

Risdiplam (Evrysdi[®]): indicado para tratamento de atrofia muscular espinhal

São Paulo – SP

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 | 28 |
| Tabela 2 - Características basais estudo FIREFISH, parte 1..... | 35 |
| Tabela 3 - Desfechos de segurança do estudo FIREFISH parte 1 | 37 |
| Tabela 4- Eventos Adversos | 43 |
| Tabela 5- Comparação entre as características na linha de base dos pacientes incluídos nos estudos FIREFISH (risdiplam) e ENDEAR (nusinersena)..... | 47 |
| Tabela 6- Características dos pacientes portadores de AME tipo 1 na linha de base do modelo para análise de decisão de custo-utilidade | 55 |
| Tabela 7- Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multi-estado para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”. | 60 |
| Tabela 8 - Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo multi-estado (IC de 95%)..... | 60 |
| Tabela 9 - AIC e BIC par EFS, com o ranqueamento entre parênteses | 63 |
| Tabela 10- AIC e BIC para EFS, com o ranqueamento entre parênteses. | 65 |
| Tabela 11 - Valores de utilidade aplicados aos estados de saúde do modelo de AME tipo 1 | 66 |
| Tabela 12- Parâmetros determinantes da efetividade conforme utilizados no caso-base | 68 |
| Tabela 13- Parâmetros de custo aplicados a cada estado de saúde no caso-base do estudo de custo-utilidade de risdiplam para AME tipo 1 | 74 |
| Tabela 14 – Parâmetros de custo utilizados | 75 |
| Tabela 15 - Variação aplicada a 26 parâmetros para as análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas | 76 |
| Tabela 16 – Cenários para as distribuições das cotas de utilização de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 1 no SUS. Os cenários 1 e 2 compõe o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade..... | 87 |
| Tabela 17 - Estimativas para a incidência de AME tipo 1 no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais..... | 89 |
| Tabela 18 - Estimativas da prevalência prévia de AME tipo 1 no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais. | 90 |
| Tabela 19 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário | 90 |
| Tabela 20- Itens de custeio considerados na estimativa dos custos anuais médios relacionados ao tratamento de suporte exclusivo ou associado ao uso de risdiplam ou de nusinersena. | 93 |
| Tabela 21 – Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos, prevalência tratada prévia segue com nusinersena) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos e 100% para prevalência tratada prévia)99 | |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1 - Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q..... | 12 |
| Quadro 2- Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com AME tipo 1..... | 16 |
| Quadro 3 - Características dos Subtipos da AME Tipo 1..... | 19 |
| Quadro 4 - Procedimentos de Avaliação Diagnóstica por Eixo na Tabela de Procedimentos do SUS..... | 20 |
| Quadro 5 - Dosagem Recomendada por Idade e/ou Peso Corporal. | 27 |
| Quadro 6 - Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia. | 29 |
| Quadro 7 – Pergunta Estruturada para Elaboração do Relatório (PICO)..... | 30 |
| Quadro 8 – Estratégias de busca segundo as bases de dados utilizadas..... | 31 |
| Quadro 9 - Estudos incluídos na síntese de evidências | 34 |
| Quadro 10 - Resultados ajustados da metanálise de comparações indiretas ajustada por pareamento comparando risdiplam com nusinersena | 48 |
| Quadro 11 – Características do método do estudo de avaliação econômica..... | 77 |
| Quadro 12 - Razões de custo-utilidade incremental calculadas para o caso-base..... | 79 |
| Quadro 13- Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte. 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). | 95 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1- Marcos motores pela OMS | 13 |
| Figura 2- capacidade de aquisição de habilidades motoras grossas. | 14 |
| Figura 3- Evolução da pontuação na escala CHOP-INTEND de 38 pacientes com AME tipo 1 sem tratamento modificador da doença | 15 |
| Figura 4- Escala HINE-2 e marcos motores avaliados | 18 |
| Figura 5 - Mecanismo de ação do risdiplam. | 25 |
| Figura 6 - Programa de desenvolvimento clínico de risdiplam..... | 26 |
| Figura 7- Fluxograma de Seleção de Evidências | 33 |
| Figura 8 - Resultado de CHOP-INTEND para as duas coortes do estudo FIREFISH parte 1..... | 36 |
| Figura 9- Avaliação do alcance de marcos motores após 12 e 24 meses de tratamento para a coorte B do estudo FIREFISH parte 1, medido pela escala HINE-2..... | 38 |
| Figura 10- FIREFISH parte 1: sobrevida livre de evento dos pacientes tratados com risdiplam por até 24 meses (gráfico à direita) comparado à história natural da doença (à esquerda) | 39 |
| Figura 11- Proporção de pacientes livres de evento em 12 meses no estudo FIREFISH parte 2..... | 40 |
| Figura 12 - Alcance de marcos do desenvolvimento motor de acordo com o instrumento HINE-2 no estudo FIREFISH parte 2..... | 41 |
| Figura 13- Mudança média no escore da escala CHOP-INTEND ao longo de 12 meses (FIREFISH parte 2) | 42 |
| Figura 14- Necessidade de hospitalização em 12 meses (FIREFISH parte 2) | 43 |
| Figura 15- Rede de evidências para a metanálise de comparações indiretas entre risdiplam, nusinersena e onasemnogene abeparvovec para AME tipo 1..... | 46 |
| Figura 16- Curvas de Kaplan-Meier projetadas para o desfecho sobrevida livre de ventilação a partir de dados não ajustados e ajustados, comparando risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte para pacientes com AME tipo 1..... | 49 |
| Figura 17 - Representação dos estados de saúde do modelo em relação aos marcos de desenvolvimento motor conforme aferidos pela escala HINE-2..... | 57 |
| Figura 18- Representação dos estados de saúde do modelo e as probabilidades de transição associadas | 61 |
| Figura 19– Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos com extrapolações paramétricas | 64 |
| Figura 20 – Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida total com extrapolações paramétricas | 65 |

| | |
|--|----|
| Figura 21– Comparação das curvas de sobrevida total (OS) do estudo ENDEAR com curvas derivadas de modelo (HR por MAIC; distribuição exponencial)..... | 71 |
| Figura 22 – Comparação das curvas de sobrevida livre de suporte ventilatório (EFS) do estudo ENDEAR com curvas derivadas de modelo (HR por MAIC; distribuição exponencial) | 71 |
| Figura 23 – 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)..... | 80 |
| Figura 24– Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas dos 15 parâmetros mais influentes no modelo de custo-utilidade..... | 82 |
| Figura 25- Análise de sensibilidade probabilística: gráfico de dispersão dos valores de RCUI com variação simultânea de 26 parâmetros em 1000 iterações..... | 83 |

LISTA DE ANEXOS

| | |
|--|-----|
| Apêndice 1 - Estudos excluídos e motivos exclusão | 104 |
| Apêndice 2-Avaliação de Risco de Viés Segundo a Ferramenta de Risco de Viés Newcastle Ottawa. | 105 |
| Apêndice 3- Avaliação de qualidade de ensaios clínico randomizados – RoB 2 – | 106 |
| Apêndice 4-Avaliação de Qualidade de Revisões Sistemáticas da Literatura - AMSTAR 2 – | 107 |

Sumário

| | |
|---|------------|
| 1. APRESENTAÇÃO | 6 |
| 2. RESUMO EXECUTIVO | 7 |
| 3. CONDIÇÃO CLÍNICA | 10 |
| 3.1 Aspectos epidemiológicos e clínicos | 10 |
| 3.2 Escalas motoras para avaliar pacientes com AME tipo 1 | 16 |
| 3.3 Diagnóstico | 19 |
| 3.4 Tratamento recomendado | 20 |
| 3.5 Justificativa para a presente solicitação | 23 |
| 4. A TECNOLOGIA | 25 |
| 4.1 Descrição | 25 |
| 4.2 Ficha técnica | 27 |
| 4.3 Preço proposto para incorporação | 29 |
| 5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA | 30 |
| 5.1 Revisão sistemática | 30 |
| 5.2 Avaliação do risco de viés | 50 |
| 5.3 Conclusões | 52 |
| 6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS INTERNACIONAIS | 54 |
| 7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 54 |
| 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 55 |
| 8.1 Características da análise econômica | 55 |
| 8.2 Método de modelagem | 56 |
| 8.3 Desfechos de saúde | 59 |
| 8.4 Estimativa de custos | 72 |
| 8.5 Resultados | 78 |
| 8.6 Conclusões | 83 |
| 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 85 |
| 9.1 Métodos | 85 |
| 9.2 Resultados | 96 |
| 9.3 Conclusões | 102 |
| 10. LISTA DE APÊNDICES | 104 |
| REFERÊNCIAS | 115 |



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 tipo 1.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: risdiplam (EVRYSDI®)

