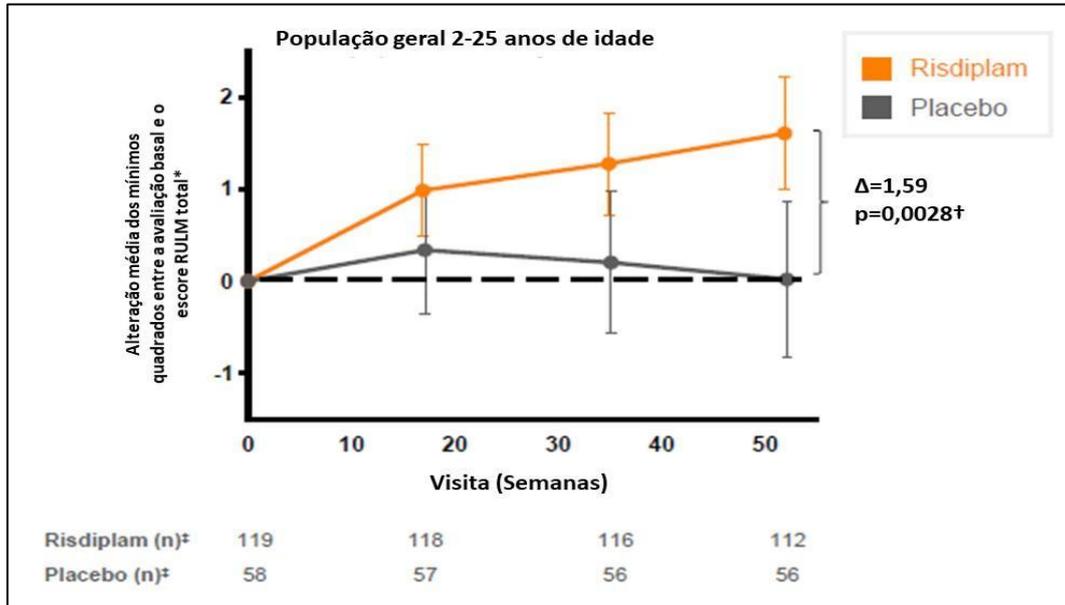
Figura 17 - Diferença de 3 pontos ou mais (à esquerda) e de 0 pontos ou mais (à direita) na escala MFM-32 em relação à linha de base após 12 meses em pacientes que receberam risdiplam *versus* placebo.



Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) and Mercuri, E (2020) (84, 89)

Em relação aos desfechos secundários do estudo SUNFISH parte 2, a mudança total da escala RULM em relação à linha de base foi significativamente maior em pacientes que receberam risdiplam em comparação ao placebo após 12 meses de tratamento (**Figura 18**).

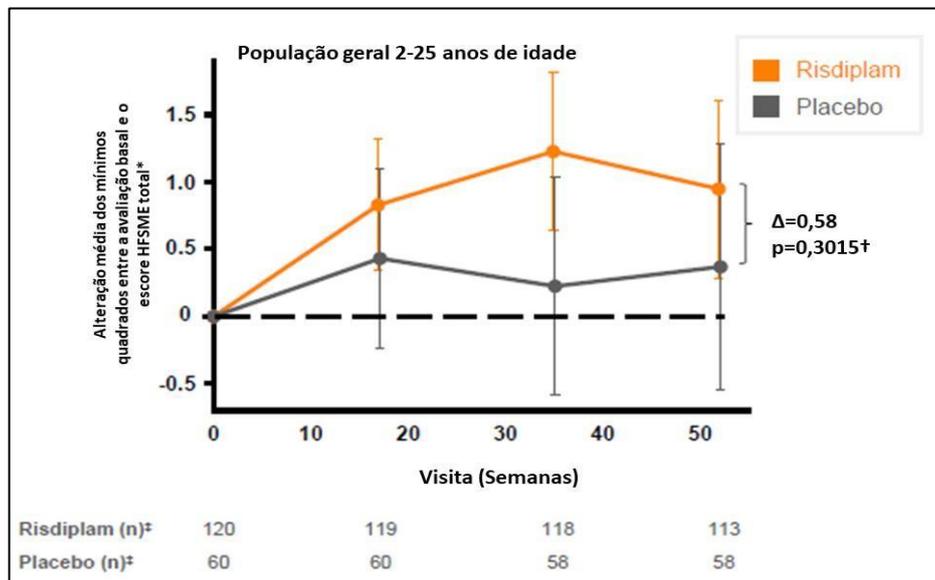
Figura 18 - Variação na pontuação RULM ao longo do acompanhamento.



Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) e Mercuri, E (2020) (84, 89) +/- intervalo de confiança de 95%; † Medida repetida de modelo misto, valor de p não ajustado ao nível de significância de 5%; ‡ Número de pacientes com resultados válidos = número de pacientes com uma pontuação total disponível (resultado) nos respectivos momentos. Protocolo do estudo por intenção de tratar (do inglês, *Intention to Treat*). Resultados até 06/09/2019.

Ainda em termos de desfechos secundários, não houve diferença significativa nas mesmas condições para escala HFMSE (**Figura 19**).

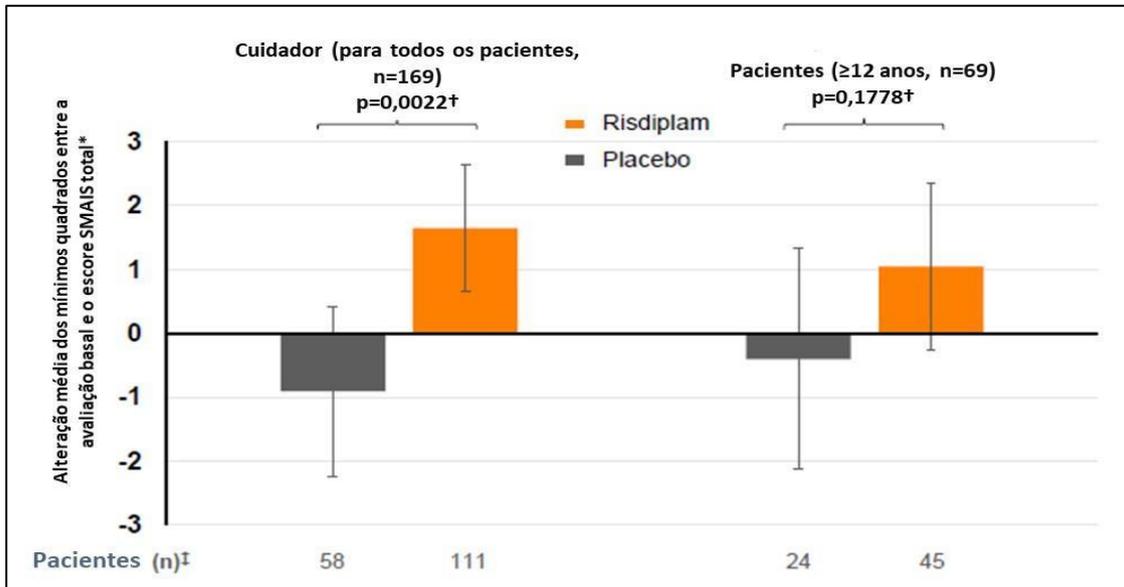
Figura 19 - Variação da pontuação HFMSE ao longo do acompanhamento.



Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) e Mercuri, E (2020) (84, 89)

O nível de independência para executar atividades da vida diária foi avaliado utilizando-se o questionário SMAIS (de *Spinal Muscular Atrophy Independence Scale*, ou Escala de Independência em Atrofia Muscular Espinhal, em tradução livre) (46). Esta ferramenta inclui 22 itens e avalia o nível de independência para realizar atividades como comer uma refeição usando as mãos, garfo ou colher, escovar os dentes, escrever usando uma caneta. Cuidadores e pacientes (> 12 anos) relataram maior independência após tratamento com risdiplam (**Figura 20**).

Figura 20 - Diferença média entre a linha de base e 12 meses de tratamento com risdiplam em desfecho de independência referido por cuidadores e pacientes a partir de 12 anos de idade, em comparação ao grupo placebo.



Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) e Mercuri, E (2020) (84, 89) +/- intervalo de confiança de 95%; † Medida repetida de modelo misto, valor de p não ajustado ao nível de significância de 5%; ‡ Número de pacientes com resultados válidos = número de pacientes com uma pontuação total disponível (resultado) nos respectivos momentos. Protocolo do estudo por intenção de tratar (do inglês, *Intention to Treat*). Resultados até 06/09/2019.

A **Tabela 5** a seguir resume os desfechos de eficácia apresentados pelos estudos, reportados como a diferença média dos escores entre o mês 12 e a linha de base.



Tabela 5 - Tabela-resumo dos desfechos reportados pelas publicações do estudo SUNFISH Parte 2.

	Risdiplam (N=120)	Placebo (N=60)	Diferença das diferenças em comparação ao placebo	95% IC	Valor p†	Valor p ajustado*
MFM-32, média (EP)	1,36 (0,38)	-0,19 (0,52)	1,55	0,30 - 2,81	0,016	0,016
RULM, média (EP)	1,61 (0,31)	0,02 (0,43)	1,59	0,55-2,62	0,003	0,047
HFMSE, média (EP)	0,95 (0,33)	0,37 (0,46)	0,58 (0,56)	-0,53;1,69	0,302	0,390
SMAIS**, média (EP)	1,65 (0,50)	-0,91 (0,67)	2,55 (0,82)	0,93-4,17	0,002	0,390

Fonte: Relatório do estudo clínico completo do SUNFISH (não publicado, mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão) (84). A linha de base é a última medição antes da primeira dose do paciente de risdiplam ou placebo. †Modelo misto de medidas repetidas valor de p não ajustado. EP, erro padrão. *Os pacientes são agrupados pelo tratamento inicial recebido. Modelo: alteração da linha de base = linha de base + tratamento + visita + faixa etária + tratamento * visita + linha de base * visita. **Resultados dos cuidadores. Data limite: 06 de setembro de 2019. Pacientes com intenção de tratar. IC, intervalo de confiança; MMRM, modelo misto para medidas repetidas; DP, desvio padrão; SE, erro padrão; SMAIS, escala de independência AME.

Os estudos descritos acima permitiram verificar melhora clinicamente significativa na parte 1 do estudo SUNFISH, que se confirmou posteriormente na parte 2 do estudo, em que houve comparação direta entre risdiplam e placebo. O benefício clínico foi observado em uma população heterogênea de pacientes com diferentes idades, níveis de comprometimento físico e duração da doença. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na evolução das escalas MFM-32, RULM e SMAIS. Vale ressaltar que na avaliação da escala MFM-32, desfecho primário em análise, foi observada diferença estatisticamente significativa na proporção de pacientes com mudança total em relação à linha de base maior ou igual a 3 pontos entre os que usaram risdiplam *versus* placebo. Não foi observada diferença significativa na variação da pontuação da escala HFMSE, em relação ao placebo na parte 2 do estudo SUNFISH, o que pode ser devido à falta de sensibilidade dessa escala para avaliar a evolução de pacientes com maior comprometimento motor (efeito piso) (41). Vale destacar que no estudo CHERISH (de



nusinersena para pacientes com AME de início tardio), que utilizou a escala HFMSE como desfecho primário, pacientes próximos ao limite inferior dessa escala (menos de 10 pontos) foram excluídos. (41). Como forma de comparação, 41% da população incluída no estudo SUNFISH tinha menos de 10 pontos na HFMSE na linha de base (84, 85, 89).

Na análise de segurança são apresentados resultados por número de eventos adversos reportados (grau igual a ou maior que 3) para ambos os grupos. O evento adverso grave mais frequente foi pneumonia ([9 eventos (7,5%) no grupo risdiplam *versus* 1 (1,17%) no grupo placebo) seguido de gastroenterite (2 eventos (1,7%) risdiplam *versus* 2 no grupo placebo (3,3%)]. Os autores ressaltam ainda que nenhum evento adverso (EA) relacionado ao medicamento levou à descontinuação do tratamento. Os desfechos de segurança são descritos na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Desfechos de segurança do estudo SUNFISH parte 2, em pacientes tratados com risdiplam *versus* placebo.

	Risdiplam (n=120)	Placebo (n=60)
Pacientes com pelo menos um EA, n (%)	111 (92,5)	55 (91,7)
Número total de EAs	789	354
Pacientes com pelo menos um EA sério, n (%)	24 (20,0)	11 (18,3)
Número total de mortes	0	0
EAs mais comuns, n (número de pacientes [%])		
Infecção do trato respiratório superior	38 (31,7)	18 (30,0)
Nasofaringite	31 (25,8)	15 (25,0)
Pirexia	25 (20,8)	10 (16,7)
Dor de cabeça	24 (20,0)	10 (16,7)
Diarreia	20 (16,7)	5 (8,3)
Vômito	17 (14,2)	14 (23,3)
Tosse	17 (14,2)	12 (20,0)
EAs sérios mais comuns, n (número de pacientes [%])		
Pneumonia	9 (7,5)	1 (1,7)
Gastroenterite	2 (1,7)	2 (3,3)
Bacteremia	2 (1,7)	0 (0)
Influenza	2 (1,7)	0 (0)
Pirexia	2 (1,7)	0 (0)
Número de pacientes com EA de Grau 3-4	21 (17,5)	8 (13,3)

EA, evento adverso. Resultados até 06/09/2019.

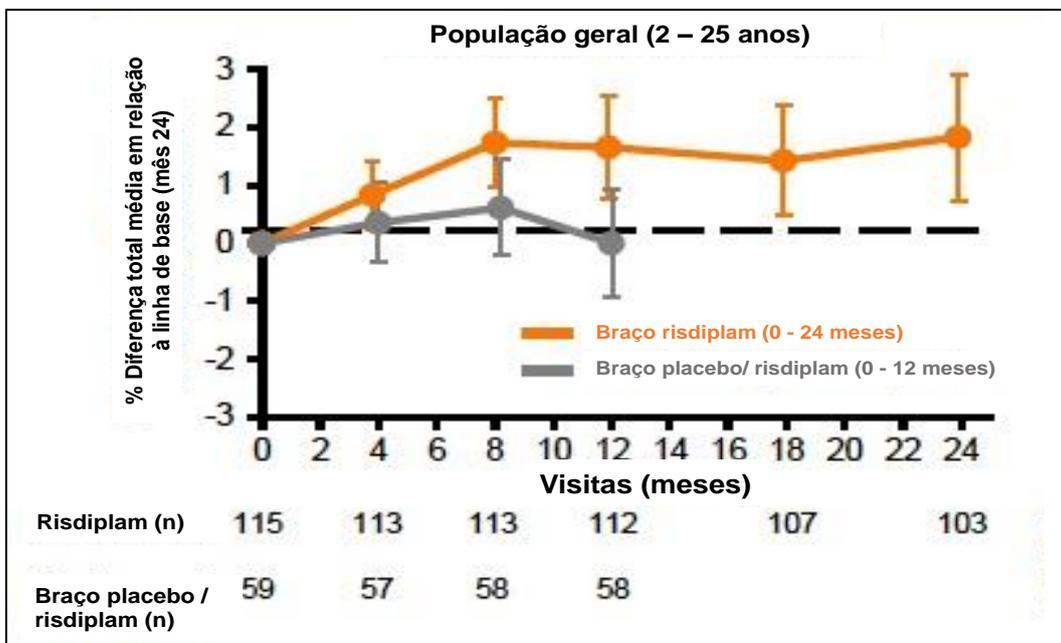


† O monitoramento oftalmológico não mostrou nenhuma evidência em humanos dos achados retiniais observados em estudos pré-clínicos em macacos. Os parâmetros hematológicos permaneceram estáveis ao longo do tempo e não foram observados achados cutâneos induzidos pelo medicamento.

Análise de 24 meses do estudo SUNFISH parte 2

Resultados de 24 meses apresentados por Osouki e colaboradores (2021) (85) mostram que os ganhos observados com o tratamento com risdiplam no mês 12 foram mantidos ou melhorados no mês 24. A função motora se manteve estável ou apresentou melhora adicional durante o segundo ano de tratamento com risdiplam. Uma diminuição na incidência de AEs foi observada durante o segundo ano em ambos risdiplam e braços placebo / risdiplam em comparação ao primeiro ano de tratamento. O aumento na pontuação total MFM-32 da linha de base foi mantido entre os meses 12 e 24 no braço de tratamento com risdiplam, conforme **Figura 21**.

Figura 21 – Mudança da escala MFM-32 em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses versus pacientes que receberam placebo por 12 meses





Nos desfechos secundários, a alteração da pontuação total de RULM e HFMSE da linha de base aumentou em pacientes recebendo risdiplam por 24 meses, conforme **Figura 22** e **Figura 23**.

Figura 22 - Mudança da escala RULM em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses versus pacientes que receberam placebo por 12 meses

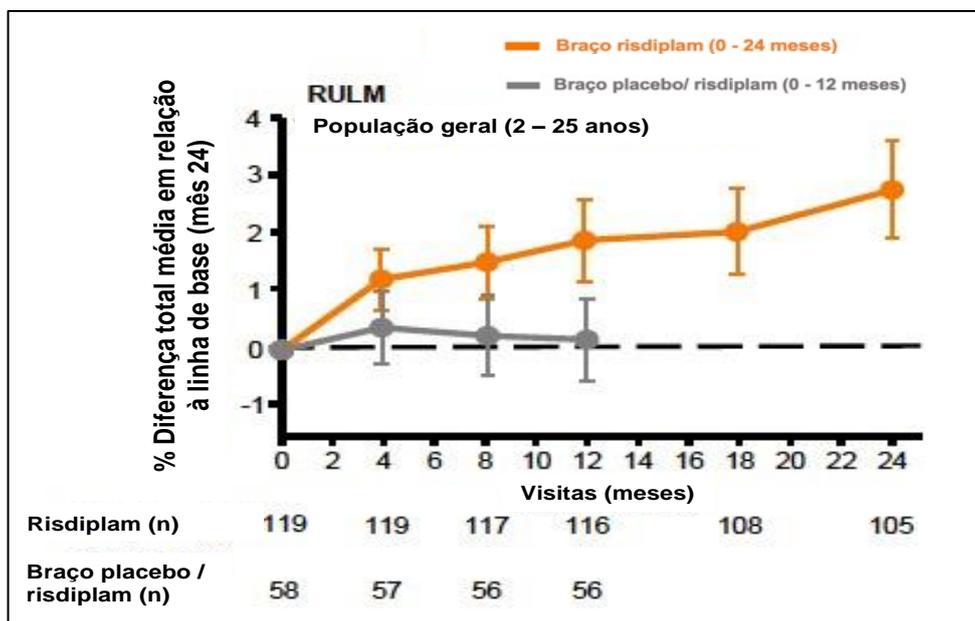
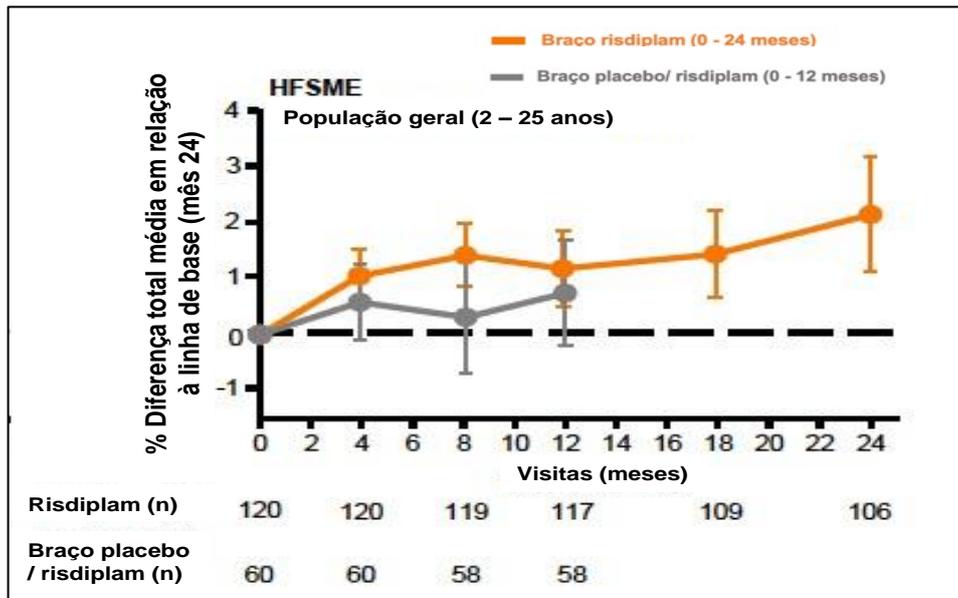


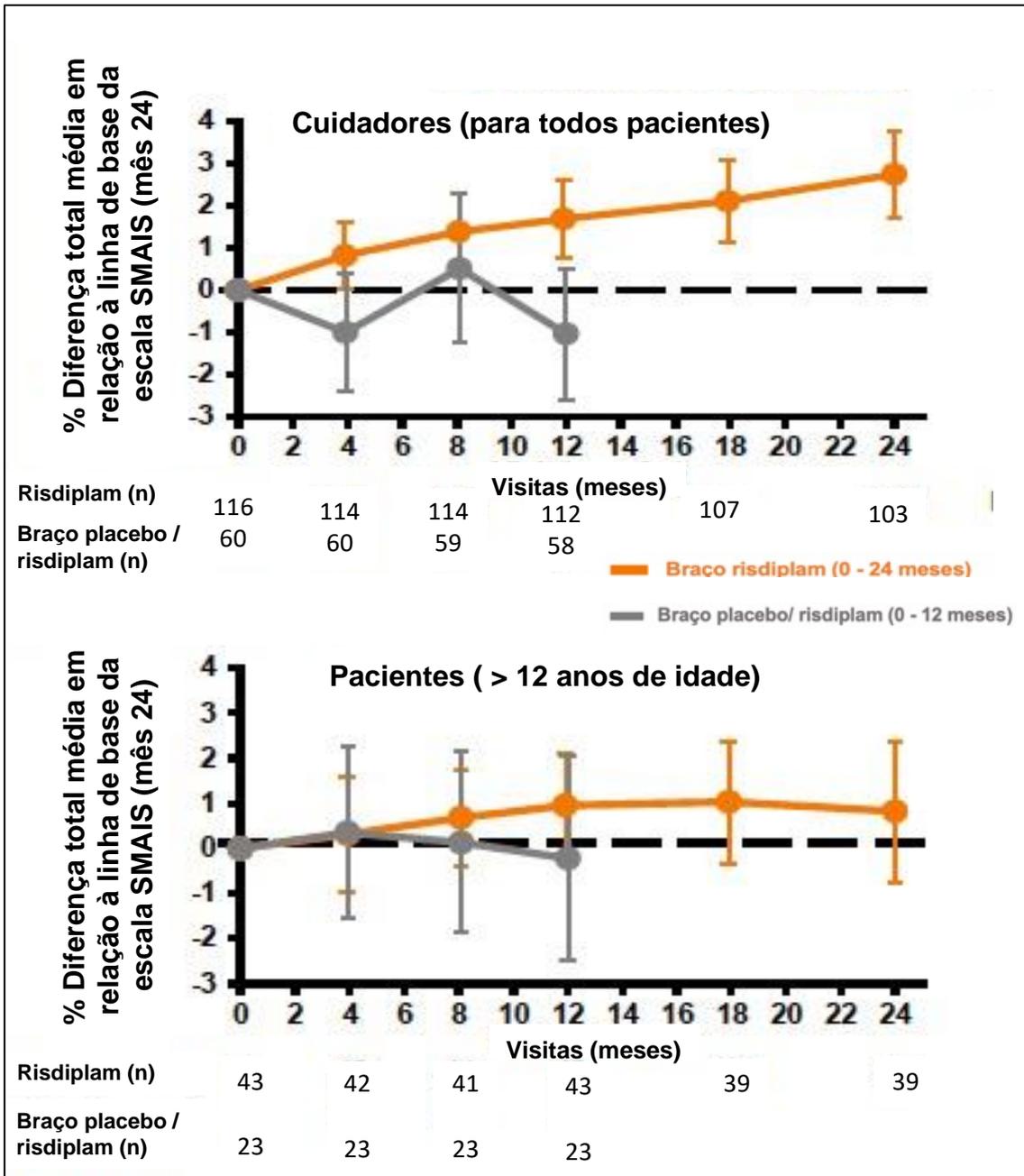
Figura 23 - Mudança da escala HFMSE em relação à linha de base em pacientes tratados com risdiplam durante 24 meses versus pacientes que receberam placebo por 12 meses



Cuidadores e pacientes relataram melhora contínua ou estabilização na pontuação total da escala SMAIS após tratamento com risdiplam ao longo de 24 meses, considerando-se a mudança em relação à linha de base conforme demonstrado na **Figura 24**.