Indicação: Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1

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. A AME tipo 1, forma mais grave da doença, corresponde a aproximadamente 58% dos casos de AME 5q incidentes e sua manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade. Além de não alcançar nenhum marco motor significativo, com a evolução da doença a criança perde a capacidade de respirar, e de deglutir, necessitando de suporte respiratório e nutricional. 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 1 quando comparado ao tratamento de suporte ou a tratamentos ativos atualmente disponíveis no SUS?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática foi conduzida e nove publicações analisadas, sendo dentre elas seis publicações referentes ao estudo FIREFISH, duas referentes a uma revisão sistemática e metanálise de comparação indireta, e um artigo publicado avaliando parâmetros de toxicidade de retina de risdiplam. O estudo FIREFISH foi dividido em parte 1 (referente à fase 2 - com desfechos de eficácia exploratórios, incluiu 21 pacientes) e parte 2 (referente à fase 3 - com caráter confirmatório de segurança e eficácia, incluiu 41 pacientes). A parte 2 do estudo FIREFISH mostrou que o tratamento com risdiplam proporcionou maior sobrevida livre de evento (necessidade de suporte ventilatório permanente) do que a observada na história natural da doença. Ao final de 12 meses de tratamento com risdiplam, 85% (35/41) dos pacientes tratados estavam vivos e sem necessidade de ventilação mecânica permanente, sendo que 3 pacientes evoluíram para óbito e outros 3 para suporte ventilatório permanente. Do ponto de vista motor, 29% (12/41) dos pacientes alcançaram o desfecho primário de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, e 56% (23/41) alcançaram escore ≥ 40 na escala CHOP-INTEND. No mesmo período de tratamento com risdiplam (N=38), 95% (36/38) dos pacientes vivos mantiveram a

capacidade de deglutir, 89% (34/38) a capacidade de se alimentar por via oral, e 49% não necessitaram de internação. Sem tratamento, como avaliado no estudo de história natural da doença, cerca de 68% dos pacientes vão a óbito antes dos dois anos de idade, e 84% antes dos quatro anos de idade. Além disso, nenhum dos marcos de desenvolvimento mencionados acima (sentar, rolar e ficar em pé) seriam alcançados pelos pacientes com AME tipo 1 sem tratamento. Risdiplam foi bem tolerado e nenhum evento adverso (EA) relacionado ao medicamento levou à descontinuação do tratamento. As principais reações adversas ao medicamento foram diarreia (16%) e exantema (27%). Na revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e nusinersena para pacientes com AME tipo 1 a partir dos estudos FIREFISH e ENDEAR, o risdiplam demonstrou alta probabilidade de superioridade em relação a nusinersena para desfechos de forma estatisticamente significativa. Esses desfechos incluíram: sobrevida livre de eventos, sobrevida total, desfechos diretamente relacionados à função motora (avaliados pelas escalas BSID-III, HINE-2, CHOP-INTEND) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos, EA levando à descontinuação do tratamento, EA graves). 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. O estudo FIREFISH foi classificado com qualidade metodológica moderada.

Avaliação econômica: Um modelo para análise de decisão baseado em coorte simulada de Markov para um caso-base de pacientes com AME tipo 1 e idade de 3 meses foi desenvolvido em Microsoft Excel para estimar a custo-utilidade incremental entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte exclusivo. A perspectiva analítica foi a do SUS, com ciclos mensais, horizonte temporal de 10 anos, e taxa de desconto global de 5% para custos e efetividade. Para preços de risdiplam de R\$ 25.370,00 por unidade de 60 mg e de nusinersena de R\$ 159.000,00 por unidade de 12 mg considerando custo de aplicação, a análise do caso-base identificou risdiplam em situação de dominância estendida sobre nusinersena. Na análise de caso-base, nusinersena sofre dominância estendida pelo risdiplam, e a razão de custo-utilidade incremental entre risdiplam e tratamento de suporte foi calculada em R\$ 5.094.220,37 / QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, em 93,3% de 1000 simulações, risdiplam mostrou-se mais efetivo a um custo maior em relação à nusinersena, e, em 3,3% das simulações, risdiplam foi mais efetivo e menos custoso do que nusinersena (dominância absoluta).

Análise de impacto orçamentário: Considerando os mesmos pressupostos do estudo 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.

Experiência internacional: Em agosto de 2020, o risdiplam foi aprovado nos EUA, 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. Em março de 2021, a 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. Ainda não existem pareceres emitidos pelas demais agências de avaliação de tecnologia em saúde.

Conclusão: Os resultados preliminares do estudo FIREFISH demonstraram resposta tanto nos desfechos de eficácia (escalas motoras, sobrevida livre de evento) quanto nos de segurança (eventos adversos e internações hospitalares), bem como que o risdiplam foi clinicamente eficaz em estabilizar a condição neurodegenerativa quando comparada com os estudos da história natural, a qual demonstra um declínio progressivo no prognóstico no curso da doença para os pacientes com AME. A metanálise (comparação indireta) indica haver alta probabilidade de superioridade de risdiplam em relação ao nusinersena e ao tratamento de suporte para os desfechos avaliados, escores de função motora, sobrevida e segurança. O risdiplam possui uma elevada probabilidade de interferir favoravelmente na história natural da doença e de ser dominante em comparação a nusinersena para o tratamento de bebês portadores de AME tipo 1 no SUS. Além da integração do conjunto das evidências disponíveis, a administração oral de risdiplam, vista como preferencial por pacientes e cuidadores em relação à administração intratecal, evita custos hospitalares e de transporte associados à aplicação da última. Por fim, a utilização do risdiplam no Sistema Único de Saúde para pacientes com AME tipo 1 pode levar a uma economia de recursos da ordem de R\$ 262,3 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 6.000 e 1 a cada 11.000 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 na população geral 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 (1, 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) (1, 5). Trata-se de um distúrbio neuromuscular autossômico recessivo e raro (6), que leva a diferentes graus de comprometimento da função muscular, da expectativa e da qualidade de vida dos indivíduos acometidos (2, 7).

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, 8, 9). 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, 7). 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* (10, 11).

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, 12-16). Sendo assim, pessoas com a mesma doença podem apresentar diferentes níveis de acometimento (2, 17). 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 um início posterior em termos de idade de início dos sintomas, e com gravidade variada; e AME 5q tipo 4 (início dos sintomas na idade adulta) é o tipo menos grave (2, 17).

A seguir, são apresentadas as principais características de AME tipo 1, população alvo deste dossiê:

- **AME tipo 1-** A AME 5q tipo 1 também é conhecida como atrofia muscular espinhal infantil ou doença de Werdnig-Hoffmann. Esses pacientes possuem duas ou três cópias do gene *SMN2*, sendo subclassificados em AME 5q tipo 1B (2 cópias de *SMN2*) e AME 5q tipo 1C (3 cópias de *SMN2*) (18). A manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade. A principal característica deste grupo, além da incapacidade de alcançar marcos motores significativos como sentar sem apoio, é o desenvolvimento de deformidade característica do tórax chamada “peito em forma de sino”, que prejudica a expansão dos pulmões e resulta em problemas respiratórios (19).

O **Quadro 1** apresenta uma síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q. Ressalta-se que a população-alvo do presente dossiê é a de pacientes com AME 5q tipo 1 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 dos subtipos de AME 5q.

| Categoria da AME | Tipo de AME | Proporção aproximada ^a | Idade de início | Número de cópias de <i>SMN2</i> ^b | 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 | | >18 meses | 4 | Sim | Sim | Sim | Fraqueza muscular | Normal |
| | 4 | <5% | > 21 anos | 4 a 8 | Sim | Sim | Sim | Fraqueza muscular progressiva muito lenta | Normal |

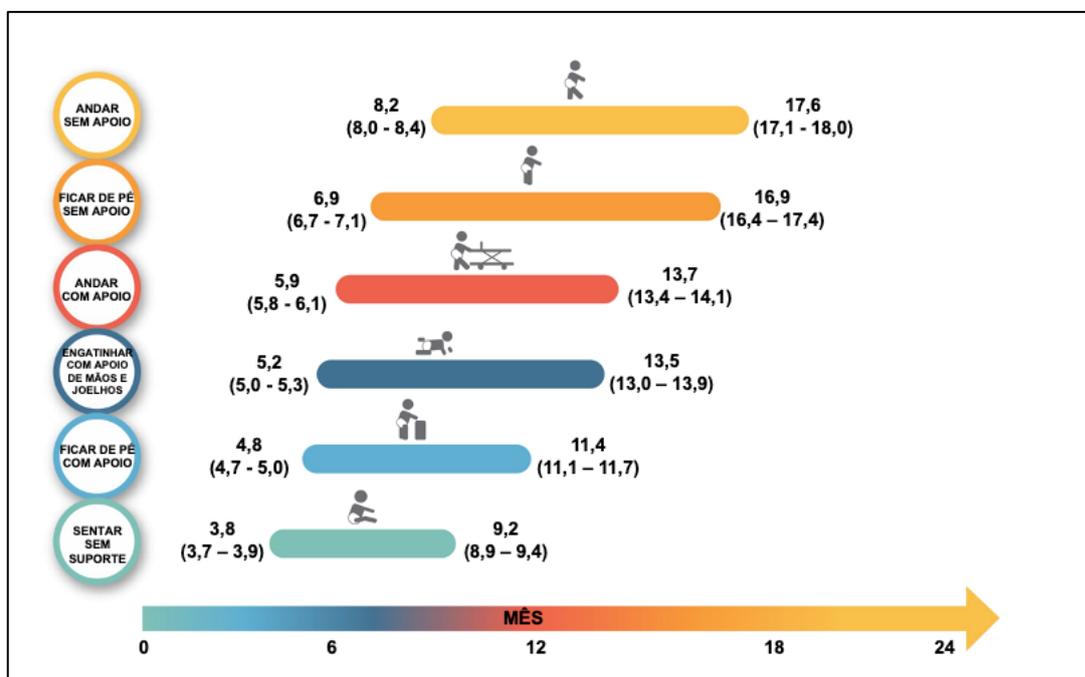
^aIncidência dos casos. ^bA correlação entre tipo de AME e número de cópias de *SMN2* não é absoluta.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, 2019 (3).

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 nos membros inferiores do que superiores dependendo do tipo de AME, ou seja, a fraqueza e atrofia musculares não apresentam uma distribuição homogênea (11, 12, 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 (12, 20).

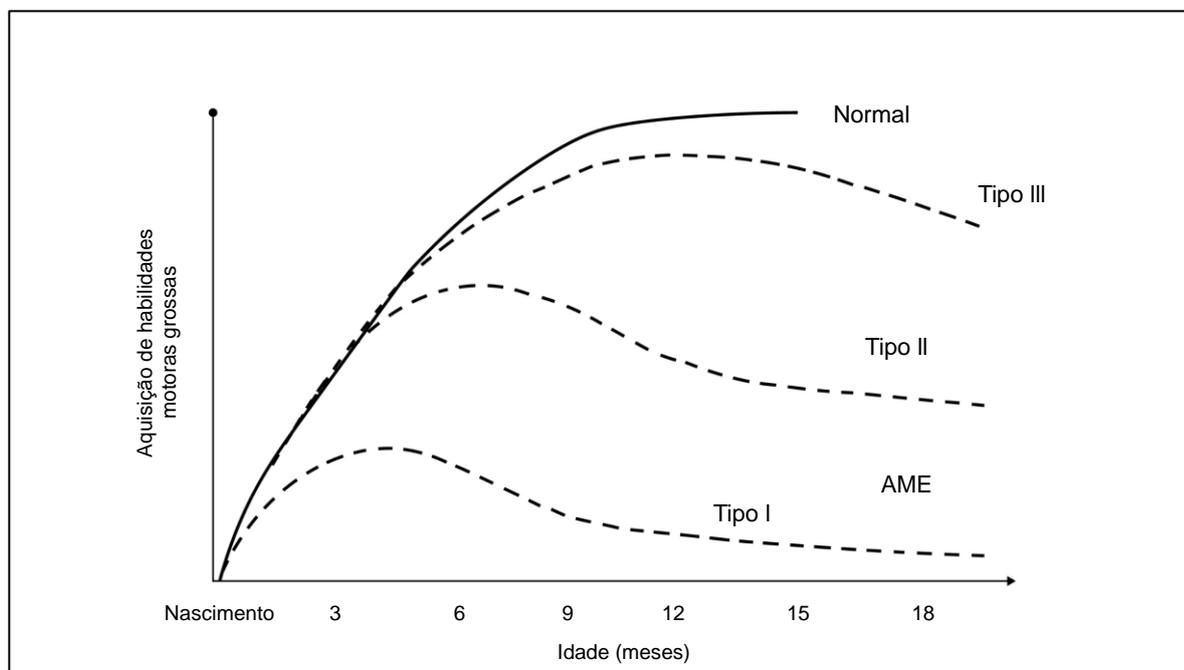
A Organização Mundial da Saúde (OMS) define as janelas de desenvolvimento normal de crianças e bebês saudáveis. Essas janelas indicam a variação normal nas idades de atingimento dos marcos motores e devem servir de base para o acompanhamento do desenvolvimento de bebês e crianças (21), conforme ilustra a **Figura 1**. Com base nela, é possível identificar sinais de atraso de desenvolvimento motor, que são observados em pacientes com AME.

Figura 1- Marcos motores pela OMS



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

Figura 2- capacidade de aquisição de habilidades motoras grossas.

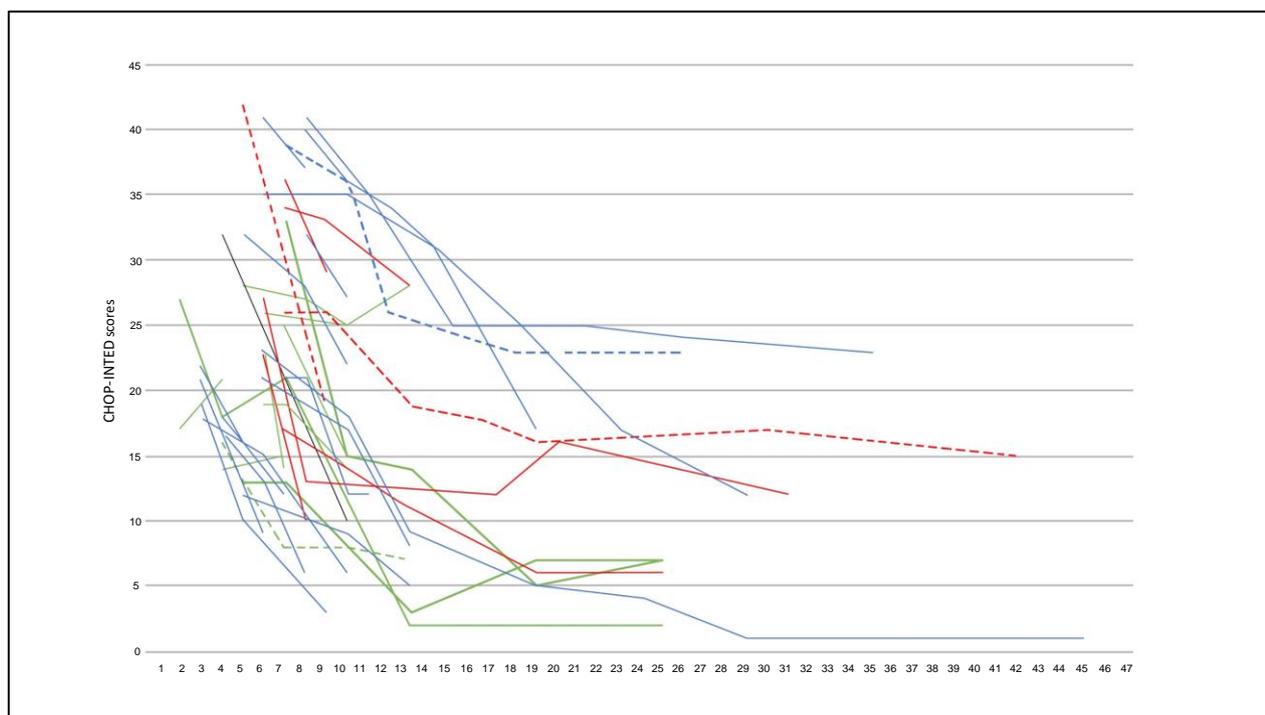


Adaptado de Swoboda e colaboradores (2007) (22)

Um estudo de coorte prospectivo (23) para avaliar as características clínicas e o curso da AME tipo 1 (independente do número de cópias *SMN2*) demonstrou que a idade mediana para atingir o desfecho combinado de óbito ou necessidade de pelo menos 16 horas / dia de suporte ventilatório foi de 13,5 meses (IQR 8,1-22,0 meses), e a necessidade de suporte nutricional (tais como sonda nasogástrica, gastrostomia) precedeu a de suporte ventilatório (tais como ventilação não invasiva ou intubação levando a traqueostomia). A distribuição da idade ao atingir o desfecho combinado foi semelhante para indivíduos com AME tipo 1 que tiveram início dos sintomas antes ou após os 3 meses de idade ($p = 0,58$).

Em pacientes sem tratamento modificador da doença, após o início dos sintomas observa-se um declínio progressivo e inexorável da função motora, conforme ilustrado na **Figura 3**. A avaliação de pacientes individuais ao longo do tempo mostra o declínio da pontuação na escala CHOP-INTEND independentemente da pontuação inicial e do número de cópias de *SMN2* (24).

Figura 3- Evolução da pontuação na escala CHOP-INTEND de 38 pacientes com AME tipo 1 sem tratamento modificador da doença



Detalhes individuais da CHOP-INTEND dos 38 bebês incluídos: A figura mostra os detalhes individuais dos 38 bebês incluídos: em verde NeuroNEXT (25, 26); em vermelho PNCR (23), em azul o grupo italiano (27). A linha pontilhada representa 3 cópias de SMN2, linha preta 4 cópias SMN2. Fonte: adaptado de Mercuri *et al.* 2020. (24)

Em todas as formas de AME, a disfunção neuronal está limitada aos neurônios motores, enquanto os sensoriais se mantêm intactos e a função cognitiva é preservada (7, 28). 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 (29).

Dentro do quadro clínico da AME, a qualidade de vida dos pacientes e familiares também é um fator que deve ser considerado quando avaliadas tecnologias para esta condição. A dependência do paciente para as atividades do cotidiano, como higiene própria, alimentação, transferência da cama ou o ato de vestir-se, trazem consigo, além de um esforço físico, uma carga emocional e psicológica atrelada à doença (30, 31).