Figura 24 – Mudança da escala SMAIS em relação à linha de base em cuidadores e pacientes (> 12 anos) tratados com risdiplam durante 24 meses *versus* pacientes que receberam placebo por 12 meses





As diminuições nos AEs, AEs de grau 3-5 e AEs relacionados ao tratamento foram observadas em ambos os braços comparando-se o primeiro e o segundo ano de tratamento. A mesma publicação ainda afirma que não houve EAs relacionados ao tratamento que levassem à retirada ou descontinuação do tratamento no momento do ponto de corte (30 de setembro de 2020), e os parâmetros hematológicos permaneceram estáveis ao longo do tempo e não foram observados achados cutâneos induzidos pelo medicamento (85).

Sergott, e colaboradores. 2020 (90)

Trata-se de um estudo de coorte com os pacientes com AME tratados com risdiplam, entre 2 meses e 60 anos de idade, com objetivo de avaliar a segurança oftalmológica com foco na segurança da retina, uma vez que ensaios pré-clínicos apontaram uma associação entre o tratamento com risdiplam e toxicidade na retina em macacos. Foram incluídos pacientes dos ensaios clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH. Avaliações oftalmológicas, incluindo avaliações funcionais (acuidade visual e campo visual adequados para a idade) e imagem (tomografia de coerência óptica de domínio espectral [SD-OCT], fotografia de fundo de olho e autofluorescência do fundo [FAF]), foram realizadas no início e a cada 2-6 meses.

Um total de 338 pacientes (64 com AME Tipo 1; 274 com AME tipo 2 ou 3) receberam pelo menos uma dose do tratamento atribuído, sendo que 278 pacientes receberam risdiplam e 60 pacientes receberam placebo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, o “rótulo aberto / não cego para risdiplam” que consistiu em pacientes tratados com pelo menos uma dose de risdiplam nos estudos FIREFISH partes 1 e 2, SUNFISH parte 1 e JEWELFISH (n=158), e o grupo “cego para risdiplam” consistiu nos pacientes com AME tipos 2 e 3 do estudo SUNFISH parte 2 (n=180). Sabe-se que o grupo está randomizado 2:1 com placebo (n=120 risdiplam, n=60 placebo), mas não se tem amostra estratificada por tratamento, pois na data de corte clínico desta publicação o estudo SUNFISH parte 2 ainda estava cegado para as análises por tratamento, embora já tivesse concluído o recrutamento de pacientes.



No primeiro grupo (n=158), “rótulo aberto / não cego para risdiplam”, houve um total de 11 eventos oftalmológicos de 9 pacientes (5,7%). Tais eventos foram classificados em intensidade leve a moderada, foram relatados como não relacionados ou não induzidos pelo risdiplam, e foram resolvidos sem a interrupção do tratamento. No segundo grupo, (n=180), “cego para risdiplam”, 13 (7,2%) pacientes tiveram EAs oftalmológicos que, de acordo com a codificação para doenças oculares, foram classificados em intensidade leve a moderada. Com a exceção de duas incidências de catarata subcapsular e uma de deficiência visual leve, todos os outros eventos foram resolvidos. Todos os eventos adversos oftalmológicos foram mono-oculares.

Os resultados deste monitoramento oftalmológico extensivo confirmam que a dose terapêutica de risdiplam não induz toxicidade oftalmológica em pacientes adultos e pediátricos com AME.

Ribeiro, e colaboradores, 2020 – Revisão Sistemática com metanálise de comparações indiretas sobre risdiplam para AME tipos 2 e 3 (relatório completo não publicado, mas disponível na íntegra no processo de submissão)(86)

Trata-se de revisão sistemática que foi realizada com o objetivo de identificar estudos para metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e quaisquer comparadores para AME tipos 1, 2 ou 3. Esse estudo está disponível no formato de um relatório não publicado, desenvolvido internamente pela Roche Global e que foi anexado na íntegra no processo de submissão deste dossiê. Trata-se de um documento, com descrição completa dos métodos e das diferentes etapas de planejamento e execução da revisão sistemática e das metanálises.

As buscas foram realizadas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane CENTRAL, além de busca complementar em registros de estudos clínicos, em publicações de resumos apresentados em conferências selecionadas de organizações direcionadas a doenças neuromusculares, revisão manual das listas de referências dos estudos identificados e busca em 9 agências de ATS internacionais.



Para a rede de evidências de AME tipos 2 e 3, foram identificados dois estudos clínicos: SUNFISH (risdiplam, 180 participantes, randomizado, controlado por placebo) e CHERISH (nusinersena, 126 participantes, randomizado, controlado por *sham procedure*). A principal diferença entre esses estudos estava na maior diversidade de pacientes incluídos no estudo SUNFISH, que incluiu pacientes pediátricos, adolescentes, adultos, portadores de maior comprometimento pela doença (escoliose grave, contraturas e menores escores motores). Para que a metanálise fosse possível, foram incluídos estudos de uma subpopulação do estudo SUNFISH com perfil semelhante aos pacientes do estudo CHERISH, ou seja, pacientes com idades entre 2 e 9 anos, sem escoliose grave e com escores HFMSE basais de pelo menos 10. Em razão de desbalanços em variáveis preditoras da função motora entre esses dois estudos, o método das comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, *MAIC, matching-adjusted indirect treatment comparison*) foi aplicado de forma adicional ao método de metanálise em rede convencional, com o objetivo de controlar para confundidores.

Esses métodos estão se tornando cada vez mais comuns para envios a agências de saúde, como o Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Assistência (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) que, em 2016, se posicionou a favor do uso quando necessário e com ciência das limitações, divulgando um parecer técnico de suporte sobre o tema (91). Tratando-se de doença rara, com número limitado de observações, as comparações indiretas representam a integração das melhores fontes de evidências disponíveis por meio de métodos tecnicamente apropriados conhecidos na atualidade.

As populações dos estudos foram pareadas para as variáveis idade na etapa de rastreamento, escore de função motora basal e número de cópias do gene *SMN2*, conforme **Tabela 7**. A amostra de pareamento após a correspondência dos pacientes foi reduzida para 28,3 de 43 pacientes no braço risdiplam do subconjunto SUNFISH. A amostra de pareamento total de ambos os braços foi estimada em 37,1, uma redução de 45% do tamanho total da amostra do subconjunto SUNFISH (N = 68). A redução na amostra de pareamento foi impulsionada principalmente por diferenças na idade. Os desfechos avaliados por metanálise de comparações indiretas foram: desfecho relacionado à função



motora (RULM) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos considerados sérios).



Tabela 7- Comparação entre as características na linha de base dos pacientes incluídos nos estudos SUNFISH (risdiplam) e CHERISH (nusinersena)

Características Basais	Pré pareamento (subconjunto^a SUNFISH)		Pós pareamento (subconjunto^a SUNFISH ajustado com CHERISH)		Nusinersena e grupo <i>sham</i> (CHERISH)
	Risdiplam	Placebo	Risdiplam	Placebo	Nusinersena N=84
Amostra de pareamento	43	25	43 (28,3)	25 (8,8)	121
Sexo feminino (%)	53%	44%	61%	43%	53%
Idade mediana no início dos sintomas, em meses (intervalo)	13,7	16,6	12,7	13,4	10,3 *
Idade mediana na triagem, em anos (intervalo)	5	5,3	3,7	3,7	3,7 *
Tempo duração médio da doença, em meses (intervalo)*	24,21	23,12	31,6	22,36	21,57
Score médio do HFMSE, momento basal (DP)	24,21	23,12	21,99	22,36	21,57
Score médio RULM, momento basal (DP)	21,65	22,28	19,11	19,07	19,07

**Número de cópias
proteína SMN2**

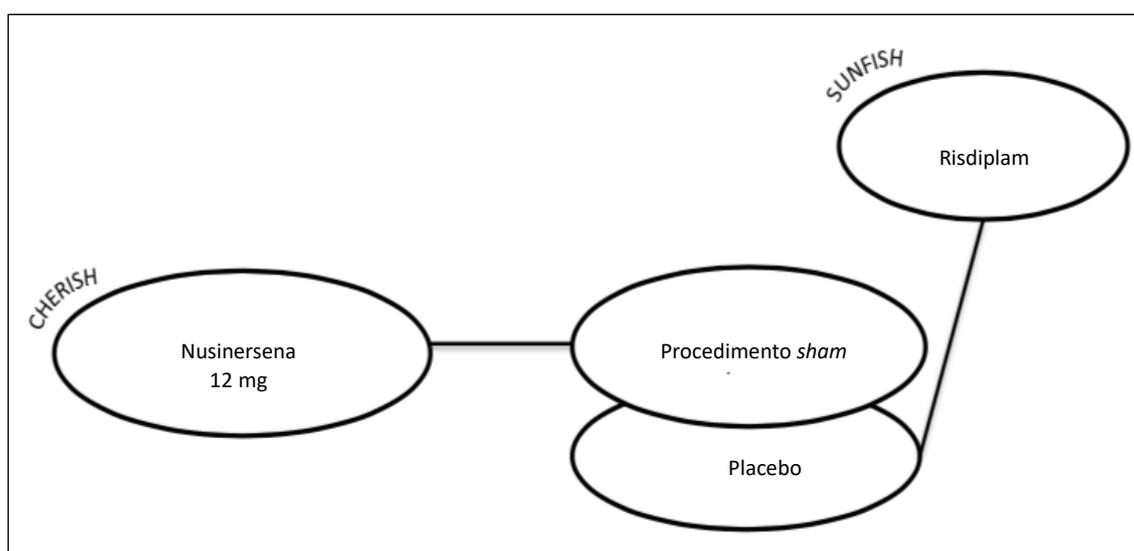
2 cópias (%)	0%	4%	0%	7%	7%
3 cópias (%)	91%	84%	100%	91%	88%
4 cópias (%)	9%	12%	0%	1%	2%
Desconhecido (%)	0%	0%	0%	0%	2%

* Na ausência de médias relatadas, as médias para a população CHERISH geral foram calculadas como uma média ponderada das medianas para efeito dessas análises.

° Pacientes do SUNFISH Parte 2 com idade ≤ 9 anos na triagem, com uma pontuação HFMSE ≥ 10 no início do estudo e sem escoliose grave.

Verificou-se que a rede de evidências dos estudos sobre AME tipos 2 e 3 era do tipo “conectada” (**Figura 25**), assumindo-se equivalência entre os braços controle dos estudos CHERISH (*sham control*) e SUNFISH (placebo).

Figura 25- Rede de evidências para a metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e nusinersena para AME tipos 2 e 3



A comparação indireta entre risdiplam e nusinersena foi realizada para o desfecho “proporção de pacientes respondedores pelo escore RULM” (≥ 2 pontos em 12 meses) por meio dos métodos metanálise em rede bayesiana com modelo dos efeitos aleatórios (NWM, *network metanalysis*), comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*) e comparação indireta não ajustada (método de Bucher). A escolha da escala RULM entre as diferentes escalas utilizadas nos dois estudos (SUNFISH e CHERISH), baseou-se no fato de este ser um desfecho secundário comum aos dois estudos e que foi aferido e relatado de forma comparável.

Os resultados indicaram estimativa pontual do efeito favorecendo risdiplam (maior probabilidade de ser respondedor pelo escore RULM), porém com grande incerteza na análise dos intervalos de confiança (**Quadro 10**). A NWM bayesiana identificou uma OR de 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25), com 87% de probabilidade de risdiplam ser melhor.



Quadro 10 - Resultados de metanálises de comparações indiretas por diferentes métodos entre risdiplam versus nusinersena para AME tipos 2 e 3 para o desfecho proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses). Utilizada a população do estudo CHERISH (N=118) e um subgrupo de pacientes do estudo SUNFISH (N=68) comparável ao estudo CHERISH (≤ 9 anos na triagem, escore HFMSE basal ≥ 10 , ausência de escoliose grave).

Desfecho	Análise ajustada por pareamento
Proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses), NWM Bayesiana, efeitos randômicos	<ul style="list-style-type: none">• OR: 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25)*• Probabilidade de risdiplam ser melhor estimada em 87%.
Proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses), MAIC ancorada [§] *	<ul style="list-style-type: none">• OR: 2,64 (IC 95% 0; 114,51)*
Proporção de respondedores pelo escore RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses), metanálise de comparação indireta, método de Bucher	<ul style="list-style-type: none">• OR: 2,66 (IC 95% 1; 8,79)*

RULM, *revised upper limb module for spinal muscular atrophy*; NWM, *network metanalysis*; MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*

** IC 95% calculado por 1000 reamostragens simuladas (*bootstrapping*)

* Variáveis de pareamento para a MAIC: idade na triagem, número de cópias de SMN2, escore de função motora na linha de base

§ Na análise MAIC, os tamanhos amostrais efetivos após pareamento foram de 118 pacientes do estudo CHERISH e 37 pacientes do estudo SUNFISH.

5.2 Avaliação da qualidade metodológica

5.2.1 Avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado

Na parte 1 do estudo SUNFISH, os pacientes e investigadores não tinham conhecimento da atribuição do tratamento dentro de cada coorte até que fosse encerrado o período controlado por placebo desse coorte e iniciado o tratamento de rótulo aberto com risdiplam. Todos os indivíduos em contato direto com o paciente no centro de investigação estavam cegos até este ponto, exceto o farmacêutico responsável pela manipulação do



medicamento em estudo. Para a análise exploratória de eficácia na parte 1 deste estudo, o patrocinador não era cego para atribuição de tratamento de paciente para permitir que o Comitê de Monitoramento Independente (CMI) revisasse os dados e tomasse decisões de escalonamento de dose, e determinasse a dose para a parte 2 do estudo. Salvo CMI, a lista de alocação de tratamento da parte 1 para cada coorte de pacientes não estava disponível para outros membros da equipe do projeto ou a equipe de gestão do estudo. O estudo SUNFISH parte 1 foi submetido a avaliação de qualidade metodológica segundo a ferramenta *New Castle-Ottawa* e a aplicação do instrumento está no **Apêndice 2**. O estudo não pontuou no domínio de comparabilidade pois ao final de 12 meses todos os pacientes estavam no grupo intervenção. Nesse sentido, submetemos também junto ao dossiê o Relatório de Estudo Clínico (CSR) a fim de apresentar os dados de forma transparente para esta avaliação.

Para a parte 2 do estudo SUNFISH, os pacientes e investigadores não tinham conhecimento da atribuição do tratamento inicial até que o último paciente da parte 2 concluísse as avaliações de 24 meses. Para esta parte do estudo, o patrocinador permaneceu cego para a informações de atribuição de tratamento para pacientes randomizados até que o último paciente randomizado da parte 2 completasse sua avaliação de 12 meses. O estudo SUNFISH parte 2 foi submetido a avaliação da qualidade metodológica segundo a ferramenta de risco de viés para ensaios clínicos randomizados RoB 2, e os dados extraídos estão resumidos no **Apêndice 3**. O estudo foi classificado com qualidade metodológica moderada, não sendo possível refutar a hipótese de possíveis vieses de detecção e informe do desfecho e outros, como o fato do financiamento dos estudos ter sido feito pela própria indústria produtora do medicamento, ou ainda a ser considerado que a não descrição clara pelo tipo de publicação disponível (espaço limitado, por exemplo, resumos de congresso) pode também ter sido motivo de penalização na aferição de viés.

A metanálise de comparações indiretas de Ribeiro e colaboradores (2020) foi avaliada pelo 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, consideramos o estudo de qualidade moderada. A aplicação do instrumento AMSTAR 2 está disponível na seção de anexos (**Apêndice 5**), ao final do presente relatório. Ao avaliarmos apenas a metodologia aplicada na comparação indireta pode-se considerar de qualidade moderada também, uma vez que foi realizada utilizando métodos estatísticos que podem ser considerados adequados para esse tipo de análise.

5.3 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade de evidência foi acessada via GRADE para os principais desfechos de eficácia diretamente relacionados à função motora (MFM-32, RULM), e desfechos de segurança (EAs graves), comparando evidência para os grupos risdiplam *versus* placebo, risdiplam *versus* melhor tratamento de suporte e risdiplam *versus* nusinersena. As tabelas de avaliação encontram-se no **Apêndice 6**. A análise foi feita com base na melhor evidência possível. O principal motivo pela baixa certeza da evidência se dá pela falta de estudos com comparadores diretos e populações equivalentes. Esses fatores foram relevantes em aspectos como avaliação subjetiva do desfecho e imprecisão. Considerando a raridade da doença em questão, os estudos existentes estão, a despeito das limitações metodológicas, muito próximos de serem o melhor tipo de evidência científica que poderia ser produzida com validades interna e externa.

5.4 Evidência complementar

Não existem evidências disponíveis de comparação direta entre o risdiplam e o atual tratamento medicamentoso disponível no SUS, nusinersena. Por isso, optou-se por apresentar neste relatório, de forma complementar, as evidências acerca da eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipos 2 e 3 que foram julgadas como alta qualidade metodológica e baixo risco de viés no relatório de recomendação da Conitec de fevereiro de 2021 (87).

Mendonça e colaboradores (2020) (33) conduziram um estudo observacional com objetivo de avaliar segurança e eficácia de nusinersena em uma coorte de pacientes com



AME tipos 2 e 3 em comparação com o controle não tratado 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 muscular grave e mobilidade limitada). O total de 94 pacientes diagnosticados com AME tipos 2 e 3 foram incluídos, sendo 41 recebendo o nusinersena. Desses, 30 foram avaliados pela escala HFMSE pelo menos na linha de base, 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 pela 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. Em relação aos pacientes com AME tipo 2 tratados com nusinersena, a alteração média na escala HFMSE foi +3,12 (DP 1,26) e +4,50 (DP 1,91) após 12 e 24 meses, respectivamente. No grupo controle a mudança média foi -1,45 (DP 0,90) e -3,40 (DP 0,24) após 12 e 24 meses, respectivamente. Já em relação a pacientes com AME tipo 3, não houve alteração média (DP 0,74) na escala 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 desses pacientes (tipo 3) apresentou uma mudança de -2,00 (DP 0,12) e -4,65 (DP 0,19) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente. Adicionalmente, os pacientes com menor duração da doença mostraram melhor resposta ao tratamento, e apesar da melhora funcional ou estabilização motora, o tratamento com nusinersena não preveniu a progressão de escoliose. Em relação à segurança, a taxa de hospitalização dos pacientes do grupo 1 foi de 0,1 hospitalização 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 (25 pacientes, 61%),



outras complicações ocorreram: dois episódios de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema.