A AME também impacta diretamente o planejamento financeiro das famílias, pois a variedade e a natureza dos custos suportados pelas famílias que cuidam de pessoas com

AME são considerados altos e frequentes, não sendo necessariamente conhecidos pelo Estado e nem mesmo pela própria sociedade (32). Esses gastos compreendem custos diretos de equipamentos e dispositivos relacionados às dietas especializadas, gastos com adaptação do lar e consultas médicas rotineiras, visto que são pacientes que requerem um acompanhamento médico e multidisciplinar muito frequente. Esses custos compõem o gasto familiar anual estimado em R\$ 34.298,00 (33). 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 (34), estimado em R\$19.338 (33).

3.2 Escalas motoras para avaliar pacientes com AME tipo 1

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 1 são: *Bayley Scales of Infant Development* (BSID-III), *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND), *Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE). Ainda pode ser utilizada para avaliação de pacientes com AME a escala da Organização Mundial da Saúde (OMS) de marcos motores (*Motor Milestones*). As características dessas ferramentas são apresentadas a seguir:

Quadro 2- Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com AME tipo 1

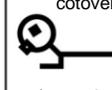
| Ferramenta | Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta | Características |
|--------------------------|--|--|
| OMS* marcos motores (21) | A partir de 4 meses | Avalia um conjunto de seis marcos considerados universais e fundamentais para adquirir a capacidade de andar independentemente. Os marcos são: sentar-se sem apoio, ficar em pé com ajuda, engatinhar com as mãos e joelhos, caminhar com ajuda, ficar em pé sem apoio e caminhar sozinho. |
| BSID-III (35) | 1-42 meses | Avalia o desenvolvimento de bebês e crianças pequenas, sendo possível identificar atrasos e acompanhar o desenvolvimento de acordo com faixa etária. |
| CHOP-INTEND (7, 36, 37) | 2-24 meses | Desenvolvida para pacientes com AME 5q tipo 1, pode ser realizada naqueles em ventilação mecânica não invasiva ou invasiva. É composta por 16 itens, cada um classificado de 0 a 4, dando uma pontuação total máxima de 64 pontos |
| HINE-2 (38, 39) | 2-24 meses | Avalia um conjunto de 8 marcos motores para determinar o desenvolvimento dos pacientes. Possui uma escala ordinal de 3 a 5 pontos para cada marco, a pontuação máxima é 26. |

*Organização Mundial da Saúde (OMS)

Estudos da história natural de pacientes com AME tipo 1 reportando o status funcional são poucos (23, 26). Ainda assim, a escala mais comumente utilizada em estudos clínicos é a CHOP-INTEND, projetada para atender a cinco objetivos principais: (1) ser aplicável a bebês e crianças com um repertório infantil de habilidades motoras (2) ser útil em uma ampla variedade de distúrbios neuromusculares que se apresentam na primeira infância bem como para AME tipo 1 (3) ser administrada em um curto período de tempo e ser tolerada por bebês fracos (4) ser responsiva a mudanças ao longo do tempo e (5) capturar tanto o aumento quanto a diminuição na função motora sem um efeito teto ou efeito piso na população do tipo 1 (23). Essa escala foi projetada de forma a garantir que o escore final contenha itens internamente consistentes e confiáveis quando usados nessa população-alvo (24). Em estudo da história natural da doença, verificou-se o declínio desse parâmetro ao longo do tempo em absolutamente todos os pacientes, independentemente da pontuação inicial e do número de cópias de *SMN2* (vide **Figura 3-** Evolução da pontuação na escala CHOP-INTEND de 38 pacientes com AME tipo 1 sem tratamento modificador da doença.) (24).

Já, a escala HINE-2 é baseada em escalas de fisioterapia e a maioria dos itens são pontuados apenas observando um bebê ou criança pequena (38). De Sanctis e colaboradores (2016) (40) analisaram 33 bebês com AME tipo 1 usando a avaliação HINE-2. O grupo mais jovem (bebês com o fenótipo mais grave que também tiveram início dos sintomas antes de 6 meses de idade) marcou 0 em todos os domínios avaliados e não aumentou sua pontuação ao longo dos 12 meses do estudo. Bebês com início de sintomas após os 6 meses de idade obtiveram maior preservação de um escore 1 quando comparados àqueles com início antes dos 6 meses de idade. No entanto, a pontuação máxima alcançada foi 1 de uma escala de 4, indica apenas o cumprimento parcial do marco. Nenhum bebê melhorou em sua pontuação ao longo do tempo (40). A **Figura 4** apresenta os domínios avaliados pela escala HINE.

Figura 4- Escala HINE-2 e marcos motores avaliados

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|--|--|--|--|
| Controle da cabeça | Incapaz de manter a cabeça na posição vertical (normal até 3 meses) | Oscila (normal até 4 meses) | Mantém a cabeça na posição vertical todo o tempo (normal a partir de 5 meses) | | |
| Sentar | Incapaz de sentar | Senta com suporte nos quadris  (normal aos 4 meses) | Senta com apoio  (normal aos 6 meses) | Senta de forma estável  (normal aos 7-8 meses) | Pivô (rotação)  (normal aos 9 meses) |
| Agarra voluntariamente | Não agarra | Usa toda a mão | Usa o indicador e o polegar de forma imatura | Preensão em movimento de pinça | |
| Capacidade de chutar em supino | Não chuta | Chuta horizontalmente mas não eleva as pernas | Chuta verticalmente  (normal aos 3 meses) | Toca as pernas  (normal aos 4-5 meses) | Toca os dedos dos pés  (normal aos 5-6 meses) |
| Rolar | Não rola | Rola para o lado (normal aos 4 meses) | De prono para supino (normal aos 6 meses) | Supino para prono (normal aos 6 meses) | |
| Engatinhar ou rastejar | Não eleva a cabeça | Sobre os cotovelos  (normal aos 3 meses) | Sobre a mão espalmada  (normal aos 4 meses) | Rasteja usando o abdomen  (normal aos 8 meses) | Engatinha usando as mãos e joelhos  (normal aos 10 meses) |
| Ficar em pé | Não suporta o peso | Suporta o próprio peso (normal aos 4 meses) | Fica em pé com apoio (normal aos 7 meses) | Fica em pé sem ajuda (normal aos 12 meses) | |
| Caminhar | | Oscilação de joelhos em pé com apoio (normal aos 6 meses) | Caminha com apoio (normal aos 12 meses) | Caminha de forma independente (normal até os 15 meses) | |

A escala BSID-III permite avaliar diferentes domínios de desenvolvimento infantil, sendo o mais utilizado para AME o domínio de marco motor, pois estima limiares de desenvolvimento de acordo com os segundos de atividade que a criança exerce (35, 41). Por exemplo, item 4 “controle da cabeça ereta por 3 segundos” ou item 22 “senta sem apoio por 5 segundos”. Não foram encontrados estudos de história natural da doença de pacientes com AME tipo 1 que indiquem uma pontuação nesta escala em específico, no entanto, ela tem sido bastante utilizada nos novos estudos justamente por permitir acompanhar sutis evoluções do desenvolvimento de acordo com faixa etária e o tempo de atividade (42).

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 (43).

O diagnóstico da AME tipo 1 pode ser feito em pacientes sintomáticos ou pré-sintomáticos. Em pacientes sintomáticos, o diagnóstico parte da identificação de sinais clínicos característicos na criança com até seis meses de idade, como hipotonia, paresia (perda parcial da motricidade), arreflexia e miofasciculações (fasciculações musculares) (3, 4). Essa fraqueza é progressiva e simétrica, sendo mais acentuada nos braços do que nas pernas. Nos primeiros anos de vida, está diretamente relacionada à incapacidade de atingir determinados marcos do desenvolvimento motor, como se sentar, engatinhar e apoiar-se (43).

Em pacientes pré-sintomáticos, o diagnóstico parte de uma suspeita familiar, em casos de parentes com AME, ou de triagem neonatal na população em geral. No caso de pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, recomenda-se a realização de teste genético logo após o nascimento ou até mesmo no período pré-natal do filho consanguíneo (3, 15).

A maioria dos pacientes com AME tipo 1 apresenta duas cópias do gene *SMN2* e, apesar de este ser um importante fator de classificação da AME, isoladamente não define o fenótipo (3). Idade do aparecimento dos sintomas, desenvolvimentos motor e respiratório devem ser avaliados (38). As características dos subtipos da AME tipo 1 estão apresentadas no **Quadro 3**.

Quadro 3 - Características dos Subtipos da AME Tipo 1.

| Tipo de AME | Início da doença | Marco do desenvolvimento | Número de cópias de <i>SMN2</i> |
|-------------|------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 0 ou 1a | Pré-natal | Nenhum | 1 |
| 1 b/c | < 6 meses | Controle cefálico pobre ou ausente | 2 a 3 |

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo 1 (3).

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, 44). Os procedimentos de avaliação diagnóstica para este eixo na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (45) estão descritos no **Quadro 4**.

Quadro 4 - 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 <i>amplicon</i> 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 a 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. |

Os demais exames (laboratoriais, de imagem e outros) necessários para subsidiar o diagnóstico de Doenças Raras constam na tabela de procedimentos do SUS (30).

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) (18, 19, 46).

3.4 Tratamento recomendado

Sendo uma condição clínica neurodegenerativa e progressiva, a AME requer cuidados multidisciplinares, medidas de suporte e acompanhamento médico especializado (3). Além disso, recentemente foram desenvolvidas terapias medicamentosas e genéticas específicas que serão apresentadas a seguir. Acredita-se que os melhores resultados possam ser obtidos com a utilização de medidas não farmacológicas e agentes terapêuticos específicos para AME tipo 1 (47).

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, 32, 38, 48). 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 (3).

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 (49).

Pessoas com AME precisam ter a função respiratória avaliada regularmente, para que complicações mais graves sejam evitadas (3). Intervenções importantes incluem métodos para mobilização e remoção de secreções das vias aéreas e suporte respiratório. As técnicas de mobilização e remoção de secreção envolvem fisioterapia torácica manual ou mecânica com drenagem postural, assistência manual à tosse ou o uso de um dispositivo mecânico de insuflação e exsuflação (49). A ventilação não invasiva (VNI) é uma alternativa à traqueostomia e ao suporte convencional de ventilação mecânica em algumas crianças com insuficiência respiratória (50-52). A intervenção precoce com suporte respiratório não invasivo pode melhorar a qualidade de vida de bebês com AME tipo 1 (49). No entanto, o uso de VNI apresenta algumas limitações: o uso prolongado de VNI (que comumente deve ser superior a 16 horas por dia) está associado a complicações como irritações e lesões de pele, hipoplasia (diminuição do desenvolvimento) da face média, distensão gástrica e vômitos (3).

Por fim, nos casos mais graves, a doença tende a evoluir de modo que a VNI acaba não sendo suficientemente efetiva, e a ventilação mecânica invasiva torna-se a única alternativa. Entretanto, decisões quanto à indicação e momento para início do suporte ventilatório invasivo devem ser individualizadas, levando-se em consideração fatores clínicos, experiência da equipe assistente, bem como valores e preferências do paciente e de sua família (49).

Cuidados Nutricionais

Pacientes com AME apresentam significativos desafios relacionados à nutrição, por isso a importância do acompanhamento especializado. Em todos os pacientes, é importante o consumo de vitamina D e cálcio (3), de forma a evitar problemas como osteopenia e osteoporose (3, 47).

O cuidado nutricional e gastrointestinal em pacientes com AME tipo 1 tem como principais objetivos a redução de risco de broncoaspiração durante a alimentação, a prevenção e o tratamento da desnutrição devido à disfagia e o controle do peso corporal (que

tende a ser excessivamente baixo nesses pacientes). Outros problemas comuns na AME tipo 1 incluem refluxo gastroesofágico, retardo no esvaziamento gástrico e constipação (6).

Como regra, a consistência dos alimentos deve ser ajustada para melhorar a deglutição e proteger contra a broncoaspiração (3). A gastrostomia precoce em lactentes com AME tipo 1 pode ajudar a manter uma nutrição adequada e reduzir o risco de broncoaspiração.

Cuidados Ortopédicos

O foco do cuidado ortopédico em pacientes com AME tipo 1 é a otimização de funcionalidade, da tolerância a diferentes posições e melhora da qualidade de vida geral (3, 53). O uso de órtese na coluna vertebral para pacientes com AME tipo 1 deve ser feito com cautela, pois na posição sentada ocorre redução significativa do volume corrente expiratório desses pacientes (54).

Outros cuidados

Ainda que incomum, pacientes com AME tipo 1 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

As medidas farmacológicas apresentam caráter essencialmente de terapia modificador da doença e mudaram a perspectiva de vida dos pacientes (55). Atualmente as opções de tratamento medicamentoso da AME incluem três agentes terapêuticos aprovados pela ANVISA: nusinersena, onasemnogeno-abeparvovec, e risdiplam (objeto deste pedido de avaliação). Sendo que apenas o primeiro (nusinersena) está disponível no SUS e terá papel de comparador no presente dossiê.

Nusinersena

O nusinersena (Spinraza[®]) é fornecido pelo SUS para os pacientes diagnosticados com AME tipo 1 que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença (3). 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* para aumentar a produção da proteína de sobrevivência do neurônio motor (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 micrucusteio 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, e as demais podem acontecer no Centro Cirúrgico Ambulatorial (33). 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 é o ENDEAR (56), um ensaio clínico randomizado com 122 participantes e controlado por procedimento *sham*. Foi demonstrado benefício clínico nos desfechos primários (escala HINE-2, sobrevida livre total e sobrevida livre de ventilação mecânica) para os pacientes de AME tipo 1 com menos de 7 meses de idade no momento da triagem.

Os eventos adversos mais comuns associados ao tratamento intratecal com nusinersena foram infecções do trato respiratório e constipação (3, 57). Como a administração do medicamento é via intratecal, os pacientes com AME 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 (58-61).

3.5 Justificativa para a presente solicitação

Os encargos clínicos, econômicos, humanísticos e de cuidadores associados à AME tipo 1 permanecem significativos. Um estudo recente de *linkage* de dados do DATASUS (62) demonstrou que os pacientes com AME exigem grande uso de recurso da saúde pública, uma vez que, de modo geral, são pacientes que precisam de um atendimento próximo e frequente, de consultas ambulatoriais ou internações hospitalares por ano. Isso também se evidenciou no estudo brasileiro de microcusteio de pacientes AME, somado ainda ao fato de que os pacientes AME tipo 1 apresentam maior despesa anual familiar (33).

Apesar do nusinersena ter alterado o manejo e os resultados potenciais para indivíduos com AME (57), o procedimento pode ser incômodo para pacientes e familiares. Muitas vezes o procedimento requer sedação (principalmente em bebês e crianças pequenas) para sua realização, e não é uma via de administração factível para todos os pacientes com AME, especialmente na presença de escoliose grave, contraturas articulares, ou prévia correção cirúrgica da coluna vertebral (61, 63, 64).

Chen e colaboradores (2020) (65), 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 (65).

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

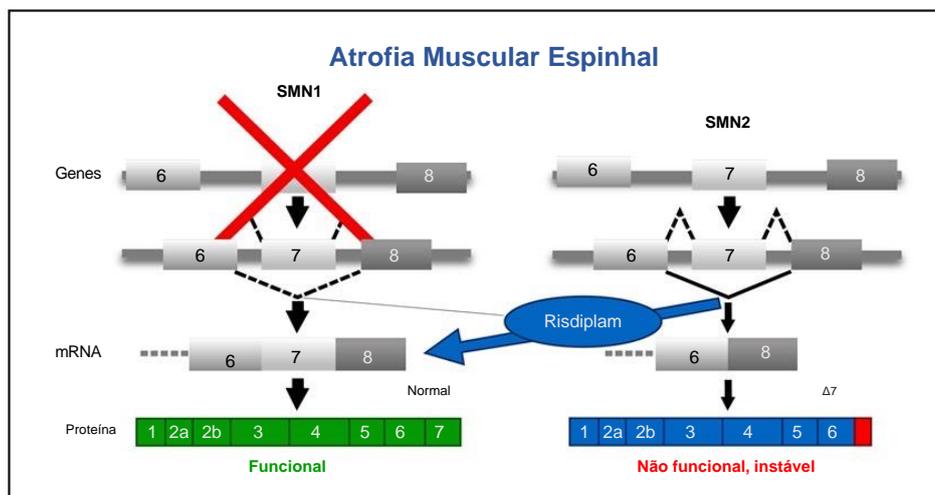
Reconhece-se, portanto, a importância de uma tecnologia que, além de significativo benefício clínico, ofereça a viabilidade e factibilidade da administração oral. Somado a isso, tem-se o expressivo gasto com transporte hoje praticado pelas famílias e prefeituras, estimado em gasto anual de R\$ 10.129,00 (33), no deslocamento do paciente com AME a um centro de referência periodicamente para receber a punção lombar. Uma tecnologia que ofereça essa conveniência representa um importante avanço no tratamento de pacientes com AME tipo 1.

4. A 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 (13, 66), 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 5**), aumentando assim a expressão da proteína SMN de comprimento total a partir do gene *SMN2* de uma maneira dependente da dose (66). Após a administração oral, 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 sistema nervoso central (SNC) quanto nos músculos e outros tecidos periféricos. Ao aumentar os níveis da proteína SMN no SNC e na periferia, espera-se que a progressão da doença seja adiada.