O estudo de Moshe-Lilie e colaboradores (2020) (92) avaliou pacientes com AME tipos 2 e 3 nos Estados Unidos, tratados ou não com nusinersena. Um total de 22 pacientes com AME tipo 2 (n=9) e tipo 3 (n=13) foram avaliados, sendo que 45,5% do total de pacientes foi tratado e 54,5% não foi tratado com nusinersena. A idade mediana do grupo tratado foi de 33 anos (intervalo 20-48) e do grupo não tratado foi de 34 anos (intervalo 21-71), e a maior parte dos pacientes (77%) tinha escoliose severa com necessidade de intervenção cirúrgica. Em relação às características clínicas dos participantes do estudo na linha de base, apenas 9% dos pacientes eram capazes de andar, e parte dos pacientes necessitavam de ventilação com CPAP (18,2%), BiPAP (9,1%); AVAP (9,1%), ou realizaram traqueostomia (9,1%). O desfecho primário no estudo, *MRC Muscle Scale*, mostrou uma melhora média de 2,5% na escala MRC em 12 meses no grupo tratado com nusinersena; em 24 meses a melhora média foi de 3,9%. Por outro lado, no grupo não tratado, 75% dos indivíduos apresentaram estabilidade no MRC em 24 meses, enquanto 25% dos participantes apresentaram piora de 2,5% e 3,8% em 12 e 24 meses, respectivamente. A avaliação da escala HFMSE foi registrada 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, sentar, engatinhar, capacidade de apoiar-se nos braços estendidos). Os autores relatam 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.

O ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego, controlado com placebo (CHERISH), conduzido por Mercuri e colaboradores (2018) (73), avaliou a eficácia e segurança do nusinersena para o tratamento da AME 5q em pacientes com o início tardio da doença (AME tipos 2 e 3). Foram randomizados 126 pacientes em uma proporção de 2:1 para receber nusinersena via intratecal (grupo nusinersena, n=84) ou um procedimento *sham* (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). Todos os pacientes tinham capacidade de sentar-se sem suporte e 24% do grupo nusinersena e



33% do grupo controle tinham habilidade de andar com apoio. O desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora da função motora por meio da diferença média dos quadrados mínimos no escore HFMSE ao 15º mês em comparação à linha de base. O estudo relatou uma diferença de 3,9 pontos no grupo intervenção e -1,0 ponto no grupo controle, porém sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina, os autores não reportaram se essa diferença foi estatisticamente significativa ao final do estudo. No entanto, no que diz respeito à porcentagem de crianças que obteve aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE, foi reportada diferença estatisticamente significativa entre os grupos nusinersena e controle (57% *versus* 26%, respectivamente) após 15 meses. Neste estudo, os eventos adversos apresentaram incidência similar entre os pacientes tratados com nusinersena e controle (93% *versus* 100%, respectivamente), sendo pirexia (43% *versus* 36%) e infecção do trato respiratório (30% e 45%) os mais incidentes no grupo nusinersena e controle, respectivamente. Os eventos adversos graves relatados foram pneumonia (2% *versus* 14%) e incômodo respiratório (2% *versus* 5%).

5.5 Conclusões

Os resultados da parte 1 do estudo SUNFISH, com desfechos de eficácia exploratórios, foram comprovados na parte 2 do referido estudo, que incluiu pacientes de 2 a 25 anos não deambulantes. A avaliação de 24 meses para ambas as partes mostra que os ganhos observados com o tratamento com risdiplam no mês 12 foram mantidos ou apresentaram ganho adicional no mês 24. O mesmo verificou-se para desfechos das escalas RULM e SMAIS. Não houve diferença estatisticamente significativa na escala HFMSE ao final do primeiro ano de tratamento, entre o grupo tratado com risdiplam e placebo, o que pode ser devido à falta de sensibilidade da escala para avaliar pacientes com maior comprometimento motor. Em ambos os grupos os resultados de segurança aparecem de forma semelhante, no entanto ainda foram mais frequentes em pacientes do grupo risdiplam do que em pacientes placebo.

Em resumo, 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 em um ensaio



clínico randomizado original (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, dispensando também o deslocamento do paciente ao hospital para a realização do procedimento invasivo. Considerando que risdiplam se mostrou eficaz, bem tolerado, seguro, com a comodidade da administração oral, conclui-se que esta é uma opção terapêutica a ser considerada para os pacientes com AME tipos 2 e 3.



6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS INTERNACIONAIS

Em agosto de 2020, risdiplam foi aprovado para comercialização nos EUA e, em outubro do mesmo ano no Brasil. Em março de 2021 o medicamento foi aprovado também pela União Europeia. As recomendações por parte das agências regulatórias são:

- *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA concedeu ao risdiplam a designação de medicamento órfão (do inglês, *Orphan Drug Designation*, ou ODD) para o tratamento de pacientes com AME em janeiro de 2017. Foi aprovado para comercialização e tratamento de pacientes com AME em agosto de 2020 (93).
- *European Medicines Agency* (EMA) da UE (União Europeia) concedeu ao risdiplam a designação PRIME em dezembro de 2018. Em 26 de fevereiro de 2019, a Comissão Europeia concedeu à Roche a designação órfã do medicamento risdiplam para o tratamento de pacientes com AME. A aprovação regulatória aconteceu em março de 2021. (94).
- *Australian Therapeutic Goods Administration* (TGA) designou risdiplam como medicamento órfão para o tratamento da AME em junho de 2020. No mesmo mês, a autoridade sanitária australiana aprovou um pedido de revisão prioritária do pedido de registro, que foi aprovado em 02 de junho de 2021. Atualmente, o medicamento foi inserido na listagem PBAC (do inglês, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) em março de 2021 (95).
- *Agência Nacional de Vigilância Sanitária* (ANVISA), do Brasil, o dossiê para registro do medicamento risdiplam foi aceito em fevereiro de 2020 e teve aprovação em outubro do mesmo ano, pela via regulatória de doenças raras (96).



7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Em março de 2021, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), na Austrália, recomendou a listagem de risdiplam para pacientes com AME tipos 1, 2 ou 3a que tenham 18 anos ou menos no início do tratamento. (97).

Ainda não houve posicionamento por demais agências de ATS, visto a recente aprovação na Europa, em março de 2021.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Um estudo de avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade foi desenvolvido na perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS). O *guideline* CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) e as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) para estudos de Avaliação Econômica foram utilizados para realizar esta avaliação (98, 99).

8.1 Características da análise econômica

População

As características basais dos pacientes considerados no modelo (sexo, idade, peso, distribuição inicial em marcos motores) refletem aquelas observadas em uma série de casos de pacientes brasileiros e em um subgrupo de pacientes do estudo SUNFISH comparável aos pacientes do estudo CHERISH (84, 85, 88, 89). Assim, 74% dos pacientes iniciam o modelo no estado “senta sem apoio”, e os demais pacientes iniciam em outros estados de saúde apresentados na **Tabela 8**. O parâmetro de proporção de pacientes por sexo foi usado para informar o peso médio na linha de base, sendo o peso importante para o cálculo da dose de risdiplam. O peso é atualizado a cada ciclo no modelo, com a respectiva atualização da dose ao longo do tempo.



Tabela 8 - Características dos pacientes portadores de AME tipos 2 e 3 na linha de base do modelo para análise de decisão e custo-utilidade

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).



Intervenção

Risdiplam (EVERYSDI®)

Comparador

• Tratamento de suporte (TS), composto por hospitalizações, atendimentos ambulatoriais, exames subsidiários de acompanhamento periódico e suporte ventilatório invasivo permanente. A utilização de cada um desses recursos é variável entre os estados de desenvolvimento motor.

- Nusinersena

Horizonte temporal

Para o caso-base, foi utilizado o horizonte temporal “por toda a vida”, definido no modelo como 85 anos.

Ciclos

O modelo foi desenvolvido em ciclos de duração de 1 mês. Ao aplicar essa duração de ciclo relativamente curta, a diferença entre o tempo de transição real e o tempo previsto do modelo é reduzida. Isso permite uma estimativa mais precisa do tempo que os pacientes permanecem nos estados de saúde. Isso permite também flexibilidade e precisão nos cálculos de custeio e dosagem, uma vez que os ciclos de administração dos diferentes tratamentos avaliados no modelo variam entre eles. A correção de meio ciclo foi aplicada ao modelo, de modo que as transições de estado sejam contabilizadas, em média, na metade de cada ciclo. Devido à curta duração do ciclo de um mês, a correção do meio-ciclo não tem um grande impacto nos resultados, mas é incluída no modelo para maior aproximação de medidas esperadas na realidade.

Perspectiva

Foi utilizada a perspectiva do SUS.

Taxa de Desconto

Foi aplicada uma taxa de descontos anual de 5% para custos e para utilidades, em concordância com as diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica em saúde.



Os descontos no modelo foram calculados como uma taxa anual contabilizada proporcionalmente nos ciclos de duração de um mês (98).

8.2 Método de modelagem

Resumo

- Probabilidades de transição derivadas do SUNFISH parte 2, com estados de desenvolvimento motor definidos pelo MFM-32 e HFSME (85, 89).
- Efetividade comparativa entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte aferida pelo desfecho de proporção de respondentes pelo escore RULM por meio de comparação indireta com pareamento (restrição a pacientes do estudo SUNFISH semelhantes à população-alvo do estudo CHERISH, além de pareamento) (73, 85, 89).

Modelos de estados transicionais

Foi desenvolvido um modelo de estados transicionais (modelo de Markov) do tipo coorte simulada.

Justificativa para a escolha do modelo

A escolha de um modelo de Markov foi considerada apropriada para representar o comportamento de uma coorte de pacientes inicialmente pediátricos (idade média inicial de 4 anos no modelo) com uma doença rara em relação à qualidade de vida associada a obtenção de marcos motores (progredir, regredir ou estabilizar).

A estrutura do modelo teve seu valor de face avaliado por especialistas em um grupo de foco internacional, realizado em 07 de maio de 2020, para validação dos estados de saúde, que foi composto por fisioterapeutas dos Estados Unidos, Reino Unido e Itália. Os profissionais selecionados eram especialistas em neurologia, tinham de 10 a 20 anos de experiência em doenças neuromusculares como AME e Distrofia Muscular de Duchenne, incluindo atividades de ensino, pesquisa e consultoria.

Os desfechos clínicos foram representados em seis estados de saúde no modelo, que alinham-se com os marcos de desenvolvimento motor do desfecho primário MFM-32 e o



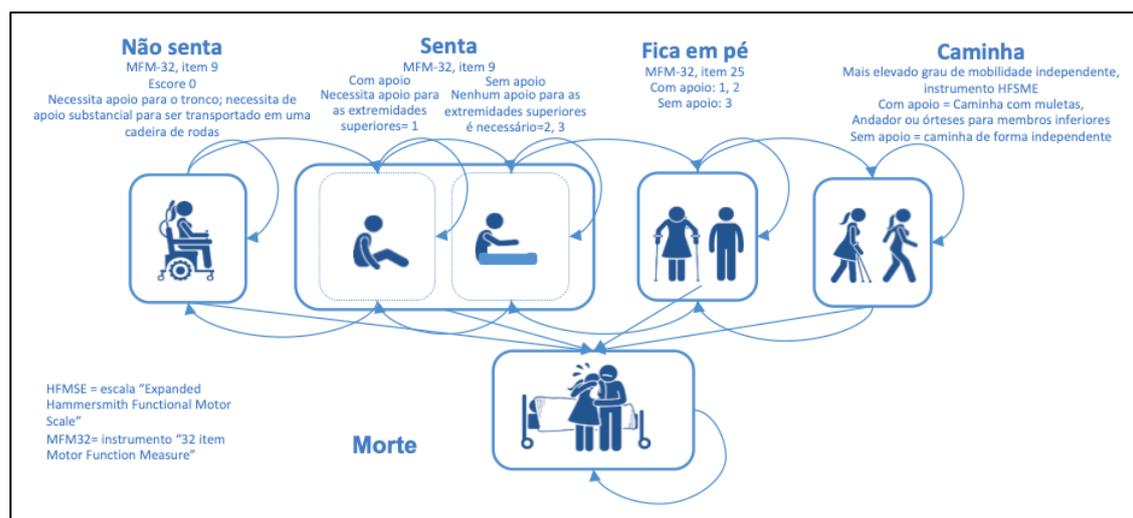
desfecho secundário HFMSE (definição do estado “caminha”) relatados no estudo SUNFISH (**Figura 26**). A escala MFM-32 é uma ferramenta considerada apropriada para demonstrar marcos de função motora e o desenvolvimento de capacidades em indivíduos portadores de AME tipos 2 e 3a.

Dentre os cinco estados de saúde representativos de marcos motores do modelo, quatro foram definidos pela MFM-32 (“não senta”, “senta com apoio”, “senta sem apoio” e “fica em pé”). O estado “caminha” foi definido pela escala HFSME, visto que esse instrumento era capaz de identificar essa capacidade mais apropriadamente nos registros do formulário de pesquisa clínica do estudo SUNFISH.

O mapeamento dos escores dos itens MFM-32 e HFMSE para os estados de saúde da função motora do modelo foram validados com profissionais de saúde que participaram do grupo de foco internacional, e foi realizado 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.

Figura 26 - Representação dos estados de saúde do modelo em relação aos marcos de desenvolvimento motor conforme aferidos pelas escalas MFM-32 e HFMSE.



8.3 Estados de saúde e transições possíveis no modelo

A seguir são descritos os estados de saúde e as possíveis transições entre eles conforme a estrutura do modelo apresentada nas **Figura 26 e Figura 27**. Cada estado de saúde está associado aos respectivos custos e utilidades que serão descritos com mais detalhes posteriormente.

Os pacientes iniciam o modelo de acordo com a distribuição por estado de saúde observada no estudo SUNFISH, a saber: nenhum paciente (0%) começa no estado “não senta”; 13% começam no estado “senta com apoio”; 74% começam no estado “senta sem apoio”; 6% começam no estado “fica em pé”; e 7% começam no estado “caminha”. A cada mês, os pacientes do modelo poderiam permanecer em cada um desses estados caso sobrevivam (1–OS), ou poderiam transitar para estados de saúde contíguos, ou para o estado “morte”. “Morte” é o estado de absorção final no modelo. É possível que os pacientes transitem a partir de qualquer estado de saúde anterior com base nas estimativas de sobrevivência aplicadas para cada tipo de AME (2 ou 3).

Com relação à expectativa de vida, foram assumidos os seguintes pressupostos a partir das estimativas de especialistas consultados em grupos de foco:



- a expectativa de vida para pacientes com AME tipo 2 foi projetada a partir de metanálise de curvas de sobrevida publicadas e de estimativas realizadas por especialistas consultados em grupo de foco;
- a expectativa de vida para pacientes com AME tipo 3 foi considerada igual àquela observada para indivíduos da população em geral.

8.4 Desfechos de saúde

A presente análise econômica é um estudo de custo-utilidade e os desfechos em saúde são apresentados como anos de vida ajustados para a qualidade (QALY – *quality adjusted life years*). O modelo assume que não existe diferença de expectativa de vida entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte para pacientes portadores de AME tipos 2 ou 3. Desse modo, as diferenças de utilidades vividas entre esses comparadores seriam explicadas unicamente pela proporção de pacientes em diferentes estados de capacidades motoras ao longo do modelo. Cada estado de saúde do modelo está associado a uma medida de utilidade, e o valor de QALY acumulado em média pela coorte de pacientes do modelo é influenciado pela medida de utilidade aplicada (ver adiante) e pelo tempo em que os pacientes do modelo passaram em cada estado de saúde. Por sua vez, o tempo em cada estado de saúde é influenciado pelas probabilidades de transição entre os estados de saúde.

Medidas de efetividade

Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor – tratamento de suporte e risdiplam

Os dados dos pacientes em tratamento ao final do seguimento da parte 2 do estudo SUNFISH (85, 89) foram usados para analisar estados de saúde e calcular probabilidades de transição para risdiplam. Foi utilizada a alocação definida pela análise por intenção de tratar. Os dados referentes à parte 1 do estudo SUNFISH não foram utilizados pois somente havia controle por placebo durante 12 semanas.



Modelo multi-estado de tempo contínuo para obtenção de probabilidades de transição entre estados de desenvolvimento motor

Para estimar as probabilidades de transição entre os estados de saúde a serem empregadas no modelo de Markov, um modelo multi-estado de tempo contínuo foi ajustado a partir dos dados disponíveis sobre o desenvolvimento motor dos pacientes do estudo SUNFISH – parte 2. 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 (as avaliações das escalas MFM-32 e HFSME foram realizadas a cada 4 meses no estudo SUNFISH). As probabilidades de transição para o modelo de Markov de tempo contínuo foram ajustadas usando o pacote R “msm” 1.6.7. A **Tabela 9** apresenta os dados brutos observados no estudo SUNFISH – Parte 2. As probabilidades de transição mensais e seus respectivos intervalos de confiança para risdiplam e tratamento de suporte são apresentadas nas **Tabela 10** e **Tabela 11**, respectivamente. Os intervalos de confiança das probabilidades de transição foram estimados usando *bootstrapping* (101).

Tabela 9- Dados Brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multi-estado para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”. Os valores representam o número de vezes em que cada par de estados de saúde foi observado em tempos de observação sucessivos.

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 10 - Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir dos dados do grupo risdiplam na parte 2 do estudo SUNFISH pelo modelo multi-estado (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)

Tabela 11 - Tratamento de suporte, probabilidades de transição, ajustadas a partir dos dados do grupo placebo na parte 2 do estudo SUNFISH pelo modelo multi-estado (IC de 95%)

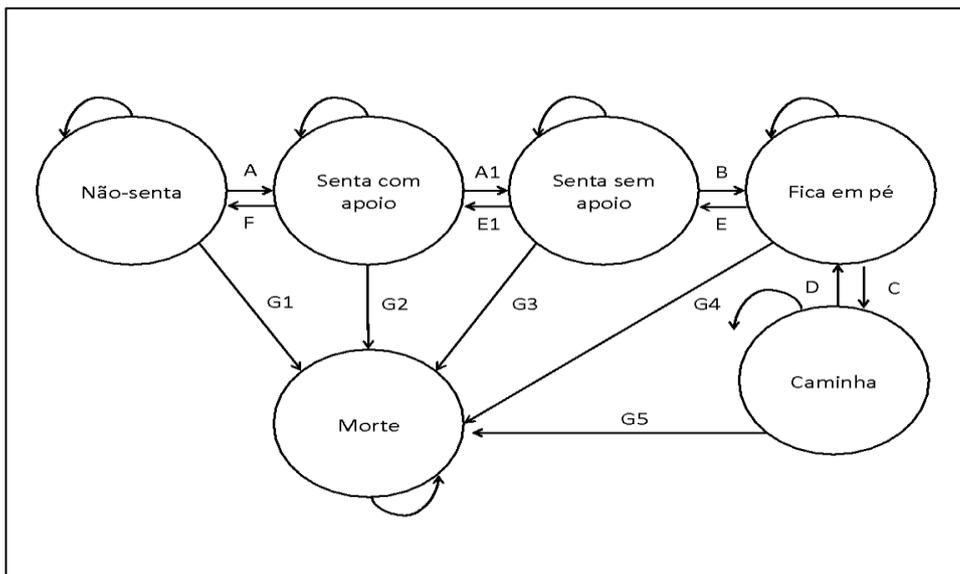
De / Para	Não senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha
Não senta	0,9069 (0,0841–1)	0,0917 (0–0,839)	0,0014 (0–0,0526)	0 (0–0)	0 (0–0)
Senta com apoio	0,0628 (0,0184–0,5497)	0,91 (0,4281–0,9593)	0,0271 (0–0,0884)	0 (0–0)	0 (0–0)
Senta sem apoio	0,0003 (0–0,0045)	0,0076 (0,0011–0,0133)	0,9921 (0,9751–0,9986)	0 (0–0,0011)	0 (0–0)
Fica em pé	0 (0–0,0002)	0,0003 (0–0,0049)	0,0741 (0,0126–0,9)	0,9256 (0,0842–0,9874)	0 (0–0,0001)
Caminha	0 (0–0,0003)	0 (0–0,0013)	0,0029 (0,0001–0,1229)	0,074 (0,011–0,2199)	0,9231 (0,1505–0,9852)

As probabilidades de transição foram consideradas constantes para todo o horizonte de tempo do modelo. A eficácia do risdiplam foi baseada nessas probabilidades de transição, assumindo-se que os pacientes estivessem em uso do medicamento durante todo o horizonte de tempo do modelo.

Conforme apresentado na **Figura 27**, as probabilidades de transição obtidas a partir do estudo SUNFISH foram aplicadas apenas nas transições entre marcos motores (transições A a F da **Figura 27**). As transições para “Morte” (**G1 a G5**) foram estimadas

separadamente usando análise de sobrevivência, conforme explicado mais adiante em seção específica.

Figura 27 - Representação dos estados de saúde do modelo e as probabilidades de transição associadas



A movimentação dos pacientes entre os marcos motores do modelo foi considerada sequencial, de forma que movimentos entre estados de saúde não adjacentes não fossem permitidos. Ou seja, se um paciente foi observado em uma função motora pior (por exemplo, “não senta”) durante uma visita e em uma função motora melhor (por exemplo, “fica em pé”) durante a próxima visita, presumiu-se que, em algum ponto no tempo entre uma avaliação e outra, o paciente era capaz da função motora intermediária (por exemplo, “sentado”), mesmo que isso não tenha sido explicitamente observado. Isso se aplica tanto à melhora quanto à deterioração da função motora.