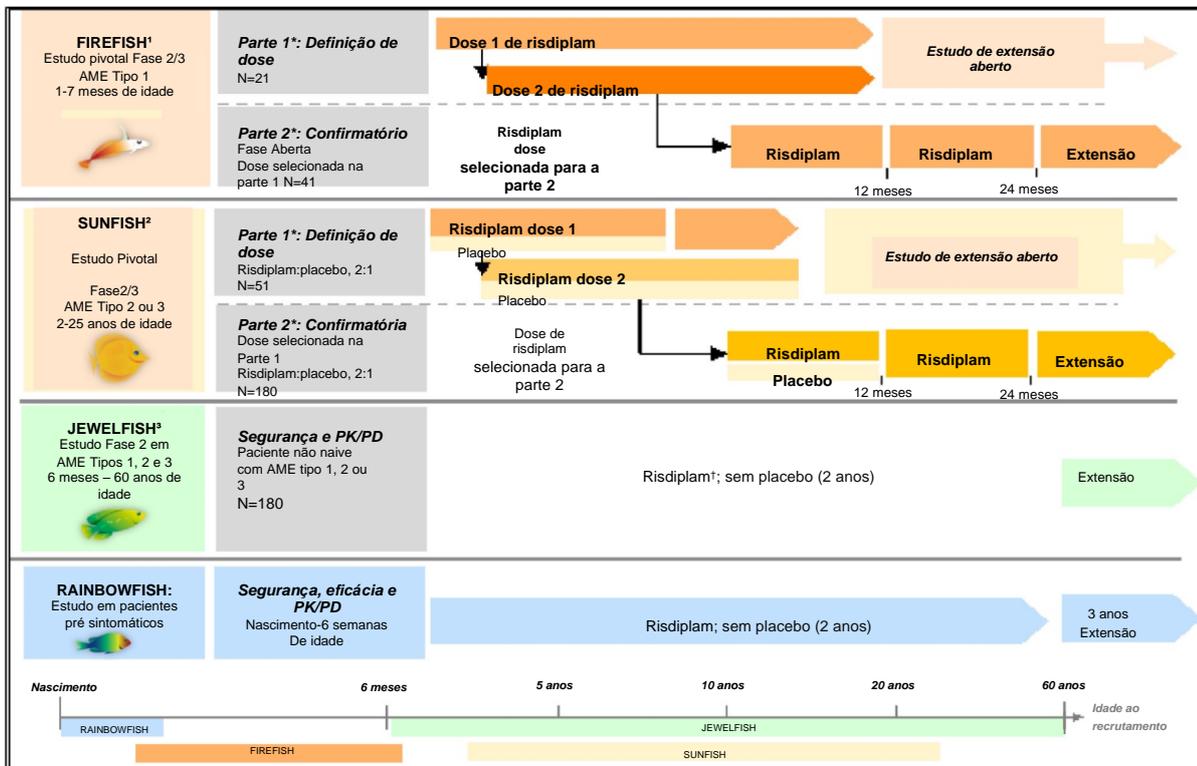
Figura 5 - Mecanismo de ação do risdiplam.



Fonte: traduzido e adaptado de Swoboda (2011) (67).

Conforme demonstrado na figura abaixo (**Figura 6**), os estudos de segurança e eficácia de risdiplam foram realizados em população heterogênea, incluindo pacientes brasileiros, nos estudos FIREFISH, SUNFISH e RAINBOWFISH.

Figura 6 - Programa de desenvolvimento clínico de risdiplam



Fonte: material fornecido pelo fabricante.

O estudo pivotal para AME tipo 1 é o estudo FIREFISH, conforme descrição abaixo:

- FIREFISH (NCT02913482) - ensaio clínico aberto, dividido em parte 1 (fase 2) e parte 2 (fase 3), conduzido em bebês com AME tipo 1 com 1 a 7 meses de idade e duas cópias do gene *SMN2*. A parte 1, com 21 crianças, teve como objetivo avaliar a tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do risdiplam e determinar a dose ideal, que foi usada na parte 2. Na parte 2, 41 crianças foram tratadas com risdiplam por 24 meses, seguido por uma extensão não-cega. O objetivo principal (desfecho primário) da parte 2 foi avaliar a eficácia medida pela proporção de bebês capazes de sentar-se sem apoio durante 5 segundos após 12 meses de tratamento, conforme avaliado pelo item 22 escala BSID-III. Os desfechos secundários incluíram sobrevida livre de evento (porcentagem de bebês vivos e/ou sem necessidade de ventilação permanente), e além disso, utilização das principais escalas de avaliação da função motora (CHOP-INTEND, HINE-2) (68).

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 de 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 possui 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 adversa: 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 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.

| Medicamento | 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 1 com diagnóstico genético confirmatório e que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente, visando embasar a solicitação de incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

5.1 Revisão sistemática

Para a revisão 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 1 sem VM invasiva permanente |
| Intervenção | Risdiplam |
| Comparação | Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso |
| Desfechos (Outcomes) | Desfechos clínicos de eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde. |
| Tipo de estudo | Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos não-randomizados. |

VM ventilação mecânica

Pergunta: O uso de risdiplam é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo 1 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 no PCDT para pacientes com AME tipo 1.

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-Analysis (PRISMA)* (69).

Buscas por artigos de revistas ou anais de congressos 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 *abstracts* de publicações selecionadas.

Foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados ou estudos comparativos não randomizados;
- Comparação direta ou indireta com as opções atualmente disponíveis no SUS, 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 (pacientes com atrofia muscular espinhal tipo 1), não comparador com o SUS ou revisões narrativas sem resultado de desfecho clínico. 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 |
|---------------------------|---|-----|---------------------------|
| Medline via 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" | 37 | 28/03/2021 |
| 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' | 148 | 28/03/2021 |

| | | | |
|----------------------------|--|----|------------|
| Cochrane CENTRAL | "Risdiplam" OR Evrysdi 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 | 28/03/2021 |
| Literatura cinzenta | Relatórios de Evidências disponibilizados pela 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 (70)
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I (71);
- Estudos longitudinais observacionais comparativos (caso-controle e coorte): ROBINS-I (71);
- Estudos clínicos de coorte seria utilizada a ferramenta New Castle Ottawa (72);
- Revisões sistemáticas: AMSTAR-2 (73).

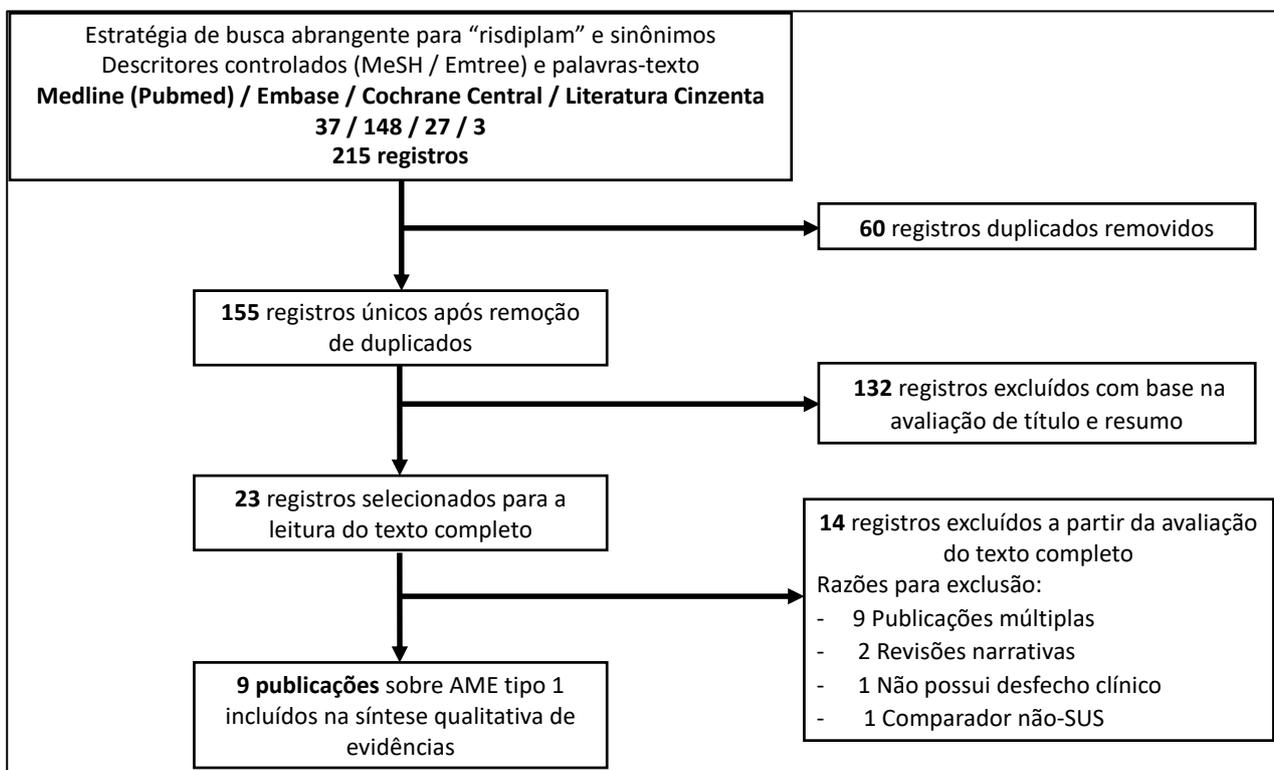
5.1.4 Síntese e análise dos dados

A avaliação global da evidência foi realizada para os principais desfechos de eficácia e segurança, seguindo as Diretrizes do Ministério da Saúde (MS) (72).

5.1.5 Resultados

Foram inicialmente identificadas 212 publicações, além destas foram incluídas dois relatórios de resultados não publicados (disponibilizados na íntegra no processo de submissão) e um resumo de congresso do fabricante, totalizando 215 registros. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 155 resumos e selecionados para leitura na íntegra 23 publicações, das 9 quais foram aprovados para compor a revisão (**Figura 7**). Os estudos excluídos e os motivos de exclusão encontram-se detalhados na seção de apêndices (**Apêndice 1**) ao final deste documento.

Figura 7- Fluxograma de Seleção de Evidências



Das 9 publicações analisadas, seis publicações eram referentes ao estudo FIREFISH (68, 74-78), conforme demonstrado no **Quadro 9**.