8.5 Estimativas para a sobrevida total (OS – overall survival) – efeito esperado para Risdiplam e história natural com tratamento de suporte

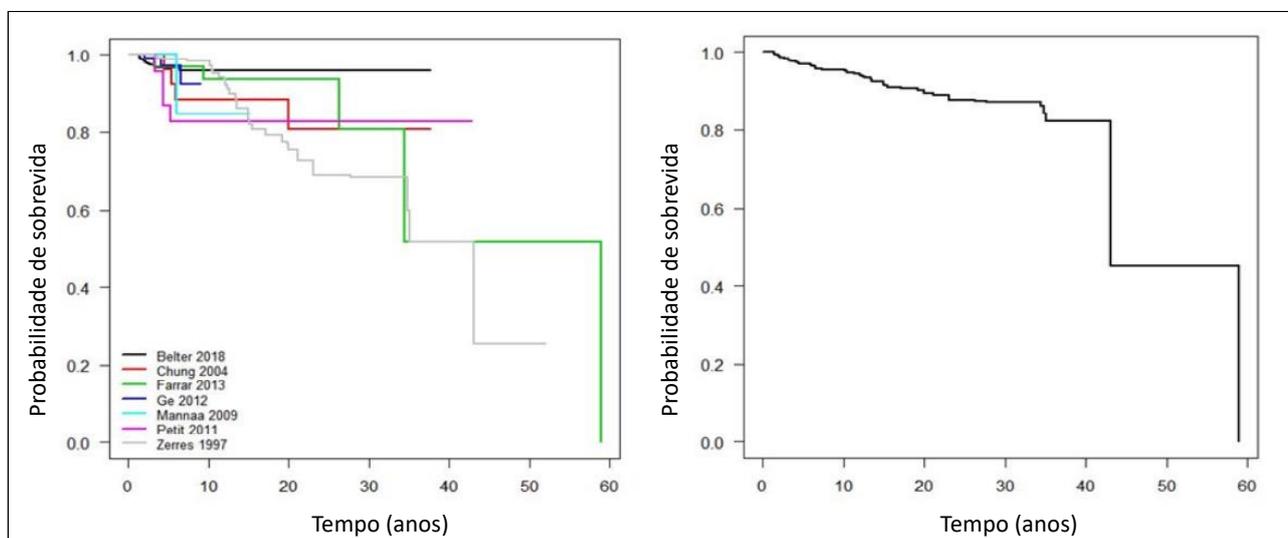
Nenhuma morte foi registrada nos resultados de um ano do estudo SUNFISH. Portanto, as curvas de sobrevivência foram informadas por fontes alternativas. O modelo

não considera qualquer efeito do tratamento na sobrevida, ou seja, os anos de vida ganhos foram considerados iguais para risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte. Os detalhes sobre as fontes usadas para a sobrevida de pacientes com AME tipos 2 e 3 serão fornecidos a seguir.

Sobrevida dos pacientes com AME tipo 2

Foi realizada uma busca sistemática na literatura por estudos relatando a história natural de sobrevida para pacientes do tipo 2. Sete estudos foram identificados (26, 64, 102-106). A partir dos resultados desses estudos, uma única curva de sobrevivência Kaplan-Meier (KM) foi estimada (método de pseudo-dados de pacientes individuais derivados das curvas individuais publicadas) (**Figura 28**).

Figura 28 – Curvas de Kaplan-Meier individuais e agrupadas a partir dos estudos relatando a sobrevivência observada na história natural de AME tipo 2



Após a inspeção das curvas de Kaplan-Meier individuais e combinadas, foi observado que o estudo de Belter e colaboradores (2018) (102) relatou uma sobrevida maior em comparação com os outros estudos. O estudo Belter e colaboradores (2018) usou informações do banco de dados *Cure SMA*, que é um repositório de desfechos relatados por pacientes com AME. Conforme observado pelos autores, as limitações do estudo



incluem risco de viés de seleção (por exemplo, a inscrição no registro *Cure SMA* era voluntária e poderia representar uma população mais engajada) e risco de viés de aferição, visto que os resultados eram relatados pelos pacientes, um método propenso a imprecisões, a informações incompletas e a erros de memória. Os dados de todos os outros estudos foram derivados de ambientes clínicos (clínicas neuromusculares, institutos pediátricos e hospitais). Duas metanálises das curvas de sobrevida foram realizadas a fim de avaliar o impacto das diferenças do estudo na estimativa de sobrevivência: agrupamento de todos os estudos identificados. Agrupamento de todos os estudos, exceto Belter e colaboradores (2018) (102).

Validade interna e adequação

Em um grupo de foco (grupo de foco, 7 de maio de 2020 – Roche internacional), três especialistas externos foram consultados para fornecer uma estimativa da proporção de pacientes com AME tipo 2 que sobreviveriam com os melhores cuidados de suporte nos anos 15, 30 e 50. A **Tabela 12** fornece uma comparação entre as estimativas informadas pelos especialistas e as estimativas de Kaplan-Meier incluindo e excluindo o estudo de Belter e colaboradores (2018) (102). Com base nesta comparação, foi decidido que o cenário de combinação excluindo o estudo de Belter e colaboradores (2018) (102) forneceu a melhor estimativa de história natural para AME.

Tabela 12 - Comparação das probabilidades de sobrevivência em AME tipo 2 informadas por especialistas externos versus 2 cenários de agrupamento dos resultados dos estudos de história natural da doença

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%



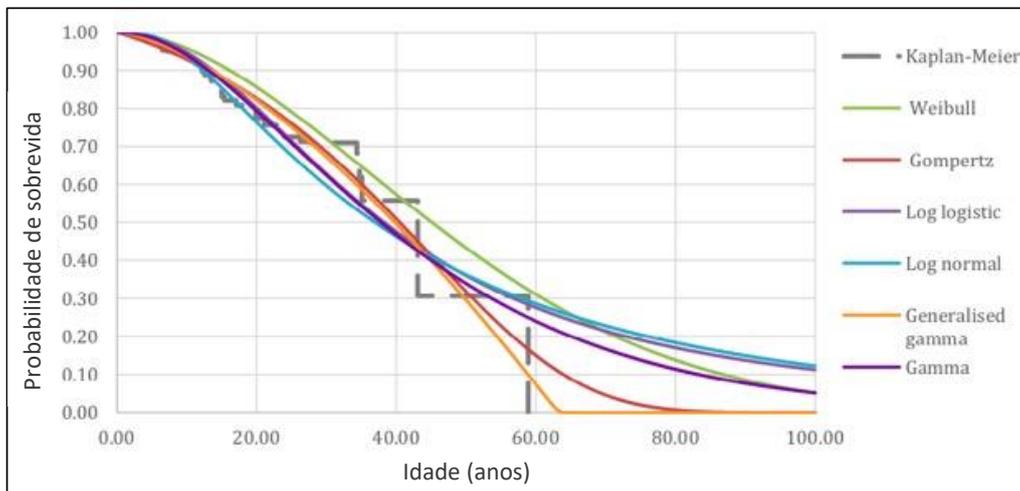
A **Tabela 13** fornece os resultados de adequação dos critérios de informação Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) para as funções usadas para modelar a sobrevida total na AME tipo 2. Todas as projeções de sobrevida foram embasadas na metanálise das curvas de sobrevida excluindo Belter e colaboradores (2018) (102). Dessa forma, o melhor ajuste geral seria obtido com uma distribuição gama generalizada, seguida pela distribuição de Gompertz.

Tabela 13 - Qualidade do ajustamento segundo os critérios de informação de Akaike e Bayesiano para as projeções de sobrevivência da história natural da AME tipo 2 (baseadas na metanálise dos estudos de história natural excluindo belter 2018).

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)

A **Figura 29** mostra que as distribuições gama generalizada e Gompertz são as únicas distribuições que resultam em extrapolações razoáveis, enquanto todas as demais preveem a sobrevida de pacientes para além de 100 anos. A distribuição de Gompertz foi selecionada para o caso-base pois apresenta uma transição mais suave em sua cauda em direção a zero.

Figura 29 - Comparação das curvas de sobrevivência obtidas por extrapolação paramétrica para a história natural da AME tipo 2



Sobrevida dos pacientes com AME tipo 3

A experiência clínica (grupo de foco, 7 de maio de 2020 – Roche internacional) e os estudos publicados sugerem que os pacientes com AME tipo 3 atinjam uma expectativa de vida normal.

A tabela nacional de expectativa de vida para o Brasil calculada pelo IBGE para o ano 2018 foi utilizada para informar a sobrevida de pacientes com AME tipo 3 (107).



Incorporação de efeitos relativos no modelo para estimar o efeito do tratamento com nusinersena em relação a risdiplam

A metanálise de comparações indiretas apresenta os resultados da resposta RULM no prazo de 12 meses. Para a incorporação no modelo, estes tiveram que ser ajustados para a duração do ciclo de 1 mês. As proporções em 12 meses para risdiplam, placebo, nusinersena e *sham* foram convertidas em probabilidades de 1 mês usando a seguinte fórmula:

$$P_{1m} = 1 - EXP\left(\frac{LN(1 - P_{12m})}{12}\right)$$

A seguir, utilizando-se as probabilidades mensais, foi calculada a razão de risco (RR) para nusinersena *versus* risdiplam, conforme a seguinte fórmula:

$$RR_{1m} (Nusi vs Risdi) = \frac{\frac{P_{1m} (Nusi)}{P_{1m} (Sham)}}{\frac{P_{1m} (Risdi)}{P_{1m} (Plcb)}}$$

A razão de riscos assim obtida foi de 0,66, que foi então aplicada às probabilidades de transição de risdiplam para estimar as probabilidades de transição de nusinersena. Os valores utilizados no cálculo da razão de riscos são apresentados na **Tabela 14**. Um resumo dos parâmetros determinantes de efetividade é apresentado na **Tabela 15**.



Tabela 14– Valores utilizados no cálculo da razão de riscos (amostra ajustada por pareamento)

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

Tabela 15 - Parâmetros determinantes da efetividade conforme utilizados no caso-base

Parâmetro	Caso-base	Referências	Comentário
Sobrevida total para AME tipo 2 em tratamento de suporte	Curva de sobrevida total projetada por distribuição Gompertz a partir de estudos publicados sobre a história natural da AME tipo 2	(26, 64, 103-106)	Houve uma convergência entre as curvas projetadas a partir de dados da literatura e a avaliação de especialistas para a sobrevida esperada em pacientes com AME tipo 2.
Sobrevida total para AME tipo 3 em tratamento de suporte	Definida como igual à da população brasileira em geral.	IBGE (107)	Pressuposto conservador com embasamento na literatura e experiência clínica
Risdiplam: sobrevida total para AME tipos 2 e 3	AME tipo 2: definida como igual à história natural da doença sob tratamento de suporte AME tipo 3: definida como igual à sobrevida da população brasileira em	SUNFISH, IBGE (2018) (85, 89, 107)	Pressuposto conservador. O modelo considera equivalência entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte em termos de impacto na sobrevida.



geral (IBGE 2018)			
Tratamento de suporte: Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor (OR risdiplam vs suporte)	Modelo multi-estado de tempo contínuo ajustado a partir de informações do grupo placebo do estudo SUNFISH parte 2.	SUNFISH – Parte 2 (85, 89)	Ver Tabela 12
Risdiplam: Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor	Modelo multi-estado de tempo contínuo ajustado a partir de informações do grupo risdiplam do estudo SUNFISH parte 2	SUNFISH – Parte 2 (85, 89)	Ver Tabela 11
Nusinersena: Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor	Razão de riscos entre as probabilidades mensais de nusinersena ser superior a <i>sham control</i> e de risdiplam ser superior a placebo, calculada em 0,66	CHERISH, SUNFISH (73, 85, 89).	Probabilidades de risdiplam apresentadas na tabela 12 multiplicadas por 0,66.

Eventos adversos e abandono de tratamento

No subgrupo de pacientes do estudo SUNFISH selecionado por comparabilidade aos critérios de inclusão do estudo CHERISH (idade ≤ 9 anos, pontuação HFMSE de linha de base ≥ 10 , sem escoliose grave), a proporção de pacientes que relataram ter qualquer EA grave foi maior no braço do placebo em comparação ao nusinersena; semelhante ao que foi observado no CHERISH. As informações disponíveis dos estudos SUNFISH e CHERISH indicam frequências comparáveis de quaisquer eventos adversos graves de risdiplam ou de nusinersena. Dessa forma, custos ou desutilidades relacionadas a eventos adversos não foram incluídos no modelo.

Suporte ventilatório permanente

Embora não exista um estado de saúde específico para pacientes em suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP), o modelo de custo-utilidade considera os custos associados a essa situação clínica (108). Na série de casos de Mendonça e colaboradores, foi observada uma frequência de 10% (3 em 30) de SVIP entre pacientes portadores de



AME dos tipos 2 ou 3 (para ambas as populações em conjunto). Além disso, foi atribuído um desconto na utilidade de -0,0426 para a proporção de pacientes em suporte ventilatório.

Estimativas de Utilidades

Os valores de utilidade foram calculados a partir de dados HINE-2 do estudo NatHis-SMA. NatHis-SMA é um estudo prospectivo da história natural de pacientes com AME tipos 2 e 3 realizado na Europa. Os valores de utilidades usados no modelo são apresentados na **Tabela 16**.

Tabela 16 - Parâmetros de utilidades atribuídos aos estados de desenvolvimento motor no modelo de custo-utilidade

<i>Estado</i>	<i>Utilidade no caso-base</i>
<i>Não senta</i>	<i>0,4877</i>
<i>Senta com apoio</i>	<i>0,5358</i>
<i>Senta sem apoio</i>	<i>0,5358</i>
<i>Fica em pé</i>	<i>0,5646</i>
<i>Caminha</i>	<i>0,8373</i>

8.6 Estimativa de custos

Foram considerados custos médicos diretos sob a perspectiva dos centros especializados em tratamento da AME no SUS. As estimativas de custos foram obtidas a partir de dados dos anos 2018 e 2019, que consideramos ainda representarem valores aplicáveis ao ano de 2021. Assim, não houve ajuste para inflação pois foi assumida estabilidade dos valores reembolsados pelo SUS entre 2018 e o momento presente (valores expressos em reais do ano 2021).



Estudo de microcusteio para custos ambulatoriais e hospitalares de pacientes em tratamento de suporte

Os custos relacionados aos diferentes estados de capacidades motoras para pacientes em tratamento de suporte foram obtidos por meio de um estudo de microcusteio específico que foi realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no âmbito do projeto de pesquisa “Criação do Centro de Referência (CR) Estadual para Avaliação, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (CR AME) no Hospital de Clínicas de Porto Alegre” (CAAE: 280806720.7.0000.5327). 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). O cálculo das estimativas de custos envolveu as seguintes etapas: (1) mapeamento do fluxo de cuidado com as atividades principais as quais o paciente é submetido; (2) identificação de todos os recursos e departamentos que são consumidos pelo paciente; (3) estimativa do gasto total de cada recurso identificado no fluxo de cuidado; (4) estimativa da capacidade horária de cada recursos ou departamento e cálculo da taxa de custo unitário (TCU); (5) análise do tempo utilizado de cada recurso pelo paciente e estruturação das equações de tempo e custos; (6) cálculo do custo por paciente; e (7) análises estatísticas (cálculo de média, mediana e amplitude dos custos por paciente, por tipo de AME) (109).

Associação entre estados motores do modelo e fenótipos da AME para fim de atribuição de custos

Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach e colaboradores (2016) (16). A **Tabela 18** apresenta a atribuição dos custos obtidos por estudo de microcusteio aos estados de saúde do modelo (39).

Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo permanente

O custo do suporte ventilatório invasivo domiciliar foi obtido a partir do relatório de recomendação da CONITEC de novembro de 2018, referente à portaria número 68 de 23 de novembro de 2018 (108). Esse relatório contém estudo de avaliação econômica voltado para estados de saúde que podem necessitar de SVIP, inclusive a AME. No presente



modelo, foram considerados os custos com locação do aparelho para SVIP (R\$ 3.176,00 / mês) (108). Os custos relacionados ao SVIP são apresentados na **Tabela 17**.

Contabilização dos custos com suporte ventilatório invasivo no modelo

O estudo publicado por Mendonça e colaboradores (2020) relatou uma frequência de 10% para a utilização de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) entre pacientes portadores de AME tipos 2 ou 3 (33). Para fins de inclusão no modelo de custo-utilidade, foi atribuído 10% do custo mensal médio esperado para SVIP para cada um dos estados de saúde de pacientes vivos (33). Trata-se de um artifício matemático que, embora resulte em boa aproximação dos custos reais para o conjunto dos pacientes, não guarda relação com a expectativa relacionada à clínica da doença, onde se espera encontrar uma maior proporção de pacientes requerendo SVIP entre os casos de AME tipo 2 com doença mais agravada.

Custo dos Medicamentos Modificadores de Doença

Adicionalmente aos custos relacionados ao tratamento de suporte que foram capturados no estudo de microcusteio e que estão associados a cada estado de desenvolvimento motor, pacientes tratados com risdiplam ou nusinersena incorrem nos custos dos medicamentos. A **Tabela 18** apresenta o custo com os medicamentos modificadores de doença conforme utilizados no modelo.



Tabela 17 - Parâmetros de custo aplicados a cada estado de saúde no caso-base do estudo de custo-utilidade de risdiplam para AME tipos 2 e 3

Estados de saúde	Não senta - Comparável a <u>AME tipo 1</u> para custeio* - inclui custos de pacientes em suporte ventilatório**			Senta sem apoio - Comparável a <u>AME tipo 2</u> para custeio * - inclui custos de pacientes em suporte ventilatório **			Senta com apoio - Comparável a <u>AME tipo 2</u> para custeio *			Fica em pé - Comparável a <u>AME tipo 3</u> para custeio *			Caminha - Comparável a <u>AME tipo 4</u> para custeio *		
	Valor principal	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor principal	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor principal	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor principal	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor principal	Min (-25%)	Max (+25%)
Hospitalização**	R\$704	R\$528	R\$881	R\$279	R\$208	R\$348	R\$279	R\$208	R\$348	R\$46	R\$34	R\$57	R\$0	R\$0	R\$0
Ambulatório***	R\$147	R\$110	R\$183	R\$114	R\$85	R\$142	R\$114	R\$85	R\$142	R\$78	R\$58	R\$97	R\$102	R\$76	R\$127
Suporte ventilatório****	R\$326	R\$245	R\$408	R\$326	R\$245	R\$408	R\$326	R\$245	R\$408	R\$326	R\$245	R\$408	R\$326	R\$245	R\$408

* A atribuição dos custos de diferentes fenótipos de AME aos estados de saúde do modelo foi baseada na classificação proposta no artigo de Butchbach e colaboradores. (2016) (16)

** Unicamente para finalidade de cálculo, os custos relativos aos pacientes em suporte ventilatório domiciliar foram atribuídos a 77% dos pacientes nos estados “não senta” e “sento com apoio”, o que corresponde ao valor observado de 10% do total de pacientes com a AME tipos 2 ou 3 em suporte ventilatório invasivo conforme a coorte brasileira relatada por Mendonça e colaboradores (100).

*** Estudo de microcusteio realizado em centro para o tratamento da AME no Brasil. Valor mediano. (39)

**** Relatório CONITEC “Ventilação mecânica invasiva domiciliar” (2018) (108)

Dose e custo aplicado para risdiplam no modelo de custo-utilidade de AME tipos 2 e 3

Tabela 18 - Dose e custo aplicado para risdiplam no modelo de custo-utilidade de AME tipos 2 e 3

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 intratecal	R\$ 159.000,00* + R\$ 3.175,00**

*Valor utilizado para submissão Conitec e incorporação em 2019 (87)

** Custo médio por procedimento de administração intratecal de nusinersena em pacientes com AME tipos 2 ou 3 em centro de referência do SUS conforme estudo de microcusteio específico (109)

§ Assumindo isonomia de tratamento tributário com nusinersena.

Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para identificação dos parâmetros mais influentes do modelo na estimativa da RCUI entre risdiplam e nusinersena. Os resultados das análises determinísticas univariadas são apresentados em um diagrama de tornado. Adicionalmente, uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações (simulação de Monte Carlo de segunda ordem) foi realizada com variação simultânea de 34 parâmetros de acordo com seus intervalos de confiança de 95% estimados ou variações arbitradas em $\pm 25\%$ dos valores do caso base, conforme disponibilidade de informações. A **Tabela 19** apresenta os parâmetros incluídos nas análises de sensibilidade com os respectivos limites inferiores e superiores considerados.



Tabela 19 - Variação aplicada a 34 parâmetros para as análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas. Os custos e probabilidades de transição foram variados em $\pm 25\%$ e os demais parâmetros foram variados nos limites inferior e superior dos respectivos intervalos de confiança de 95%

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.

O resumo das principais características dos métodos utilizados na presente avaliação econômica é apresentado no **Quadro 11**.



Quadro 11 - Características dos métodos do estudo de avaliação econômica.

Parâmetro	Caso-base	Referências
Tipo de estudo	Análise de custo-utilidade	(98)
Perspectiva	SUS, centros de referência em AME	(98)
Características da população-alvo na linha de base	Pacientes portadores de AME tipos 2 ou 3. Idade média 4 anos 50% sexo feminino Peso médio 15,9 kg	(85, 89, 100)
Intervenção	risdiplam	
Comparadores	nusinersena, Tratamento de suporte	
Taxa de desconto para custos e para efetividade	5%	(98)
Horizonte temporal	Por toda a vida (85 anos)	Sobrevida para AME tipo 2 projetada a partir de estudos de história natural. Sobrevida para AME tipo 3 assumida como idêntica a população em geral (107)
Duração do tratamento, risdiplam	Por toda a vida (85 anos)	Hipotético
Desfechos de saúde	- Probabilidades de transição entre marcos de desenvolvimento motor - Sobrevida total	Probabilidades de transição para risdiplam e tratamento de suporte obtidas a partir do estudo SUNFISH; probabilidades de transição para nusinersena obtidas a partir de comparação indireta a partir dos estudos SUNFISH e CHERISH (Razão de risco = 0,66) vide Tabela 15
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados para a qualidade	Utilidades obtidas a partir do estudo NatHis-SMA (24)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS	Estudo de microcusteio realizado em centro para o tratamento da AME no Brasil (109) Relatório CONITEC Ventilação



mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica – 2018 (108)		
Unidade monetária utilizada	Reais do ano 2021 (valores praticados no SUS em anos anteriores não foram ajustados pela inflação se ainda estiverem em vigência)	NSA
Método de modelagem	Modelo de Markov, tipo coorte simulada	NSA
Pressupostos do modelo	Possibilidade de progredir e regredir entre marcos motores Ausência de diferença de sobrevida entre risdiplam e tratamento de suporte	NSA
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análises de sensibilidade determinísticas e probabilística	NSA

Análise de dados

Foi estimada a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) de acordo com os parâmetros do caso-base. O cálculo é realizado a partir da razão entre as diferenças de custo e diferenças de efetividade para cada par de alternativas comparadas. A fórmula utilizada é apresentada a seguir:

$$RCUI = (C1 - C2) / (U1 - U2)$$

Sendo:

C1 = custo de risdiplam

C2 = custo do comparador (tratamento de suporte ou nusinersena)

U1 = utilidades (anos de vida ajustados para a qualidade e preferência) acumuladas, em média, para um paciente tratado com risdiplam no horizonte de tempo do modelo

U2 = utilidades (anos de vida ajustados para a qualidade e preferência) acumuladas, em média, para um paciente tratado com o tratamento de suporte ou nusinersena no horizonte de tempo do modelo



O resultado foi expresso em reais brasileiros (R\$) por QALY (*quality adjusted life years* – anos de vida ajustados para a qualidade).

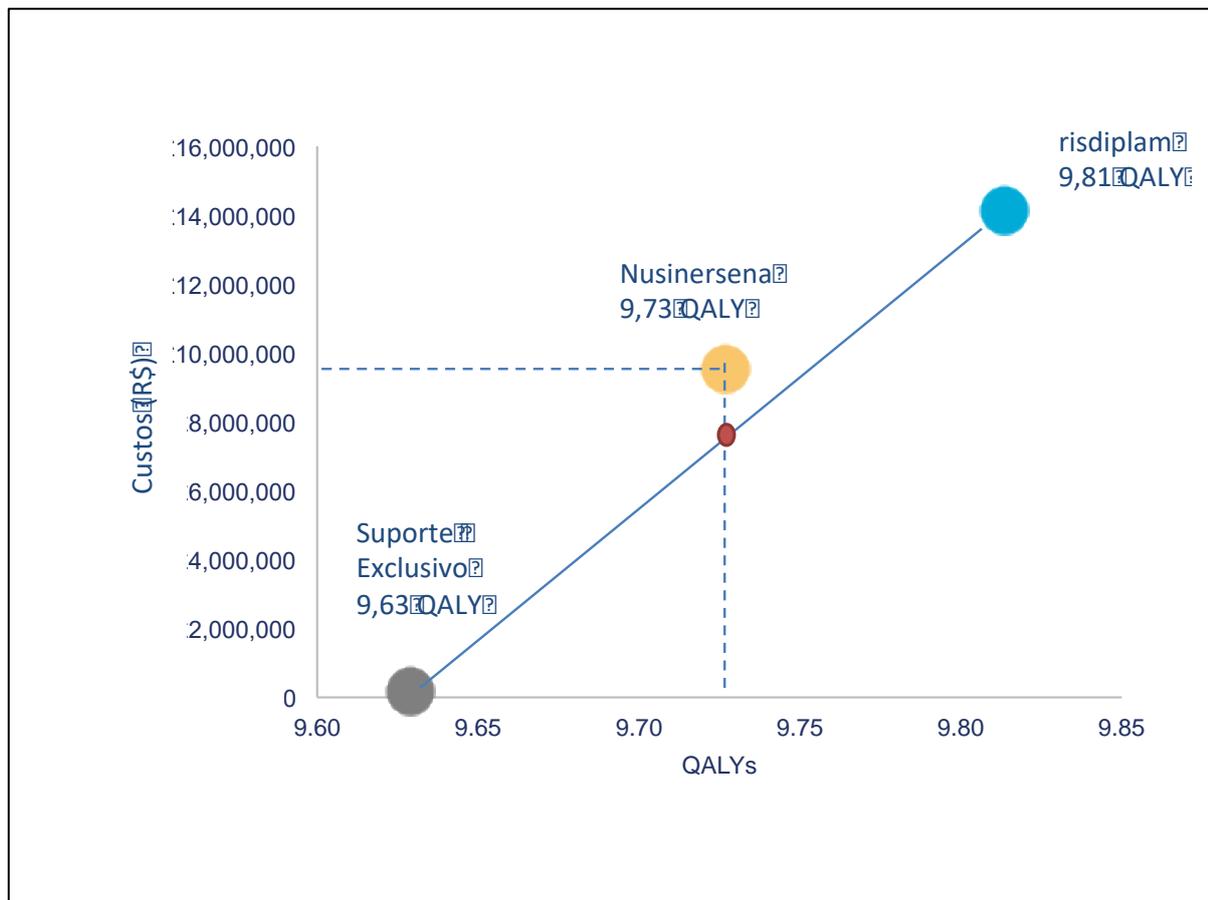
8.7 Resultados

Na análise do caso-base, considerando a população de AME tipo 2 e 3, a RCUI entre risdiplam e nusinersena foi menor do que a RCUI observada entre nusinersena e tratamento de suporte exclusivo, o que caracteriza uma situação de dominância estendida sobre nusinersena, conforme apresentado no **Quadro 12**. Isso indica que uma combinação de uso de risdiplam e tratamento de suporte na população-alvo seria capaz de obter a mesma quantidade de QALY do que a intervenção dominada, porém a um menor custo (**Figura 30**).

Quadro 12 - Razões de custo-utilidade incremental calculadas para o caso-base (horizonte temporal de 85 anos, desconto de 5% para custos e efetividade)

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	9.551.218	9.383.125	9,73	0,10	96.352.206,05	nusinersena sofre dominância estendida por risdiplam e tratamento de suporte (redução da RCUI em relação à RCUI anterior)
risdiplam	14.145.685	4.594.466,42	9,81	0,086	53.004.369,16	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	14.145.685	13.977.591,12	9,81	0,1841	75.938.549,34	RCUI entre risdiplam e tratamento de suporte

Figura 30 – Plano de custo-utilidade para o caso-base. Uma combinação de uso de risdiplam e tratamento de suporte exclusivo (círculo vermelho) seria capaz de obter os mesmos QALY de nusinersena a um menor custo (dominância estendida)



O RCUI do risdiplam em comparação ao nusinersena foi de R\$ 53.004.369,16, sendo que o nusinersena sofre dominância estendida pelo risdiplam. Considerando apenas as tecnologias não dominadas, o RCUI do risdiplam em comparação a tratamento suporte é de R\$ 75.938.549,34. É interessante pontuar que o RCUI do nusinersena em comparação a tratamento suporte foi de R\$ 96.352.206,05, sendo um valor maior do que o RCUI do risdiplam com tratamento suporte como comparador.

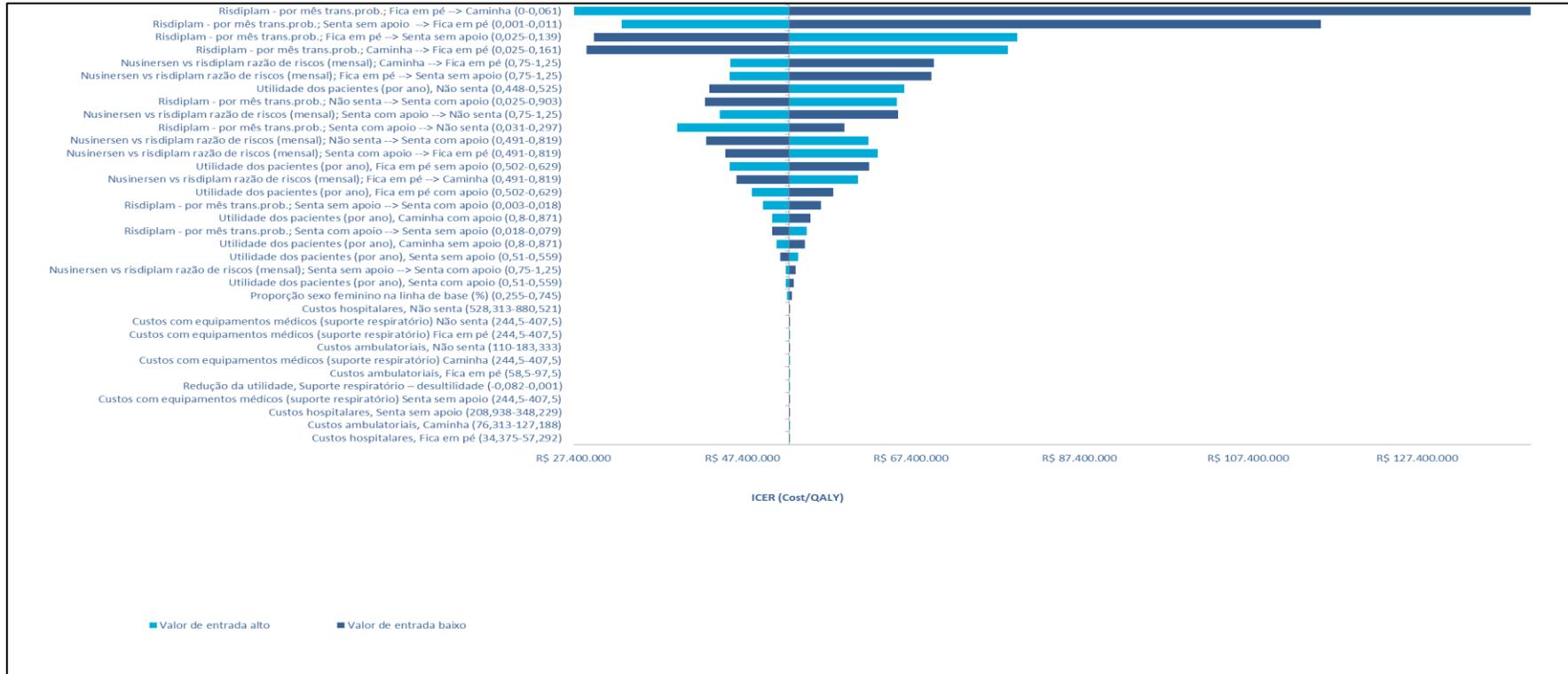
Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinísticas realizadas estão sumarizadas sob a forma de diagrama de tornado na **Figura 31**. Cada barra horizontal representa a análise de sensibilidade univariada para um parâmetro, e as barras são posicionadas em ordem

decrecente de amplitude. Quanto maior a amplitude da barra, maior a influência de um dado parâmetro individual no resultado do modelo de custo-efetividade, representado no eixo horizontal pela RCUI. De acordo com esse critério, os quatro parâmetros de maior incerteza e influência nos resultados são: (1) a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “caminha” no braço risdiplam; (2) a probabilidade mensal de transitar do estado “senta sem apoio” para “fica em pé” no braço risdiplam; (3) a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “senta sem apoio” no braço risdiplam; e (4) a probabilidade mensal de transitar do estado “caminha” para o estado “fica em pé” no braço risdiplam.



Figura 31 - Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas dos 34 parâmetros mais influentes no modelo de custo-utilidade

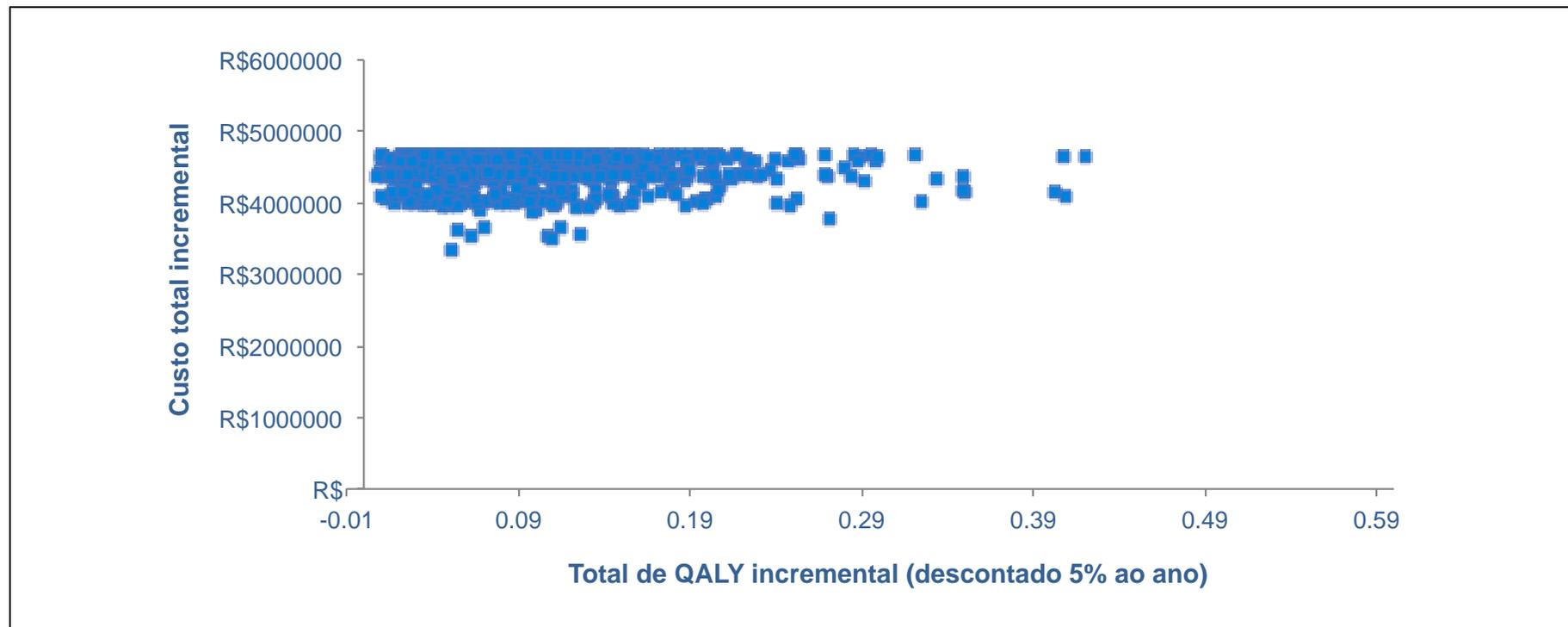




A análise de sensibilidade probabilística baseada na variação simultânea de 34 parâmetros do modelo em 1000 iterações está apresentada na **Figura 32**. Em 100% das simulações, risdiplam mostrou-se mais efetivo a um custo maior em relação à nusinersena. Na comparação com o tratamento de suporte, em 57,1% das simulações risdiplam esteve associado a maior efetividade a um maior custo, e em 42,9% dos casos, tratamento de suporte seria mais efetivo a um custo menor.



Figura 32 - Análise de sensibilidade probabilística



8.8 Conclusões

A AME tipos 2 e 3 está associada a uma relevante carga de morbidade e de custos, com impacto nas vidas dos pacientes e no sistema de saúde. O desenvolvimento motor das pacientes com AME dos tipos 2 ou 3 na ausência de tratamentos modificadores da doença resulta em graus variados de comprometimento da qualidade de vida.

A avaliação econômica de doenças raras como a AME é desafiadora. Isso acontece em razão de uma escassez de estudos de elevada qualidade, e mesmo estudos bem delineados como o SUNFISH e o CHERISH apresentam limitações de amostragem que dificultam a demonstração do tamanho de efeito para alguns desfechos relevantes. Além disso, há também limitações relacionadas ao tempo de seguimento, sendo desafiadora a projeção das consequências de longo prazo de intervenções terapêuticas para esse tipo de doença.

Entre os pontos fortes da presente avaliação econômica encontra-se a utilização de informações de elevada validade interna e externa para realidade brasileira, como por exemplo: (1) a realização de estudo primário de microcusteio em um centro especializado no atendimento da atrofia muscular espinhal no Brasil; (2) a realização de estudo com *linkage* de bancos de dados do DATASUS para estimar, com maior precisão, o tamanho da população alvo diagnosticada (prevalência conhecida); e (3) a utilização da coorte de Mendonça e colaboradores para caracterizar, em um cenário de vida real referente a um centro especializado para o tratamento da AME no Brasil, os pacientes quanto ao tipo de AME e a outras características clínicas e demográficas.

O valor estimado para a RCUI de risdiplam sobre a nusinersena apresentou decréscimo em relação ao cálculo da RCUI de nusinersena versus tratamento de suporte exclusivo, o que caracteriza uma situação de dominância estendida de risdiplam sobre a nusinersena. Isso significa que um cenário de incorporação de risdiplam e tratamento de suporte para AME tipos 2 ou 3 provavelmente resultará em menor necessidade de investimento financeiro para se obter a mesma quantidade de QALY que seria obtida pelo uso de nusinersena exclusivamente.

Os parâmetros de maior incerteza no modelo foram as probabilidades de transição relacionadas aos estados de desenvolvimento motor “fica em pé” e “caminha”, os quais tendem a apresentar maior escassez de pacientes em razão de serem estados de motricidade mais avançada e para os quais a obtenção de medidas de tamanho de efeito mais precisas torna-se mais difícil, considerando tratar-se de doença rara. Para maior esclarecimento das incertezas quanto ao tamanho de efeito e efetividade comparativa dos medicamentos modificadores de doença para a AME tipos 2 ou 3 será necessária experiência de uso de longo prazo, que pode ser obtida pela disponibilização desses agentes aos pacientes do SUS.

Em suma, a integração do conjunto das melhores evidências disponíveis em um modelo para análise de decisão que comparou a intervenção que já obtiveram decisão favorável para incorporação ao SUS dá suporte a incorporação de mais esse agente para o tratamento de pessoas com AME tipos 2 ou 3 no SUS. Adicionalmente, fatores como a administração por via oral e a potencial economia de recursos para pacientes mais jovens (menos pesados) e com formas mais graves de doença (tipo 2) podem ser considerados na tomada de decisão.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Um estudo de impacto orçamentário (AIO) foi realizado com o objetivo de estimar o efeito da incorporação de risdiplam no SUS para o tratamento de pacientes com AME tipo 2 e 3a. A seleção deste subgrupo de pacientes com AME tipo 3a se deve à priorização proposta pelo demandante considerando dois fatores, necessidade médica não atendida da população de AME tipo 3, sendo os pacientes com tipo 3a de acometimento mais grave, e o foco na otimização dos recursos restringindo o impacto orçamentário para o SUS. Apesar de toda evidência de risdiplam considerar a população de tipos 2 e a 3 de forma mais ampla, foi apresentado o Relatório de Estudo Clínico Completo (CSR) a fim de permitir a visualização da abertura deste dado.

9.1 Métodos

Os estudos seguiram as recomendações brasileiras e internacionais para estudos de impacto orçamentário (110) e consistiram em comparações entre um cenário de referência, representativo das opções terapêuticas atualmente disponibilizadas no SUS, com cenários alternativos contemplando a incorporação de risdiplam.

9.1.1 Modelo analítico

Os estudos de impacto orçamentário foram desenvolvidos em planilhas eletrônicas dinâmicas, considerando a evolução esperada para o tamanho das populações-alvo e dos custos associados aos seus tratamentos ao longo de 5 anos. As análises foram baseadas na comparação entre cenários.

Na análise do caso-base da AIO para AME tipo 2, o cenário de referência (cenário 1) foi representativo da continuidade da incorporação de nusinersena ao SUS, sendo comparado a um cenário alternativo (cenário 2) que representa a incorporação gradual de risdiplam e divisão igualitária da participação de mercado com nusinersena. Essa análise considerou uma curva de incorporação tanto para casos novos quanto para casos antigos, iniciando em 40% no ano de 2022, com evolução linear até 90% no ano 2026. No cenário 1, isso corresponde a uma evolução de 40 a 90% de pacientes usando nusinersena ao

longo dos 5 anos, e, no cenário 2, a uma evolução de 20 a 45% de pacientes em uso de cada um dos medicamentos considerados, risdiplam e nusinersena.

Na análise do caso-base da AIO para AME tipo 3a, o cenário de referência (cenário 1) foi representativo do tratamento dessa população-alvo com a terapêutica de suporte exclusivo atualmente oferecida pelo SUS, sendo comparado a um cenário alternativo (cenário 2) que representativo da incorporação de risdiplam. Essa análise considerou uma curva de incorporação da prevalência tratada com risdiplam no cenário 2, tanto para casos novos quanto para casos prévios, iniciando em 40% no ano de 2022, com evolução linear até 90% no ano 2026.

A fim de levar em consideração as diferentes doses de risdiplam que os pacientes requerem desde o início do tratamento e durante os cinco anos de horizonte temporal dos estudos de impacto orçamentário, foi estimada a progressão esperada para o peso médio dos pacientes por ano e o tamanho da população-alvo com indicação de tratamento durante esse período. Para cada AIO, a população-alvo foi dividida em três categorias: (1) casos incidentes, (2) prevalência prévia e (3) prevalência nova. Foi estimada a evolução esperada para o número de sobreviventes livres de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) em cada uma dessas categorias. As análises de caso-base consideram somente custos dos medicamentos e custos de administração. Os métodos utilizados para estimar os parâmetros das AIO serão apresentados em maior detalhe a seguir.

9.1.2 Perspectiva, horizonte temporal e comparadores

A perspectiva do SUS foi adotada nos presentes estudos de impacto orçamentário. Para as análises principais, o horizonte de tempo foi de cinco anos (2022 até 2026).

Os comparadores incluídos para compor os diferentes cenários foram os seguintes:

- AIO para população com AME tipo 2: risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte exclusivo;
- AIO para população com AME tipo 3a: risdiplam e tratamento de suporte exclusivo.

9.1.3 Caracterização dos cenários em comparação e cotas de mercado (market share)

Tanto na AIO de AME tipo 2 quanto na AIO de AME tipo 3a, quatro cenários foram elaborados, sendo dois deles para análise de caso-base (cenário 2 vs cenário 1), com o

objetivo de representar uma situação provável para a incorporação gradual do medicamento, e outros dois destinados à análise de sensibilidade do caso extremo de incorporação plena e imediata dos medicamentos, sem curva de incorporação (cenário 4 vs cenário 3).

Os cenários são descritos de acordo com a evolução esperada para a quantidade de pacientes das categorias casos incidentes, prevalência prévia e prevalência nova. Resumos dos cenários em comparação para AME tipo 2 e para AME tipo 3a são apresentados, respectivamente, nas **Tabela 20** e **Tabela 21**.