Quadro 9 - Estudos incluídos na síntese de evidências

| Autores | Estudo | Ano | Referência |
|---|---|-----------|-------------|
| Baranello, G. et al. (2) / Servais, L. et al. (3) / Darras, et al. | <i>FIREFISH</i> (Resumo de congresso (5) / Artigo científico publicado) | 2020/2021 | (68, 74-78) |
| Daigl, M. et al. / Ribeiro VA et al. | <i>Comparação Indireta de Tratamentos</i> (Resumo de congresso e relatório de estudo completo) | 2019/2020 | (79, 80) |
| Sergott, et al. | <i>Artigo publicado</i> | 2021 | (81) |

Resumos de estudos de coorte

O estudo principal identificado e referido em todas as publicações é o FIREFISH (NCT02913482), estudo multicêntrico, aberto, em duas partes, em bebês com idades de 1 a 7 meses, com diagnóstico de AME Tipo 1 e duas cópias do gene *SMN2*. A parte 1 do estudo teve como objetivo analisar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética/farmacodinâmica de níveis variados de doses de risdiplam, além de desfechos exploratórios de eficácia, a fim de determinar a dose para a parte 2 do estudo.

Duas publicações (74, 75) referente a dois diferentes pontos de corte da parte 1 (fase 2) do estudo foram encontradas (12 e 24 meses), bem como duas publicações (76, 78) referentes à parte 2 (fase 3), e uma publicação que contempla ambas as partes (77). Outras duas publicações são metanálises de comparações indiretas que incluíram o estudo FIREFISH como referência sobre a efetividade do risdiplam para AME tipo 1, apresentadas em formato de resumo de congresso e relatório não publicado mas disponibilizado na íntegra no processo de submissão (79, 80). E por fim, um artigo publicado avaliando parâmetros de retino toxicidade de risdiplam (81). O Relatório de Estudo Clínico Completo (*Clinical Study Report*) (68) não foi incluído na avaliação da evidência, mas contempla e apoia ambas as partes do estudo e foi disponibilizado na íntegra no processo de submissão.

FIREFISH Parte 1 (74, 75)

A publicação de Baranello e colaboradores (2021) (75) teve como finalidade comparar a eficácia e a segurança após 12 meses de tratamento com risdiplam em baixa (0,08 mg/kg por pelo menos 12 meses) e alta dose (0,2 mg/kg para crianças abaixo 2 anos de idade). Os resultados apresentados foram os desfechos primários de segurança e farmacocinética/farmacodinâmica de risdiplam, e os desfechos exploratórios de eficácia

medidos pelas escalas CHOP-INTEND, BSID-III (item 22 sentar sem apoio por 5 segundos) e HINE-2, e sobrevida livre de eventos. As características basais para as duas coortes são apresentadas na **Tabela 2**.

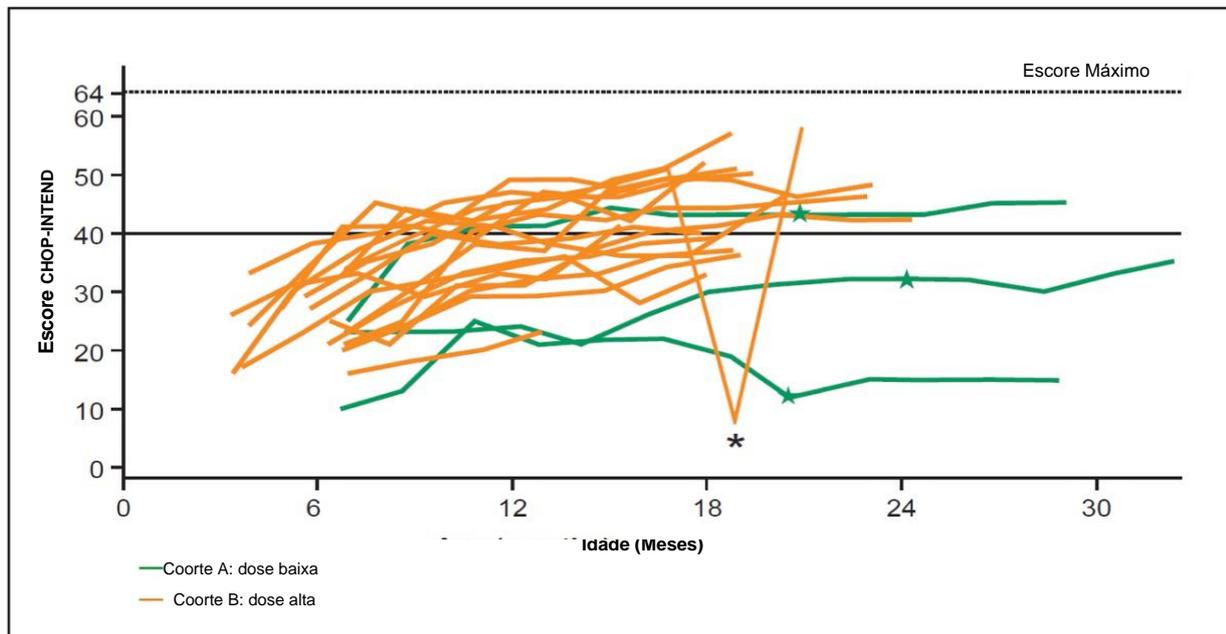
Tabela 2 - Características basais estudo FIREFISH, parte 1.

| | Coorte A (n=4) Menor dose | Coorte B (n=17) Maior dose | Todos pacientes (n=21) |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Sexo feminino, n (%) | 4 (100) | 11 (65) | 15 (71) |
| Idade em meses no início dos sintomas, mediana (intervalo) | 2,7 (2-3) | 1,5 (0,9-3) | 2 (0,9-3) |
| Idade em meses ao diagnóstico, mediana (intervalo) | 3,3 (2,5-5,1) | 3 (0,9-5,4) | 3 (0,9-5,4) |
| Idade em meses na inclusão, mediana (intervalo) | 6,9 (6,7-6,9) | 6,4 (3,3-6,9) | 6,7 (3,3-6,9) |
| Escore CHOP-INTEND, mediana (intervalo) | 23,5 (10-25) | 24 (16-34) | 24 (10-34) |
| Escore HINE, mediana (intervalo) | 1 (0-3) | 1 (0-2) | 1 (0-3) |

Fonte: Baranello et al (2021) (75)

Após 12 meses recebendo risdiplam, 59% dos pacientes da coorte de alta dose (10/17) alcançaram ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND (**Figura 8**). Sem tratamento, crianças com AME tipo 1 raramente alcançam 40 pontos nessa escala (23). Para fins de comparação com a história natural da doença, um estudo de coorte de 17 pacientes com AME tipo 1 (2014) demonstrou que a taxa média de declínio no CHOP-INTEND foi de 1,27 pontos / ano (intervalo de confiança 95%: -2,33; - 0,21, $p = 0,02$) em pacientes AME tipo 1 não tratados (23).

Figura 8 - Resultado de CHOP-INTEND para as duas coortes do estudo FIREFISH parte 1



Cada linha representa um bebê individual. Bebês incluídos no estudo FIREFISH Parte 1 (N = 21). Coorte A, em verde: coorte de baixa dose. Coorte B, em laranja: dose ajustada por protocolo. Os três bebês sobreviventes da Coorte A foram subsequentemente ajustados com a dose nas idades de 24,4, 20,6 e 20,8 meses, respectivamente. Uma pontuação de 0 foi dada para itens perdidos na avaliação CHOP-INTEND. Corte de dados: 27 de fevereiro de 2019. *Corresponde a uma criança da Coorte B que não cooperou durante a avaliação CHOP-INTEND.

Os marcos motores aferidos pela escala HINE-2 para todos os pacientes (n=21) após 12 meses de tratamento foram: 43% (9/21) dos bebês foram capazes de manter o controle da cabeça ereta; 10% (2/21) dos bebês foram capazes de rolar da posição supino para prono; 29% (6/21) dos bebês sentavam independentemente; 5% (1/21) foram capazes de ficar em pé suportando o próprio peso, e 10% (2/21) dos bebês foram capazes de tocar o dedos dos pés em posição supino. Adicionalmente, 33% dos pacientes da coorte de alta dose (7/17) foram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, conforme medido pelo item 22 da escala BSID-III.

Com relação ao desfecho sobrevida livre de evento, verificou-se que 90% (19/21) dos pacientes estavam livres de evento após 12 meses de tratamento com risdiplam. Tempo livre de eventos no FIREFISH foi definido como estar vivo e sem a necessidade de ventilação permanente, ou seja, sem traqueostomia ou BiPAP (do inglês, *Bi-level Positive Airway Pressure* - pressão positiva em vias aéreas em dois níveis \geq 16 horas por dia, continuamente por $>$ 3 semanas, ou intubação contínua $>$ 3 semanas). Os eventos adversos graves mais

comuns foram pneumonia (em três bebês), infecção viral do trato respiratório, insuficiência respiratória aguda e dificuldade respiratória (em dois bebês cada). Os desfechos de segurança são apresentados na **Tabela 3**.