9.1.3.1 Caracterização dos cenários utilizados na AIO de AME tipo 2

O **cenário 1** teve por objetivo representar a efetiva incorporação de nusinersena no SUS. Nesse cenário, considerou-se uma progressão linear gradual de 40 até 90% da incorporação de nusinersena, ao longo de 5 anos, para os casos incidentes, para a prevalência nova e para a prevalência prévia (casos acumulados em fila anteriormente ao ano 1). Entre esses casos, aqueles que ainda não estivessem recebendo tratamento com nusinersena estariam recebendo tratamento de suporte exclusivo em uma proporção complementar decrescente de 60 até 10% ao longo de cinco anos.

O **cenário 2** considerou uma incorporação gradual de risdiplam de 20% até 45% das subpopulações de casos incidentes, de casos de prevalência nova, e de casos de prevalência prévia ao longo do horizonte temporal. 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 2, considerando início do tratamento ao diagnóstico, com idade de 11 meses e peso inicial de 6,45 kg (24, 100). Esse cenário considerou as mesmas proporções de 20 a 45% para a utilização de nusinersena para casos incidentes, para a prevalência nova e para a prevalência prévia. Nesse cenário, aqueles pacientes que ainda não estivessem recebendo tratamento com risdiplam ou nusinersena estariam recebendo tratamento de suporte exclusivo em uma proporção complementar decrescente de 60 até 10% ao longo de cinco anos.

O **cenário 3** consistiu em um cenário hipotético que assumiu, sem considerar curva de incorporação, utilização de nusinersena para 100% dos casos incidentes, dos casos de

prevalência nova e dos casos de prevalência prévia. Esse cenário foi utilizado para análise de caso extremo em comparação ao cenário 4.

Por fim, o **cenário 4** correspondeu a um cenário hipotético que assumiu, sem considerar curva de incorporação, a utilização de risdiplam para 100% dos casos incidentes, dos casos de prevalência nova e dos casos de prevalência prévia. Foi realizado ajuste de dose, mês a mês, para o peso médio esperado para pacientes com AME tipo 2, durante um horizonte de cinco anos. Esse cenário foi utilizado para análise de caso extremo em comparação ao cenário 3.

9.1.3.2 Caracterização dos cenários utilizados na AIO de AME tipo 3a

O **cenário 1** teve por objetivo representar a continuidade da presente situação, na qual os pacientes portadores de AME tipo 3a recebem unicamente a cobertura para o tratamento de suporte exclusivo pelos SUS. Esse tratamento de suporte compreende custos hospitalares, custos ambulatoriais, custos com exames complementares e, eventualmente, custo com suporte ventilatório. O consumo desses recursos e os custos associados foram obtidos a partir do modelo de Markov utilizado na avaliação econômica de AME tipos 2 ou 3, sendo utilizadas as proporções de consumos de recursos observadas ao mês 6 de cada um dos primeiros 5 anos daquele modelo.

O **cenário 2** considerou uma incorporação gradual de risdiplam ao longo de 5 anos, com uma progressão linear gradual de 40 até 90% da incorporação do medicamento para os casos incidentes, para a prevalência nova e para a prevalência prévia (casos acumulados em fila anteriormente ao ano 1). Entre esses casos, 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. 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 3a, considerando início do tratamento com idade de 2 anos e peso inicial de 9,77 kg (24, 100).

O **cenário 3** é idêntico ao cenário 1 e foi mantido unicamente pela forma como a planilha de impacto orçamentário foi estruturada, para aumentar a transparência e para facilitar cálculos de análises de sensibilidade.

Por fim, o **cenário 4** correspondeu a um cenário hipotético que assumiu, sem considerar curva de incorporação, a utilização de risdiplam para 100% dos casos incidentes, dos casos de prevalência nova e dos casos de prevalência prévia. Foi realizado ajuste de dose, mês a mês, para o peso médio esperado para pacientes com AME tipo 3a, durante um horizonte de cinco anos. Esse cenário foi utilizado para análise de caso extremo em comparação ao cenário 3.

Tabela 20 – Cenários para as distribuições das cotas de utilização e curvas de incorporação de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 2 no SUS. Os cenários 1 e 2 compõe o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade.

Cenário 1 - Curva de incorporação de nusinersena	risdiplam	nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência nova	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência prévia	0%	40-90%*	60-10%**
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não considerado no caso-base	Não se aplica
Cenário 2 - Curva de incorporação de 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	20-45%***	20-45%***	60%-10%**
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não considerado no caso-base	Não se aplica
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	Não considerado nessa análise	Não considerado nessa análise	Não se aplica
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	Não considerado nessa análise	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%.

*** Representa a seguinte evolução linear da incorporação ao longo de 5 anos: 2022, 20%; 2023, 26,3%; 2024, 32,5%; 2025, 38,8%; 2026, 45%.

Tabela 21- Cenários para as distribuições das cotas de utilização e curvas de incorporação de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 3a no SUS. Os cenários 1 e 2 compõem o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade.

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%.

9.1.4 População alvo

A população alvo das AIO de AME tipo 2 e de tipo 3a foi composta por pacientes com idade atual acima de 6 meses até 25 anos, sendo composta por casos incidentes, casos de prevalência nova e casos de prevalência prévia, conforme será explicado a seguir.

9.1.4.1 População alvo com AME tipo 2

Incidência de AME tipo 2

Trata-se dos novos casos de AME tipo 2 que são diagnosticados a cada ano, com uma idade média de 11 meses e peso médio de 6,45kg (100, 111). A quantidade de casos incidentes ao ano 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 (2, 66, 107). O valor mediano do número de casos derivados desses extremos de estimativas corresponderia a uma incidência de AME entre 375 a 360 em cinco anos, com tendência de decréscimo. A proporção esperada de casos de AME tipo 2 entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 29%, o que resulta numa estimativa de 109 a 105 casos de AME tipo 2 incidentes no Brasil entre os anos de 2022 a 2026, com uma incidência média esperada total para cada ano de 107 casos novos ao ano (5).

Por fim, aplicando-se informação obtida a partir do estudo de Mendonça e colaboradores, considerou-se que 82% dos casos incidentes de AME tipo 2 estariam livres de SVIP, o que corresponde a uma média de 88 casos ao ano livres de SVIP (100). A **Tabela 22** apresenta as estimativas utilizadas para cálculo da incidência.

Tabela 22 - Estimativas para a incidência de AME tipo 2 no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.

Ano	Nascidos Vivos – projeção IBGE	Casos incidentes AME, mediana das estimativas de 1/6000 a 1/11000	Proporção atribuída à AME tipo 2 = 29%	Proporção AME tipo 2 livre de SVIP (100)*
2022	2.913.075	375	109	89
2023	2.885.232	372	108	89
2024	2.856.020	368	107	88
2025	2.827.666	364	106	87
2026	2.798.020	360	105	86

SVIP, suporte ventilatório invasivo permanente

* Média de 88

Prevalência prévia de AME tipo 2

Trata-se da quantidade de casos previamente existentes ao período de análise do presente estudo de impacto orçamentário. Para a presente análise de impacto orçamentários, foi assumido que esses pacientes teriam peso acima de 20 kg, o que resulta na consideração da maior faixa de dose de risdiplam para esses pacientes (dose fixa diária de 5 mg/dia).

Os casos prevalentes de AME tipo 2 foram estimados a partir de um estudo do tipo *linkage* de bancos de dados do DATASUS que foi capaz de identificar, por meio de cruzamentos de dados como códigos CID e códigos de pedidos de reembolso de procedimentos e medicamentos, pacientes portadores de AME ativos no sistema de saúde no período de outubro de 2019 a setembro de 2020. Esse estudo foi capaz de estimar a idade ao diagnóstico 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* de pacientes com AME tipo 2. Além disso, 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 2 com idade atual estimada em até 25 anos. Isso resultou em 266 casos prevalentes de AME tipo 2 no SUS na faixa etária de interesse, dos quais 218 (82%) estariam fora de suporte ventilatório invasivo permanente (100). A **Tabela 23** foi extraída do referido estudo de *linkage* e apresenta as proporções estimadas de pacientes por tipo de AME e idade atual aproximada (112).

Tabela 23– Número de pacientes com AME tratados pelo SUS de acordo com o primeiro pedido de reembolso de procedimento relacionado à AME, apresentados conforme idade atual aproximada (dados de outubro de 2019 a setembro de 2020).

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

Prevalência nova e evolução do tamanho da população-alvo com AME tipo 2

Os casos incidentes e livres de ventilação de um ano originam os casos de prevalência nova do ano subsequente, com atualização da proporção de sobreviventes livres de SVIP e do custo total médio anual ajustado por peso corporal a cada ano. A **Tabela 24** apresenta as estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário.

Tabela 24 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário de AME tipo 2

	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 prévia 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.

9.1.4.2 População alvo com AME tipo 3a

Incidência de AME tipo 3a

Trata-se dos novos casos de AME tipo 3a que são diagnosticados a cada ano, com uma idade de 2 anos e peso médio de 9,77 kg (100, 111). A quantidade de casos incidentes ao ano 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 (2, 66, 111). O valor mediano do número de casos derivados desses extremos de estimativas corresponderia a uma incidência de AME entre 375 a 360 em cinco anos, com tendência de decréscimo. A proporção esperada de casos de AME tipo 3 entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 13%, o que resulta numa estimativa de 49 a 47 casos de AME tipo 3 incidentes no Brasil entre os anos de 2022 a 2026, com uma incidência média esperada total para cada ano de 48 casos (5).

Por fim, aplicando-se informação obtida a partir do estudo de Mendonça e colaboradores, que indicou a proporção de pacientes AME tipo 3 livres de SVIP em 90%, foi estimada uma incidência fora de SVIP entre 44 até 42 casos no período analisado, valores correspondentes a uma incidência média esperada de AME tipo 3 fora de suporte ventilatório de 43 casos ao ano (100). Sobre esses casos, foi calculada a quantidade esperada de casos de AME tipo 3a a partir da proporção de 12% (entre os casos de AME tipo 3) que foi observada no estudo de *linkage* de dados do DATASUS, resultando em uma incidência média anual esperada de 5 casos de AME tipo 3a fora de SVIP (112). A **Tabela 25** apresenta as estimativas utilizadas para cálculo da incidência.

Tabela 25- Estimativas para a incidência de AME tipo 3a no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.

Ano	Nascidos Vivos – projeção IBGE	Casos incidentes AME, mediana das estimativas de 1/6000 a 1/11000 (2)	Proporção atribuída à AME tipo 3 = 13% (5)	Proporção AME tipo 3 livre de SVIP = 90% (100)*	Proporção AME tipo 3a livre de SVIP = 12%(100)*
2022	2.913.075	375	49	44	5
2023	2.885.232	372	48	43	5
2024	2.856.020	368	48	43	5
2025	2.827.666	364	47	43	5
2026	2.798.020	360	47	43	5

SVIP, suporte ventilatório invasivo permanente

Prevalência prévia de AME tipo 3a

A estimativa dos casos previamente existentes ao período de análise do estudo de impacto orçamentário de AME tipo 3a seguiu as mesmas premissas da estimativa utilizada para a análise de AME tipo 2, inclusive o pressuposto de que esses pacientes teriam peso acima de 20 kg, o que resultaria na consideração da maior faixa de dose de risdiplam (dose fixa diária de 5 mg/dia).

Os casos prevalentes de AME tipo 3a foram estimados a partir do mesmo estudo do tipo *linkage* de bancos de dados do DATASUS descrito anteriormente na seção referente à prevalência prévia de AME tipo 2 (**Tabela 25**)(112). A idade ao diagnóstico >18 meses até 36 meses foi utilizada como *proxy* para a caracterização de pacientes com AME tipo 3a. A partir disso, foram selecionados 215 pacientes com idade atual estimada em até 25 anos, dos quais 194 (90%) estariam fora de SVIP, sendo esse o valor considerado para a prevalência prévia de AME tipo 3a no modelo (100).

Prevalência nova e evolução do tamanho da população-alvo para AME tipo 3a

Como na análise para AME tipo 2, os casos de AME tipo 3a incidentes e livres de ventilação de um ano originam os casos de prevalência nova do ano subsequente, com atualização da proporção de sobreviventes livres de SVIP e do custo total médio anual ajustado por peso corporal a cada ano. A **Tabela 26** apresenta as estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário de AME tipo 3a.

Tabela 26 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário de AME tipo 3a

	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 prévia 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.

9.1.6 Estimativa de custos

Foram incluídos na análise de impacto orçamentário custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Foram consideradas duas categorias de custos: (1) custos dos medicamentos modificadores de doença e (2) custos relacionados ao tratamento de suporte. Os valores são expressos em reais do ano 2021 e não foram aplicados ajustes para inflação ou taxa de desconto.

Custos dos medicamentos modificadores de doença

O custo médio por paciente para o tratamento com risdiplam foi calculado para o caso-base incidente de AME tipo 2 de um paciente sendo diagnosticado aos 11 meses de idade, com peso inicial médio de 6,45 kg, e também para o caso-base incidente de AME tipo 3a, com idade inicial de 2 anos e peso de 9,75 kg (dose inicial de 0,2mg/kg/dia).

Considerando o ajuste da dose de risdiplam por peso ao longo do tempo, o peso médio dos pacientes incidentes nos modelos foi recalculado mês a mês em um horizonte de 5 anos. A partir do preço proposto de R\$ 25.370,00 por frasco contendo 60 mg de risdiplam (considerando isonomia de desoneração em relação à nusinersena), foi calculado

o custo de R\$ 422,83 por miligrama que foi aplicado à dose calculada. O tratamento com risdiplam não esteve associado a custos de administração em virtude desta administração ser realizada por via oral.

Para os casos incidentes e para os casos de prevalência nova de AME tipo 2, o custo médio anual por paciente para o tratamento com risdiplam foi calculado em R\$ 239.167,61 no ano 1 (2022), R\$ 362.644,11 no ano 2 (2023), R\$ 531.937,70 no ano 3 (2024), R\$ 648.426,80 no ano 4 (2025) e R\$ 749.169,28 no ano 5 (2026).

Para os casos incidentes e para os casos de prevalência nova de AME tipo 3a, o custo médio anual por paciente para o tratamento com risdiplam foi calculado em R\$ 378.385,83 no ano 1 (2022), R\$ 541.645,13 no ano 2 (2023), R\$ 658.134,22 no ano 3 (2024), R\$ 753.300,52 no ano 4 (2025) e R\$ 761.100,00 no ano 5 (2026).

Tanto para AME tipo 2 quanto para AME tipo 3, 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.

Na AIO de AME tipo 2, o tratamento com nusinersena foi calculado a partir de um custo unitário de R\$ 159.000,00 por frasco contendo uma dose de 12 mg. Ao longo dos cinco anos de horizonte temporal, os pacientes tratados com nusinersena foram divididos em casos em manutenção (isto é, casos que já passaram pelas doses de ataque do primeiro ano de tratamento e que necessitam de 3 doses de manutenção ao ano) e casos novos (ou seja, casos que necessitariam de 4 doses de ataque e 2 de manutenção no primeiro ano, totalizando 6 doses no primeiro ano de tratamento), conforme bula do medicamento (77).

Após o primeiro ano de tratamento com nusinersena para cada paciente, foram contabilizadas três doses de 12 mg por ano, considerando a periodicidade de manutenção de uma dose a cada quatro meses. Os casos incidentes foram tratados com seis doses no primeiro ano, correspondendo a quatro doses de ataque, seguidos por uma dose a cada quatro meses (77). Os custos associados a essas dosagens anuais de três ou de seis doses por ano foram ponderadas pela proporção de casos prevalentes e incidentes, respectivamente, para cada ano do horizonte temporal.

Além do custo do medicamento, pacientes tratados com nusinersena incorriam no modelo o custo de R\$ 3.175,00 a cada administração do medicamento, conforme aferido em estudo de microcusteio realizado em uma coorte de pacientes tratados pelo SUS (estudo de microcusteio realizado pelo IATS/UFRGS a partir da coorte de pacientes com AME tipo 2 do HCPA) (109).

Assim, na AIO de AME tipo 2, o primeiro ano de tratamento com nusinersena custaria o equivalente a R\$ 81.087,50 por mês ou R\$ 973.050,00 no ano (considerando 6 doses, sendo 4 de ataque mais 2 de início de tratamento, mais custos de aplicação) para um paciente médio representado no caso-base. Para os anos de manutenção, seriam necessárias 3 doses anuais somado aos custos das aplicações, correspondendo a R\$ R\$40.543,75 por mês ou R\$ 486.525,00 por ano.

Custos relacionados ao tratamento de suporte

Nas análises de caso-base, não foram considerados os custos com o tratamento de suporte em pacientes sob uso de medicamentos modificadores de doença, sendo assumido que esses custos seriam equivalentes para pacientes tratados com risdiplam ou nusinersena, de modo a não influenciarem as estimativas de impacto orçamentário.

O cálculo dos custos referentes ao tratamento de suporte exclusivo foi realizado a partir dos itens de custeio apresentados na **Tabela 27**. O consumo desses itens foi ponderado pela distribuição das proporções de pacientes nos estados de desenvolvimento motor obtidas no modelo Markov da análise de custo-utilidade. Assim, utilizou-se a distribuição da proporção de pacientes nos estados “não senta”, “senta com apoio”, “senta sem apoio”, “fica em pé”, “caminha”, ou “morte”, nos meses 6, 18, 30, 42 e 54 da coorte de Markov de tratamento de suporte, correspondendo cada um desses meses ao “mês 6” de cada um dos cinco anos previstos para as projeções do estudo de impacto orçamentário. O **Quadro 13** apresenta as estimativas de custos associados ao tratamento de suporte exclusivo. O custo de tratamento de suporte de AME tipos 2 e 3a diferiu unicamente pela proporção de pacientes esperada em SVIP, que foi de 18% para AME tipo 2 e de 10% para AME tipo 3a (100).

Para a AIO de AME tipo 2, o custo médio anual por paciente para o tratamento de suporte exclusivo dos casos incidentes e dos casos de prevalência nova foi calculado em R\$ 11.980,06 no ano 1 (2022), R\$ 12.104,69 no ano 2 (2023), R\$ 12.234,57 no ano 3 (2024), R\$ 12.337,58 no ano 4 (2025) e R\$ 12.415,45 no ano 5 (2026). Esse último valor também foi aplicado ao custo anual para casos de prevalência prévia em tratamento de suporte exclusivo.

Para a AIO de AME tipo 3a, o custo médio anual por paciente para o tratamento de suporte exclusivo dos casos incidentes e dos casos de prevalência nova foi calculado em R\$ 8.937,39 no ano 1 (2022), R\$ 9.075,63 no ano 2 (2023), R\$ 9.219,60 no ano 3 (2024), R\$ 9.337,21 no ano 4 (2025) e R\$ 9.430,22 no ano 5 (2026). Esse último valor também foi aplicado ao custo anual para casos de prevalência prévia em tratamento de suporte exclusivo.



Tabela 27 – Itens de custeio considerados na estimativa dos custos anuais médios relacionados ao tratamento de suporte exclusivo.

Itens de custo por estado de saúde	Não Senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha	Morte	Fontes de informações
Custos anuais com hospitalização	R\$8.453,00	R\$10.273,80	R\$3.343,00	R\$550,00	-	-	Estudo de Microcusteio IATS-HCPA em centro para o tratamento da AME no SUS, realizado em 2021 por encomenda da Roche e com dados referentes ao ano 2019 (109)
Custos anuais com cuidados ambulatoriais e exames	R\$1.760,00	R\$1.130,16	R\$1.363,00	R\$936,00	R\$1.221,00	-	Estudo de Microcusteio IATS-HCPA em centro para o tratamento da AME no SUS, realizado em 2021 por encomenda da Roche e com dados referentes ao ano 2019 (109)
Custos anuais com locação de equipamento para suporte ventilatório invasivo domiciliar	AME tipo 2: R\$6.860,96 AME tipo 3a: R\$3.811,64	- Relatório CONITEC Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica – 2018. Em média 18% dos pacientes AME tipo 2 e 10% dos pacientes AME tipo 3a em qualquer estado utilizam suporte ventilatório, por isso, cada estado incorre nessas proporções do custo esperado anual para suporte ventilatório (100, 108)					

SVIP, suporte ventilatório invasivo permanente.

Quadro 13- Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte exclusivo. Foram considerados os itens de custeio apresentados na tabela 21, conforme as proporções de utilização por estado de saúde. As proporções utilizadas foram as mesmas projetadas para o caso-base da análise de custo-utilidade na metade dos 5 primeiros anos (modelo de Markov, meses 6, 18, 30, 42 e 54).

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	-

9.1.7 Taxa de desconto

De acordo com a recomendação da Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde, não é necessário aplicar taxa de desconto neste tipo de análise(110).

9.1.8 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas por meio de comparação dos cenários alternativos 3 e 4, que consideraram a utilização plena (100% de casos incidentes, prevalentes novos e prevalentes antigos) de nusinersena ou de risdiplam no horizonte temporal de 5 anos, sem curva de incorporação. Adicionalmente, foram realizadas análises suplementares para considerar benefício clínico esperado sobre custos de tratamento de suporte associado ao uso de risdiplam e nusinersena.

Adicionalmente, as análises de casos-base foram realizadas para populações-alvo limitadas às idades atuais estimadas em 2, 6, 11, 17 e 25 anos.

9.1.9 Análise de dados

Foi estimado o impacto orçamentário incremental, que é calculado a partir da diferença dos custos dos cenários avaliados, conforme apresentado na fórmula abaixo:

$$\text{Impacto Orçamentário Incremental} = C2 - C1$$

C1 = cenário de referência

C2 = cenário alternativo para o caso base

O resultado foi expresso em reais brasileiros do ano 2021 (R\$).

9.2 Resultados

Análise do caso-base para AME tipo 2

Na análise do caso-base para AME tipo 2, a utilização de risdiplam em substituição parcial e gradual à nusinersena, considerando uma curva de incorporação de 20 a 45% de todos os casos (incidência, prevalência nova e prevalência prévia) resultará em economia de recursos calculada em -R\$8.800.278,05 nos três primeiros anos do modelo, seguida por um incremento de custos de R\$12.620.763,44 nos dois últimos anos, resultando em um impacto orçamentário cumulativo de R\$3.820.485,38 em 5 anos (**Figura 33** e **Tabela 28**)



Figura 33 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário da incorporação de risdiplam para AME tipo 2.

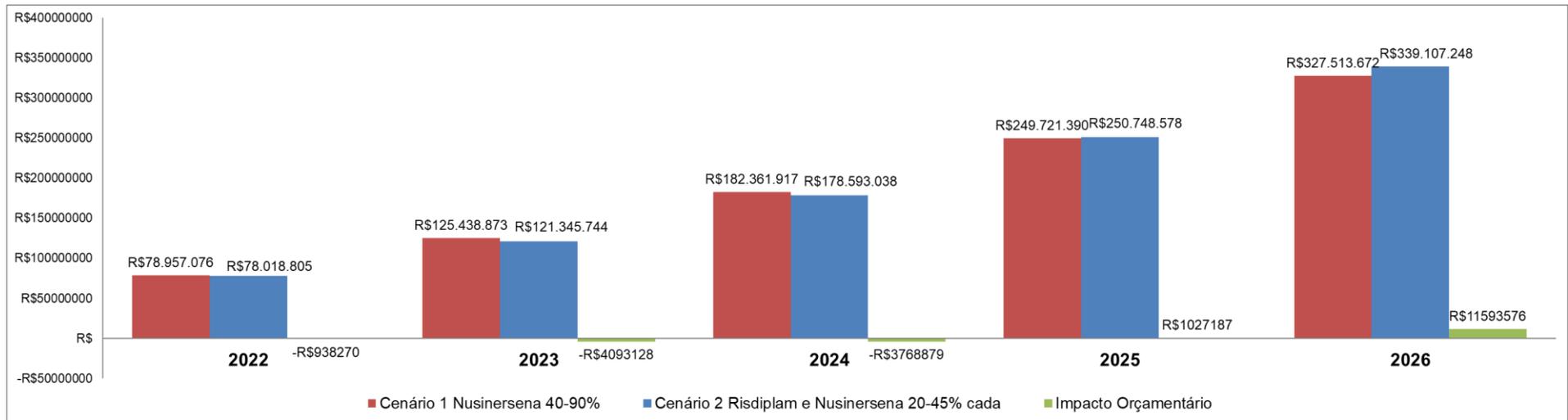




Tabela 28 – Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário de AME tipo 2: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 20 a 45% em 5 anos, dividindo mercado com nusinersena 20 a 45%) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos)

Caso-Base com curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 2	R\$78.018.805,33	R\$121.345.744,40	R\$178.593.037,74	R\$250.748.577,82	R\$339.107.248,38	R\$967.813.413,67
Cenário 1 (referência)	R\$78.957.075,59	R\$125.438.872,76	R\$182.361.917,18	R\$249.721.390,46	R\$327.513.672,30	R\$963.992.928,29
Impacto orçamentário	-R\$938.270,26	-R\$4.093.128,36	-R\$3.768.879,43	R\$1.027.187,36	R\$11.593.576,08	R\$3.820.485,38



Análise do caso-base para AME tipo 3a

Na análise do caso-base para AME tipo 3a, a incorporação de risdiplam com uma curva de incorporação de 40 a 90% de todos os casos (incidência, prevalência nova e prevalência prévia) resultará em um impacto orçamentário incremental de R\$ 58.960.727,05 no ano 1 até o valor de R\$ 145.421.541,36 no ano 5, resultando em um impacto orçamentário cumulativo de R\$505.269.799,77em 5 anos (**Figura 34 e Tabela 29**).



Figura 34 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário da incorporação de risdiplam para AME tipo 3a.

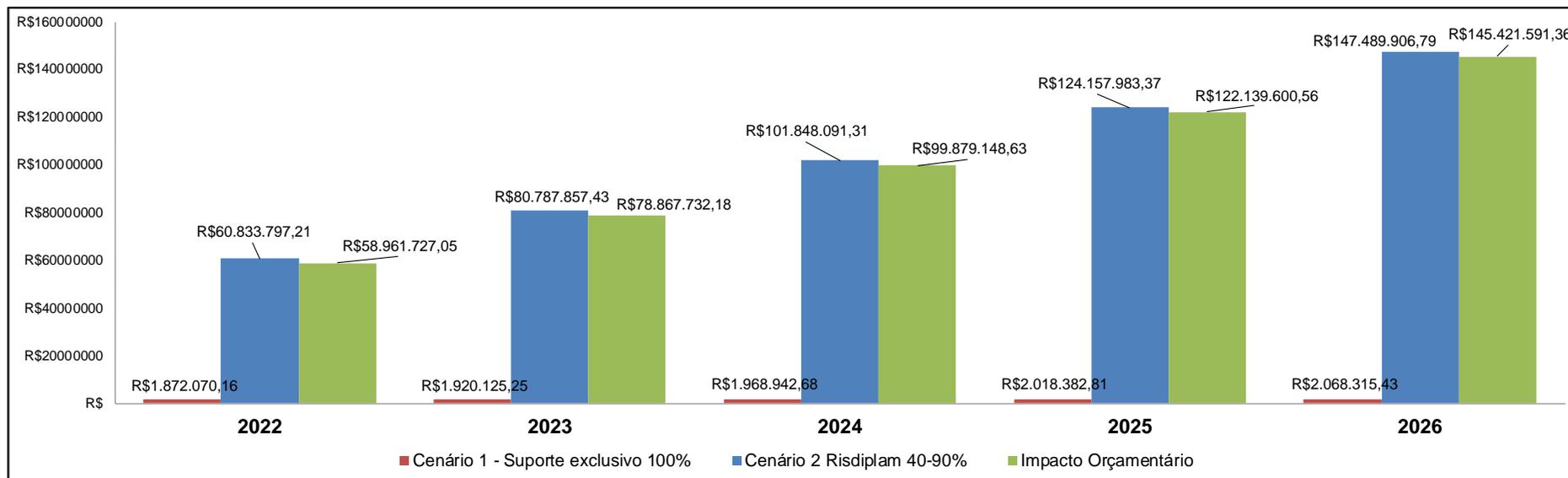




Tabela 29 - Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário de AME tipo 3a: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 40 a 90% em 5 anos) versus cenário 1 (tratamento de suporte exclusivo).

Caso-Base com curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 2	R\$60.833.797,21	R\$80.787.857,43	R\$101.848.091,31	R\$124.157.983,37	R\$147.489.906,79	R\$515.117.636,11
Cenário 1 (referência)	R\$1.872.070,16	R\$1.920.125,25	R\$1.968.942,68	R\$2.018.382,81	R\$2.068.315,43	R\$9.847.836,33
Impacto orçamentário	R\$58.961.727,05	R\$78.867.732,18	R\$99.879.148,63	R\$122.139.600,56	R\$145.421.591,36	R\$505.269.799,77



Análises de sensibilidade por comparação a cenários alternativos para AME tipo 2

Em uma análise alternativa, dois cenários hipotéticos (cenário 4 versus cenário 3) foram comparados para explorar o impacto orçamentário em uma situação extrema, considerando a incorporação plena e instantânea de risdiplam para 100% dos casos incidentes, da prevalência nova e da prevalência prévia, em comparação à incorporação plena de nusinersena para a mesma população-alvo. A incorporação hipotética plena de risdiplam resultou em economias de recursos da ordem de -R\$3.466.464,86 em 5 anos **(Tabela 30)**.

Uma análise de sensibilidade representando variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre os comparadores resultou em uma redução no impacto orçamentário total acumulado em 5 anos de R\$ 267.970,98 **(Quadro 14)**.

Por fim, foram recalculadas estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades de 2, 6, 11, 17 e 25 anos **(Quadro 15)**.

Por fim, uma análise de sensibilidade para o preço de risdiplam sem isonomia de desoneração tributária em relação à nusinersena ainda obteve resultado poupador de recursos em 5 anos **(Apêndice 6)**.



Tabela 30 - Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, nusinersena 100%), sem curva de incorporação, para AME tipo 2.

Cenário 4 vs Cenário 3 sem curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 4	R\$187.057.881,69	R\$218.970.563,06	R\$265.781.080,89	R\$322.842.639,08	R\$388.769.535,41	R\$1.383.421.700,14
Cenário 3	R\$191.749.233,00	R\$234.563.433,00	R\$277.377.633,00	R\$320.191.833,00	R\$363.006.033,00	R\$1.386.888.165,00
Impacto orçamentário	-R\$4.691.351,31	-R\$15.592.869,94	-R\$11.596.552,11	R\$2.650.806,08	R\$25.763.502,41	-R\$3.466.464,86

Quadro 14 - Variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre risdiplam e comparadores no consumo de recursos do tratamento de suporte associado aos medicamentos modificadores de doença para AME tipo 2

2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
-R\$959.187,78	-R\$4.125.104,52	-R\$3.816.568,95	R\$957.859,58	R\$11.495.516,07	R\$3.552.514,40



Quadro 15 - Recálculo das estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades e 2, 6, 11, 17 e 25 anos, para AME tipo 2.

Faixa de idade atual coberta	N em fila	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
> 6 meses a < 2 anos	44	R\$ (155.202,60)	R\$ (677.058,83)	R\$ (623.423,67)	R\$ 169.910,69	R\$ 1.917.734,39	R\$ 631.959,99
> 6 meses a < 6 anos	150	R\$ (529.099,77)	R\$ (2.308.155,09)	R\$ (2.125.307,95)	R\$ 579.240,99	R\$ 6.537.730,87	R\$ 2.154.409,05
> 6 meses a < 11 anos	263	R\$ (927.688,27)	R\$ (4.046.965,26)	R\$ (3.726.373,28)	R\$ 1.015.602,54	R\$ 11.462.821,47	R\$ 3.777.397,20
> 6 meses a < 17 anos	266	R\$ (938.270,26)	R\$ (4.093.128,36)	R\$ (3.768.879,43)	R\$ 1.027.187,36	R\$ 11.593.576,08	R\$ 3.820.485,38
> 6 meses a < 25 anos	266	R\$ (938.270,26)	R\$ (4.093.128,36)	R\$ (3.768.879,43)	R\$ 1.027.187,36	R\$ 11.593.576,08	R\$ 3.820.485,38



Análises de sensibilidade por comparação a cenários alternativos para AME tipo 3a

Em uma análise alternativa, dois cenários hipotéticos (cenário 4 versus cenário 3) foram comparados para explorar o impacto orçamentário em uma situação extrema, considerando a incorporação plena e instantânea de risdiplam para 100% dos casos incidentes, da prevalência nova e da prevalência prévia, em comparação ao tratamento de suporte exclusivo para a mesma população-alvo. A incorporação hipotética plena de risdiplam resultou impacto orçamentário incremental de R\$770.467.828,60 em 5 anos **(Tabela 31)**.

Uma análise de sensibilidade representando variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre os comparadores resultou em u aumento no impacto orçamentário total acumulado em 5 anos de R\$5.687.846,95 **(Quadro 16)**.

Por fim, foram recalculadas estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades de 2, 6, 11, 17 e 25 anos **(Quadro 17)**.

Por fim, uma análise de sensibilidade para o preço de risdiplam sem isonomia de desoneração tributária em relação à nusinersena ainda obteve resultado poupador de recursos em 5 anos **(Apêndice 7)**.



Tabela 31- Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, tratamento de suporte exclusivo 100%), sem curva de incorporação, para AME tipo 3a.

Cenário 4 vs Cenário 3 sem curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 4	R\$149.276.387,79	R\$152.144.377,02	R\$155.629.171,34	R\$159.617.867,40	R\$163.647.861,39	R\$780.315.664,93
Cenário 3	R\$1.872.070,16	R\$1.920.125,25	R\$1.968.942,68	R\$2.018.382,81	R\$2.068.315,43	R\$9.847.836,33
Impacto orçamentário	R\$147.404.317,63	R\$150.224.251,77	R\$153.660.228,66	R\$157.599.484,59	R\$161.579.545,96	R\$770.467.828,60

Quadro 16 - Variação do caso-base (cenário 2 – cenário 1) com a inclusão do efeito da efetividade comparativa entre risdiplam e comparadores no consumo de recursos do tratamento de suporte associado aos medicamentos modificadores de doença para AME tipo 3a.

2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
R\$59.619.346,01	R\$79.754.404,59	R\$101.005.875,32	R\$123.517.233,34	R\$147.060.787,47	R\$510.957.646,72



Quadro 17 -Recálculo das estimativas para o impacto orçamentário do caso-base (cenário 2-cenário 1), com resultados apresentados para os limites de idades de 2, 6, 11, 17 25 anos, para AME 3a

Faixa de idade atual coberta	N em fila	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
> 6 meses a < 2 anos	2	R\$ 1.323.688,11	R\$ 3.217.806,07	R\$ 6.217.335,35	R\$ 10.465.900,11	R\$ 15.736.003,74	R\$ 36.960.733,37
> 6 meses a < 6 anos	98	R\$ 27.301.395,80	R\$ 37.313.547,41	R\$ 48.431.110,35	R\$ 60.797.708,76	R\$ 74.185.846,05	R\$ 248.029.608,37
> 6 meses a < 11 anos	194	R\$ 53.279.103,49	R\$ 71.409.288,76	R\$ 90.644.885,35	R\$ 111.129.517,42	R\$ 132.635.688,36	R\$ 459.098.483,37
> 6 meses a < 17 anos	215	R\$ 58.961.727,05	R\$ 78.867.732,18	R\$ 99.879.148,63	R\$ 122.139.600,56	R\$ 145.421.591,36	R\$ 505.269.799,77
> 6 meses a < 25 anos	215	R\$ 58.961.727,05	R\$ 78.867.732,18	R\$ 99.879.148,63	R\$ 122.139.600,56	R\$ 145.421.591,36	R\$ 505.269.799,77



9.3 Conclusões

Em resumo, o presente estudo de impacto orçamentário indica que a incorporação de risdiplam apresenta possível aumento de recursos na ordem de 3,8 milhões de reais acumulados em 5 anos para pacientes de AME tipo 2, podendo representar até mesmo uma eventual economia de recursos ao sistema a depender da divisão de cotas de mercado, e oferecendo assim uma alternativa farmacológica de maior conveniência aos pacientes. Para a AME tipo 3, o estudo de impacto orçamentário apresenta um aumento de recursos na ordem de 505,2 milhões de reais, representando um possível investimento na melhora do desenvolvimento motor e qualidade de vida dessa população com alta necessidade médica ainda não atendida.

Finalmente gostaríamos de destacar que a Roche está submetendo paralelamente à Conitec outro dossiê referente ao risdiplam, para o tratamento de AME tipo 1, no qual considerando o modelo de custo-utilidade, pode se esperar uma economia de recursos da ordem de R\$ 262,3 milhões de reais em 5 anos, considerando um cenário de incorporação gradual de risdiplam para os casos novos (20 a 45% do total de pacientes em 5 anos), comparado a um cenário de continuidade de tratamento de casos novos apenas com nusinersena.

Considerando a economia de recursos apresentada ao tratamento dos pacientes com AME tipo 1, o impacto orçamentário combinado para disponibilização do risdiplam à população com AME dos tipo 1, 2 e 3a seria na ordem de 246,7 milhões de reais em 5 anos, possivelmente possibilitando a disponibilização da terapia a uma grande maioria dos pacientes que se beneficiariam da mesma

Sem mais, e colocando-nos à inteira disposição de V.Sas para prestar os esclarecimentos adicionais julgados necessários, subscrevemo-nos,

Atenciosamente,

São Paulo, 07 de junho de 2021

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

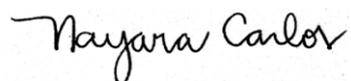
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Amanda Carelli". The signature is fluid and cursive, with a horizontal line extending to the right.

AMANDA ARAUJO DE ALMEIDA CARELLI

Líder de ATS

E-mail: amanda.carelli@roche.com

Telefone: +55 11 94202 4951

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Nayara Carlos". The signature is cursive and written in a slightly slanted position.

NAYARA DA SILVA CARLOS

Gerente de ATS

E-mail: nayara.carlos@roche.com

Telefone: +55 11 983315235

10. LISTA DE APÊNDICES

Apêndice 1- Estudos Excluídos E Motivos De Exclusão

MOTIVO EXCLUSÃO	REFERÊNCIAS
Estudos de fase 1, com foco nos detalhes farmacocinéticos e farmacodinâmicos	(113-119)
Protocolo clínico sem resultados	(120-123)
Múltiplas publicações	(116, 124-130)
Revisão narrativa sobre tratamentos para AME tipos 2 e 3, mencionam risdiplam e marcos no seu desenvolvimento para tratamento de AME	(42, 131-134)

*Nem todos os estudos excluídos da revisão possuem seu PDF disponível, sendo seu conteúdo limitado ao apresentado no site de busca. No entanto, optou-se por manter a citação dos títulos encontrados na revisão da literatura, e que pelos motivos acima mencionados, foram excluídos da revisão.

Apêndice 2- Avaliação de qualidade de estudos de coorte

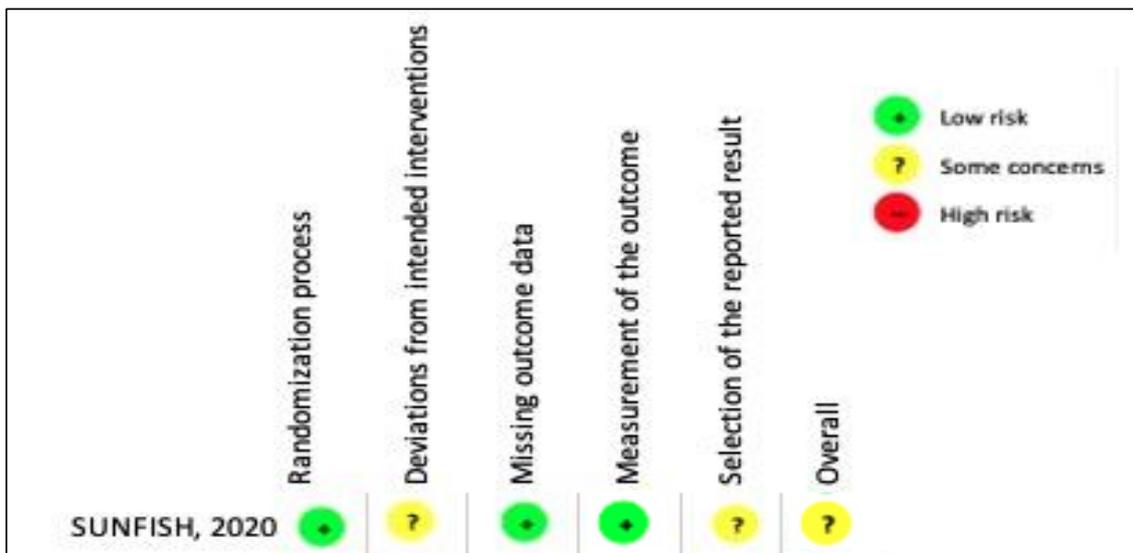
Yeung, G.,2020. Relatório de ensaio clínico não publicado mas disponível no processo de submissão. (SUNFISH parte 1)(84)

Parâmetros		SUNFISH	Sergott, e colaboradores. (2020)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	*	-
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	*	*
	Adequação do acompanhamento	*	*
Total		8 *	7*

*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5). A pontuação da escala varia de 0 a 9 pontos.

Apêndice 3- Avaliação de qualidade de ensaios clínicos randomizados- RoB 2

Mercuri e colaboradores., 2020; Oskoui, e colaboradores, 2020, Yeung, W. (SUNFISH, Parte 2) (84, 85, 89)



Apêndice 4- Avaliação de qualidade de revisões sistemáticas da literatura - AMSTAR 2 -

Estudo Ribeiro e colaboradores, 2020

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 uma explicação satisfatória e discutiram	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

Apêndice 5- Avaliação da evidência por sistema GRADE

Pergunta: risdiplam comparado a placebo para AME tipos 2 e 3

Contexto: baseado nos resultados da parte 2 do estudo SUNFISH

Avaliação da Certeza							Nº de pacientes		Efeito		Certeza
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risdiplam	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
MFM32 (diferença em relação à linha até 12 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Foi encontrada uma diferença média (EP) positiva da em relação à linha de base em 12 meses na pontuação da MFM-32 de 1,36 (0,28) no grupo risdiplam, e no grupo placebo essa diferença foi de -0,19 (0,52). A diferença das diferenças foi de 1,55 (0,64), a favor do risdiplam, com p-valor de 0.016		⊕⊕○○ BAIXA		
RULM (diferença em relação à linha até 12 meses)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Foi encontrada uma diferença média (EP) positiva da em relação à linha de base em 12 meses na pontuação do RULM de 1,61 (0m31) no grupo risdiplam, e de 0,02 (0,43) no grupo placebo. A diferença das diferenças foi de 1,59 (0,52), a favor do risdiplam, com p-valor de 0.003		⊕⊕○○ BAIXA		
Nível de independência do paciente (avaliado com: SMAIS, reportado pelo cuidador)											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Foi encontrada uma diferença média (EP) positiva em relação à linha de base em 12 meses de 1,65 (0,50) no escore SMAIS no grupo risdiplam, e -0,91 (0,67) no grupo placebo. A diferença das diferenças foi de 2,55 (0,82), a favor do risdiplam, com p-valor de 0,002		⊕⊕○○ BAIXA		
Evento adverso grave											
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	24/24 (100%)	11/60 (18,3%)	não estimável		⊕⊕○○ BAIXA

IC: Intervalo de confiança; **DM:** diferença de médias; **EP:** erro padrão.

Explicações

a. Algumas características clínicas divergem bastante entre grupo risdiplam e controle, não fica evidente se é motivo de alteração no desfecho-fim, porém não é possível refutar a hipótese de viés de seleção

b. Não existe evidência direta entre as duas intervenções, e só existe um estudo de cada medicamento.

c. Valor de p calculado não ajustado ao intervalo de confiança de 5%. Não é possível afirmar se a diferença é clinicamente relevante.

Pergunta: risdiplam comparado a Melhor tratamento de Suporte para AME tipo 2 e 3

Contexto: Avaliação da evidência com base na parte 1 do estudo SUNFISH

Nº dos estudos	Avaliação da Certeza						Nº de pacientes		Efeito		Certeza
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risdiplam	Melhor tratamento de Suporte	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	

MF32 ≥ 3 pontos (seguimento: 24 meses)

1	estudo observacional	grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	29.6/51 (58%)	-	-	-	⊕○○○ MUITO BAIXA
---	----------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	---------------	---	---	---	---------------------

RULM ≥ 2 pontos (seguimento: 24 meses)

1	estudo observacional	grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	29/50 (58%)	-	-	-	⊕○○○ MUITO BAIXA
---	----------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	-------------	---	---	---	---------------------

HMFSE ≥ 2 (seguimento: 24 meses)

1	estudo observacional	grave ^a	não grave ^b	não grave	não grave	nenhum	19/50 (38%)	-	-	-	⊕○○○ MUITO BAIXA
---	----------------------	--------------------	------------------------	-----------	-----------	--------	-------------	---	---	---	---------------------

IC: Intervalo de Confiança

Explicações

- a. Análise de desfecho ser subjetiva a percepção do analista.
 b. Não existe evidência direta entre as duas intervenções, e só existe um estudo de cada medicamento

Pergunta: risdiplam comparado a Nusinersena para AME tipo 2,3

Contexto: baseado na metanálise de evidência indireta (NMA) dos estudos SUNFISH

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Avaliação da Certeza						Nº de pacientes		Efeito		Grau de Certeza
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Intransitividade	Outras considerações	Risdiplam	Nusinersena	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)	
RULM ≥ 2 pontos em 12 meses, MAIC ancorada												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^b	nenhum	37,1/68	118	OR 2,64 (0 para 117,94)	177 mais por 1.000 (de 0 para 336 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
RULM ≥ 2 pontos em 12 meses, NWM Baysiana, efeitos randômicos												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^b	nenhum	53.7/68 (79.0%)	77.88/118 (66.0%)	OR 2.59 (0.39 para 17.25)	174 mais por 1.000 (de 229 menos para 311 mais)	⊕⊕○○ BAIXA
RULM ≥ 2 pontos em 12 meses, método de Bucher												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^b	nenhum	68	118	OR 2.66 (0.76 para 12,74)	178 mais por 1.000 (de 64 menos para 301 mais)	⊕⊕○○ BAIXA

IC: Intervalo de confiança; **DM:** Diferença de médias; **OR:** Odds ratio

Explicações

- Não existe evidência direta entre as duas intervenções, e só existe um estudo de cada medicamento
- A comparação de risdiplam vs nusinersena usa um subconjunto restrito da população do SUNFISH Parte 2 para risdiplam.
- Uma NMA restrita foi conduzida como uma abordagem alternativa e análise de sensibilidade usando o subconjunto de pacientes SUNFISH Parte 2 com idade igual ou inferior a 9 anos, com uma pontuação HFMSE mínima de 10 e sem escoliose grave em linha de base, para tentar ajustar algumas das diferenças entre CHERISH e SUNFISH Parte 2.
- A NMA restrita trata os grupos controle como semelhantes porém não são, um grupo é placebo intervencionista outro não.



Apêndice 6- Análise de sensibilidade sem desoneração tributária para AME tipo 2

Análise de sensibilidade considerando preço de risdiplam sem isonomia de desoneração tributária em relação à nusinersena (preço risdiplam R\$ 36.243,00 e preço nusinersena R\$ 159.000,00). Incorporação semelhante ao caso-base para **AME tipo 2**: cenário 2 (risdiplam e nusinersena, ambos com incorporação de 20 a 45% em 5 anos para casos novo e prevalência prévia) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos e para prevalência prévia).

Caso-Base com curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 2	R\$94.052.548,71	R\$145.980.256,41	R\$215.613.031,83	R\$304.364.220,54	R\$414.085.215,32	R\$1.174.095.272,81
Cenário 1 (referência)	R\$78.957.075,59	R\$125.438.872,76	R\$182.361.917,18	R\$249.721.390,46	R\$327.513.672,30	R\$963.992.928,29
Impacto orçamentário	R\$15.095.473,12	R\$20.541.383,65	R\$33.251.114,66	R\$54.642.830,07	R\$86.571.543,02	R\$210.102.344,52



Apêndice 7- Análise de sensibilidade sem desoneração tributária para AME tipo 3a

Análise de sensibilidade considerando preço de risdiplam sem isonomia de desoneração tributária em relação à nusinersena (preço risdiplam R\$ 36.243,00 e preço nusinersena R\$ 159.000,00). Incorporação semelhante ao caso-base para **AME tipo 3a**: cenário 2 (risdiplam com incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novo e prevalência prévia) versus cenário 1 (tratamento de suporte exclusivo para 100% dos casos novos e prévios em 5 anos).

Caso-Base com curva de incorporação	2022	2023	2024	2025	2026	Total em 5 anos
Cenário 2	R\$86.424.371,34	R\$115.020.792,04	R\$145.202.501,52	R\$177.174.614,47	R\$210.612.054,10	R\$734.434.333,46
Cenário 1 (referência)	R\$1.872.070,16	R\$1.920.125,25	R\$1.968.942,68	R\$2.018.382,81	R\$2.068.315,43	R\$9.847.836,33
Impacto orçamentário	R\$84.552.301,18	R\$113.100.666,78	R\$143.233.558,84	R\$175.156.231,66	R\$208.543.738,67	R\$724.586.497,13

11. REFERÊNCIAS

1. Araújo AP, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 2005;63(1):145-9.
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.
3. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. In: Brasil. Ministério Da Saúde SDEAEÀS, editor. 2019.
4. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86(4):261-70.
5. 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.
6. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet.* 2008;371(9630):2120-33.
7. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1999;96(11):6307-11.
8. Monani UR. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Human Molecular Genetics.* 1999;8(7):1177-83.
9. Pechmann A, Kirschner J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics.* 2017;48(04):273-81.
10. Sumner CJ. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):979-89.
11. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2020;21(3):307-15.
12. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews.* 2019;20(8):e437-e51.
13. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018;22(6):944-50.
14. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020.
15. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders.* 2018;28(3):197-207.
16. Butchbach MER. Copy Number Variations in the Survival Motor Neuron Genes: Implications for Spinal Muscular Atrophy and Other Neurodegenerative Diseases. *Front Mol Biosci.* 2016;3.
17. Kolb SJ. Spinal Muscular Atrophy: A Timely Review. *Arch Neurol.* 2011;68(8):979.
18. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forkert R, Wirth B. Genetic basis of adult-onset spinal muscular atrophy. *The Lancet.* 1995;346(8983):1162.
19. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-46.
20. 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.* 2007;22(8):1027-49.

21. World Health Organization. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:86-95.
22. Swoboda KJ, Kissel JT, Crawford TO, et al. Perspectives on clinical trials in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):957-966. doi:10.1177/0883073807305665.
23. Ogino S, Wilson R. Genetic testing and risk assessment for spinal muscular atrophy (SMA). *Human Genetics.* 2002;111(6):477-500.
24. Chabanon A, Seferian AM, Daron A, Pereon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201004.
25. Moosa A, Dubowitz V. Spinal muscular atrophy in childhood: Two clues to clinical diagnosis. *Archives of Disease in Childhood.* 1973;48(5):386-8.
26. Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics.* 2004;114(5):e548-53.
27. 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):365-7.
28. Rosangel Cruz, Megan Lenz, Lisa Belter, Kenneth Hobby, Jarecki J. The Voice of the Patient Report for Spinal Muscular Atrophy. SMA Industry Collaboration; 2018 2018.
29. Bono R, Inverno M, Botteon G, Iotti E, Estienne M, Berardinelli A, et al. Prospective study of gross motor development in children with SMA Type II. *The Italian Journal of Neurological Sciences.* 1995;16(3):223-30.
30. Evans GA, Drennan JC, Russman BS. Functional classification and orthopaedic management of spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 1981;63b(4):516-22.
31. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis.* 2008;3:14.
32. Towbin R, Schaefer C, Kaye R, Abruzzo T, Aria DJ. The Complex Spine in Children with Spinal Muscular Atrophy: The Transforaminal Approach-A Transformative Technique. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(8):1422-6.
33. 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.* 2020.
34. Violett L, Melki J. Neuromuscular disorders: Spinal muscular atrophies. *Pediatric neurology Part I-III Part I-III.* 113. 1 ed. Oxford: Elsevier Science Ltd.; 2013.
35. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2002;12(2):130-6.
36. Hunter M, Heatwole C, Luebke E, Johnson NE. What Matters Most: A Perspective From Adult Spinal Muscular Atrophy Patients. *JND.* 2016;3(3):425-9.
37. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscular Disorders.* 2017;27(5):428-38.
38. Farrar MA, Carey KA, Paguinto S-G, 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(5):e020907.
39. Etges APBS, Zanutto BS, Saccilotto IC, Ferrari RS, Satub ALP, Saute JAM, Marchesan T, Loze PM, Carlos NS, Polanczyk CA. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil. Artigo aceito pelo *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde.* Março 2021. Publicação prevista na Edição de vol. 13, nº 12 de Agosto de 2021.

40. 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.* 2013;94(8):1555-61.
41. Mazzone E, De Sanctis R, Fanelli L, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, et al. Hammersmith Functional Motor Scale and Motor Function Measure-20 in non ambulant SMA patients. *Neuromuscul Disord.* 2014;24(4):347-52.
42. Trundell D, Le Scouiller S, Le Goff L, 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.* 2020;15(9):e0238786.
43. Trundell D, Le Scouiller S, Staunton H, et al. Validity and reliability of the motor function measure (MFM32) in children with neuromuscular disorders, and in individuals with type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Presented at CureSMA 2019.
44. 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>.
45. 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>.
46. Mercuri E, Messina S, Montes J, Muntoni F, Sansone VA, all p, et al. Patient and parent oriented tools to assess health-related quality of life, activity of daily living and caregiver burden in SMA. Rome, 13 July 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020;30(5):431-6.
47. Trundell D, Le Scouiller S, Servais L, Werlauff U, Bernard M, Berruyer A, et al. Using Rasch analysis to estimate thresholds associated with gain/loss of daily function on the Motor Function Measure (MFM). In: 23rd, editor. *International SMA Research Meeting; June; Anaheim, CA, USA. USA: Cure SMA Researcher Meeting; 2019.*
48. Duong T, Braid J, Staunton H, Barriere A, Petridis F, Reithinger J, et al. 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 Neurol.* 2021;21(1):143.
49. Mercuri E, Finkel R, Montes J, et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: Implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126-31.
50. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology.* 2012;79(18):1889-97.
51. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis RD, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscular Disorders.* 2011;21(6):406-12.
52. Smartnet & PNCR. 2011. *Hammersmith Functional; Motor Scale Expanded for SMA Type II and III - Manual of Procedures.* .
53. Cano SJ, Mayhew A, Glanzman AM, et al. Rasch analysis of clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2014;49(3):422-430. doi:10.1002/mus.23937.
54. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, Bartels B, Asselman FL, van Eijk RPA, et al. Muscle strength and motor function in adolescents and adults with spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2020;95(14):e1988-e98.
55. 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. *Neuromuscular Disorders.* 2021;31(5):419-30.

56. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, De Sanctis R, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: development of a new module. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(6):406-12.
57. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatric Neurology*. 2015;53(4):293-300.
58. Cunha MCB, Oliveira ASB, Labronici RHDD, Gabbai AA. Spinal muscular atrophy type II (intermediary) and III (Kugelberg-Welander): evolution of 50 patients with physiotherapy and hydrotherapy in a swimming pool. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 1996;54(3):402-6.
59. Brzustowicz LM, Mérette C, Kleyn PW, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, et al. Assessment of Nonallelic Genetic Heterogeneity of Chronic (Type II and III) Spinal Muscular Atrophy. *Hum Hered*. 1993;43(6):380-7.
60. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(2):103-15.
61. 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 Paediatrica*. 2009;98(5):865-72.
62. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. 2018;28(3):208-15.
63. Doenças raras [Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras/files/28565/doencas-raras.html>].
64. 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. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;146(1):67-72.
65. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(3):743-66.
66. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era: Spinal Muscular Atrophy. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157-67.
67. Alexandra Prufer de Queiroz Campos Araujo, Aline Giuliani, Denize Bomfim, Diovana Loriato, Edmar Zanotelli, Fátima Braga, et al. Guia de Discussão sobre Atrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil. Intenter: Biogen-28466 2019.
68. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics*. 2009;123(Supplement 4):S245-S9.
69. Paul GR, Gushue C, Kotha K, Shell R. The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy. *Pediatr Pulmonol*. 2020.
70. Iloos C, Leclair-Richard D, Mrad S, Barois A, Estournet-Mathiaud B. Respiratory Capacity Course in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy. *Chest*. 2004;126(3):831-7.
71. Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(5):426-32.
72. Ministério da Saúde. 5ª Reunião Extraordinária da Conitec. In: Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde, editor. 2021.
73. 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.

74. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;91:923-933.
75. Strauss KA, Carson VJ, Brigatti KW et al. Preliminary Safety and Tolerability of a Novel Subcutaneous Intrathecal Catheter System for Repeated Outpatient Dosing of Nusinersen to Children and Adults With Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Orthop* 2018;38:e610–e617.
76. Monnette A, Chen E, Hong D, Bazzano A, Dixon S, Arnold WD, et al. Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):36.
77. Bula SPINRAZA® nusinersena, fabricante Biogen, (2020).
78. Poirier A, Weetall M, Heinig K, Bucheli F, Schoenlein K, Alsenz J, et al. Risdiplam distributes and increases protein in both the central nervous system and peripheral organs. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6(6):e00447.
79. Poirier A, Weetall M, Ratni H, Heinig K, Naryshkin N, Paushkin S, et al. Relationship between central and peripheral SMN protein increase upon treatment with RO7034067 (RG7916). *Neurology.* 2018;90(15).
80. Swoboda KJ. Of SMN in mice and men: a therapeutic opportunity. *The Journal of Clinical Investigation.* 2011;121.
81. Sterne; JA, Hernán; MA, McAleenan; A, Reeves; BC, Higgins JP. Assessing risk of bias in a non-randomized study. In: Chandler; J, Cumpston; M, Li; T, Page; M, Welch V, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 6 ed. Cochrane Training: Cochrane; 2019.
82. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática de estudos observacionais comparativos. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. ISBN: 978-85-334-2171-4, (2014).
83. Angelo Brandelli Costa, Ana Paula Couto Zoltowski, Silvia Helena Koller, Teixeira MAnP. Construction of a scale to assess the methodological quality of systematic reviews. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2015;20(8):2441-52.
84. Winnie Yeung, Carmen Martin, 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 muscular atrophy patients 2020.
85. Oskoui; M, Day; J, Deconinck; N, Mazzone; E, Nascimento; A, Saito; K, et al. SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). *American Annal of Neurology* 2021.
86. Ribeiro VA, Sutherland S, Daigl M. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Treatments for Spinal Muscular Atrophy (SMA) Types 2 and 3 Date of Issue 02/10/2020. Unpublished Report, Roche Global Access Center of Excellence. 2020.
87. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação: Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio), CONITEC, Brasília, fev 2021.
88. Day J, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SMA – THERAPY: P.263 SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders.* 2020;30:S123.
89. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day JW, 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). *European Journal of Neurology.* 2020;27:869.

90. 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(1):54-65.
91. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Making.* 2018;38(2):200-11.
92. 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. *Neurology.* 2020;95(4):e413-e6.
93. FDA. Risdiplam 2019 [Available from: <https://www.fda.gov>].
94. European Medicines Agency. Risdiplam: Science Medicines Health; 2019 [Risdiplam Regulatory Status]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
95. Australian TGA. Prescription medicines determination and designation notices. Risdiplam. Department of Health. 2020 [Risdiplam Regulatory Status]. Available from: <https://www.tga.gov.au/ws-designation-notices-index>.
96. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risdiplam 2020 [Risdiplam Regulatory Status]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>.
97. Australian Government. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) Australia: PBAC; 2021 [Available from: <https://msra.org.au/wp-content/uploads/2021/04/march-2021-pbac-web-outcomes-1.pdf>].
98. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de avaliação econômica de tecnologias em saúde – Brasília: Ministério da Saúde. Segunda edição. 2014:150.
99. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Value Health.* 2013;16(2):e1-5.
100. Mendonça RH, Matsui C, Polido GJ, Silva AMS, Kulikowski L, Torchio Dias A, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020;6(5):e505.
101. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package, MRC Biostatistics Unit Cambridge, U.K. 2019.
102. Belter L, Cook SF, Crawford TO, Jarecki J, Jones CC, Kissel JT, et al. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):167-76. 26. .
103. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. *J Pediatr.* 2013;162(1):155-9. 28. .
104. Ge X, Bai J, Lu Y, Qu Y, Song F. The natural history of infant spinal muscular atrophy in China: a study of 237 patients. *J Child Neurol.* 2012;27(4):471-7.29. .
105. Manna MM, Kalra M, Wong B, Cohen AP, Amin RS. Survival probabilities of patients with childhood spinal muscle atrophy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2009;10(3):85-9.30. .
106. Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Cances C, Sablonniere B, Bieth E, et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: a retrospective study of 103 patients. *Muscle Nerve.* 2011;43(1):26-30.
107. IBGE. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação 2018 [Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>].
108. CONITEC. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. Ministério da Saúde; 2018.

109. Etges APBS, Zanotto BS, Saccilotto IC, Ferrari RS, Satub ALP, Saute JAM, Marchesan T, Loze PM, Carlos NS, Polanczyk CA. Artigo aceito pelo Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. Março 2021. Publicação prevista na Edição de vol. 13, nº 12 de Agosto de 2021.
110. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 76 p. : il.
111. INAME. Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal 2021 [Available from: <https://iname.org.br/o-que-fazemos/projeto-quem-somos-nos/>].
112. Barbour J, Araujo APQC, Zanoteli E., França Jr. MC, Ritter AMV, Casarin F, Julian GS, Yazawa P, da Mata VE, Carlos NS. Artigo aceito pelo Jornal Brasileiro de Economia da Saúde. Março 2021. Publicação prevista na Edição de vol. 13, nº 12 de Agosto de 2021.
113. Campbell C, Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, et al. SUNFISH Part 1 results and Part 2 trial design in patients with type 2/3 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). Canadian Journal of Neurological Sciences. 2019;46:S31.
114. Kletzl H, Czech C, Cleary Y, Sturm S, Günther A, Baranello G, et al. Survival of motor neuron (SMN) protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 spinal muscular atrophy (SMA) compared with healthy subjects. JND. 2019;6:S56-S7.
115. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Carmela Pera M, et al. Updated pharmacodynamic and safety data from sunfish part 1, a study evaluating the oral SMN2 splicing modifier RG7916 in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy. Neurology. 2018;90(15).
116. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera M, et al. O.41Sunfish part 1: 18-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy. Neuromuscular Disorders. 2019;29:S208.
117. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. Sunfish part 1: RG7916 treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and the first clinical efficacy results in patients with type 2 or 3 SMA. Annals of Neurology. 2018;84:S393.
118. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. Updated pharmacodynamic and safety data from sunfish part 1, a study of oral RG7916 in patients with type 2 or type 3 SMA. JND. 2018;5:S378-S9.
119. Mercuri E, Kirschner J, Baranello G, Servais L, Goemans N, Pera M, et al. Clinical studies of RG7916 in patients with spinal muscular atrophy: SUNFISH part 1 study update. Neuromuscular Disorders. 2017;27:S209-.
120. Euctr BG. A study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal muscular atrophy patients. <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000750-35-BG>. 2018.
121. Euctr IT. A Study to investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics And Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients. <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000750-35-IT>. 2016.
122. JapicCTI J. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (Sunfish). <http://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173722>. 2017.

123. Nct. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908685>. 2016.
124. Day JW, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021;63(SUPPL 1):24.
125. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. SUNFISH part 1: RG7916 treatment results in a sustained increase in SMN protein levels. *Acta Myologica*. 2018;37(1):75.
126. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. SUNFISH part 1: Safety, tolerability, PK/ PD, and exploratory efficacy data in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Neurology*. 2019;26:224.
127. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. Update from sunfish part 1: Safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *Neurology*. 2019;92(15).
128. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of survival of motor neuron (SMN) protein levels and the first clinical efficacy results in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2019;61:42.
129. Mercuri E, Kirschner J, Baranello G, Servais L, Goemans N, Pera M, et al. Clinical studies of RG7916 in patients with spinal muscular atrophy: SUNFISH part 1 study update. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27:S209.
130. Pera MC, Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, et al. Update from SUNFISH Part 1: Safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). *Acta Myologica*. 2019;38(2):122.
131. Lusakowska A, Jedrzejowska M, Kaminska A, Janiszewska K, Grochowski P, Zimowski J, et al. Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):150.
132. Servais L, Baranello G, Scoto M, Daron A, Oskoui M. Therapeutic interventions for spinal muscular atrophy: preclinical and early clinical development opportunities. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021:1-9.
133. Sumner CJ, Sumner AJ. Motor unit gains in treated spinal muscular atrophy patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2021;92(1):6.
134. 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 of Systematic Reviews*. 2020(1).

Ressaltamos que os anexos das referências estão sendo encaminhados como prova administrativa desse pedido de incorporação à Conitec.