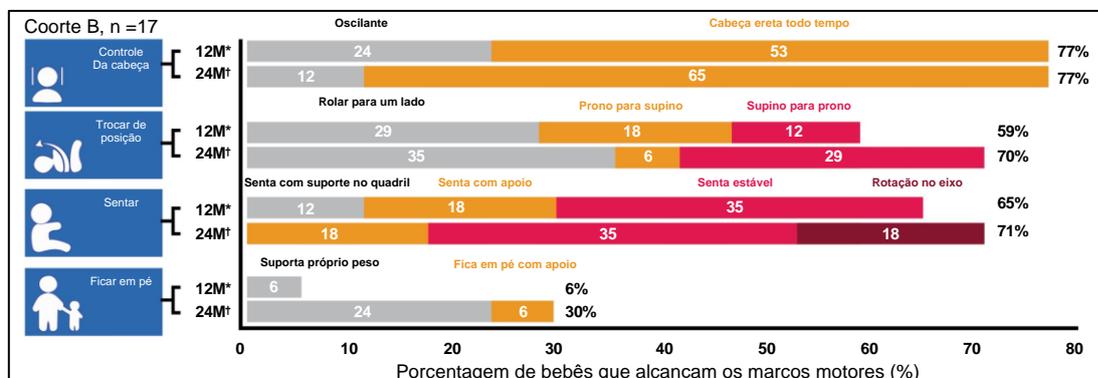
Tabela 3 - Desfechos de segurança do estudo FIREFISH parte 1

| | | Total pacientes (n=21) |
|---|----------|---------------------------|
| Descontinuação do estudo devido a AE relacionado ao tratamento | | 0 |
| Pelo menos um EA, n (%) | | 21 (100) |
| Pelo menos um EA grave, n (%) | | 10 (48) |
| Pirexia | | 11 (52) |
| Infecção do trato respiratório superior | | 9 (43) |
| EA mais comuns, n (%) | | |
| | Diarreia | 6 (29) |
| | Vômito | 5 (24) |
| | Tosse | 5 (24) |
| EA grau 3-5, n (%) | | 9 (43) |

Baranello e colaboradores (2021) (74): recorte de 24 meses.

Esta publicação apresentou a análise de 24 meses da parte 1 do estudo FIREFISH (coorte B, n=17), e mostrou que 59% (10/17) dos bebês tratados com risdiplam eram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, de acordo com o item 22 da escala BSID-III “sentar sem suporte por 5 segundos” (35), e 88% (14/17) das crianças estavam vivas e sem a necessidade de ventilação permanente. O tratamento dos pacientes com AME tipo 1 com risdiplam por 24 meses também resultou em ganho contínuo de marcos motores em comparação à análise de 12 meses, como rolar, se sentar e ficar em pé, e esta comparação pode ser evidenciada na **Figura 9**.

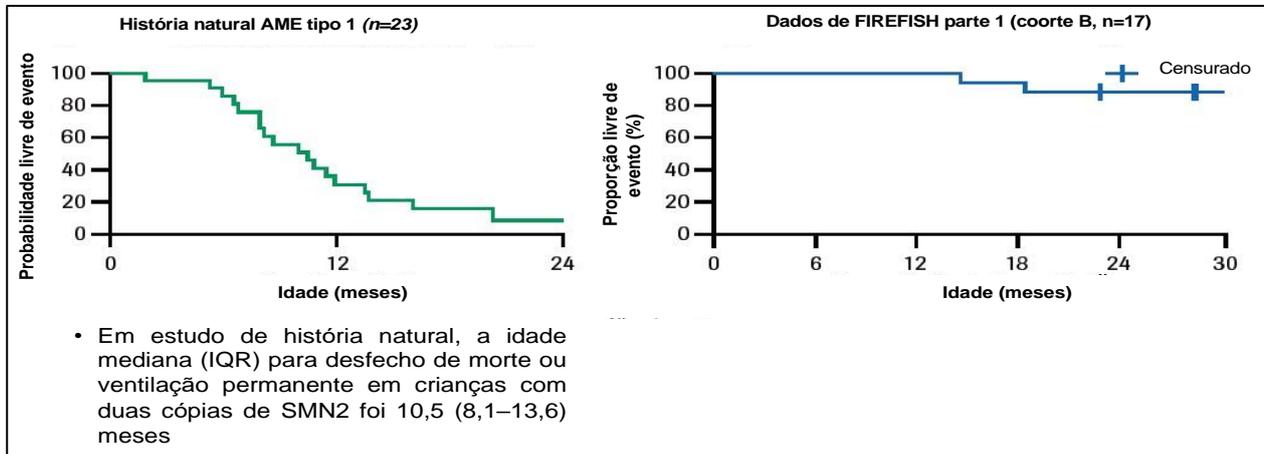
Figura 9- Avaliação do alcance de marcos motores após 12 e 24 meses de tratamento para a coorte B do estudo FIREFISH parte 1, medido pela escala HINE-2.



*Data de corte: 27 de fevereiro 2019. *Data de corte: 3 de março 2020. FIREFISH parte 1: coorte B (maior dose), dose ajustada por protocolo. Melhora definida como > 1 ponto de aumento nos marcos motores referidos.

Todos os pacientes mantiveram a habilidade de deglutir, 93% (13/14) eram capazes de alimentar-se por via oral, e nenhum evento adverso levou à descontinuação do tratamento. Ainda, 71% (12/17) dos pacientes incluídos na amostra atingiram um resultado ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND após 24 meses de acompanhamento. Com base no estudo de Finkel e colaboradores (2014) (23) sobre a história natural de pacientes com AME tipo 1 e duas cópias de *SMN2*, a idade mediana de acontecimento de eventos foi 10,5 meses (evento sendo definido como morte ou a necessidade de ventilação permanente [definida como ≥ 16 horas por dia continuamente por ≥ 2 semanas]). A **Figura 10** apresenta os resultados comparados com a história natural da doença.

Figura 10- FIREFISH parte 1: sobrevida livre de evento dos pacientes tratados com risdiplam por até 24 meses (gráfico à direita) comparado à história natural da doença (à esquerda)



A idade mediana de 10,5 meses (IQR 8,1-13,6) para atingir o desfecho combinatório diz respeito a pacientes com duas cópias do gene *SMN2*, a fim de tornar-se uma população comparável à do FIREFISH parte 1. IQR, intervalo interquartil. AME, atrofia muscular espinhal.

FIREFISH Parte 2:

Servais e colaboradores 2020 (76, 78) e Darras e colaboradores 2020 (68)

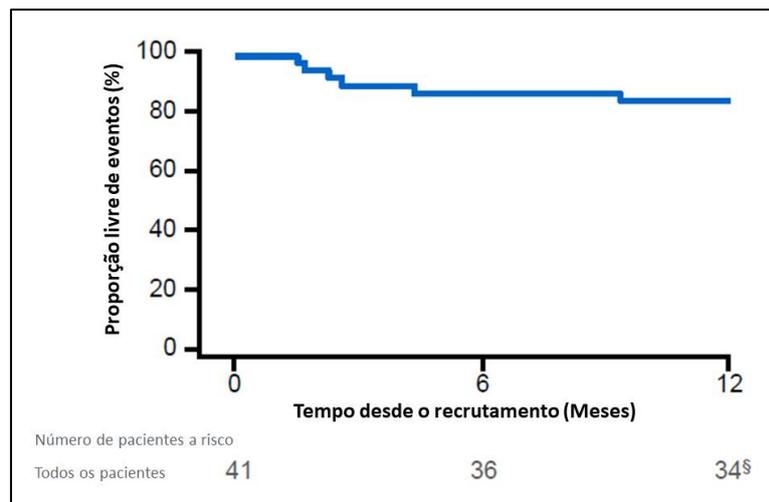
Esta publicação é referente aos resultados da parte 2 do estudo FIREFISH. O desfecho primário dessa parte do estudo foi a proporção de pacientes capazes de sentar-se sem suporte por cinco segundos após 12 meses de tratamento com risdiplam. O desfecho foi avaliado por meio do domínio de habilidades motoras da escala Bayley (BSID-III). Além disso, foram descritos a sobrevida livre de evento (a proporção de pacientes vivos e sem a necessidade de ventilação mecânica permanente), o alcance de marcos do desenvolvimento motor (HINE), alterações no escore CHOP-INTEND, capacidade de deglutir e de se alimentar por via oral e o número de dias em internação hospitalar em 12 meses. Também foram avaliados desfechos de segurança.

Foram incluídos 41 bebês com diagnóstico de AME tipo 1. Quanto ao desfecho primário, após 12 meses de tratamento com risdiplam, 29% (12/41) dos pacientes foram capazes de sentar-se sem suporte por pelo menos cinco segundos (item 22 da escala BSID-III).

O tratamento com risdiplam resultou em maior sobrevida livre de evento do que a observada na história natural da doença – cuja idade mediana para o evento é de 10,5 meses para pacientes AME tipo 1 e duas cópias de *SMN2* (23). Após 12 meses de tratamento com risdiplam, 85% (35/41) dos pacientes tratados permaneceram vivos ou sem necessidade de ventilação mecânica permanente (**Figura 11**). Entre as seis crianças que apresentaram

eventos, três evoluíram para óbito e três para necessidade de ventilação mecânica permanente.

Figura 11- Proporção de pacientes livres de evento em 12 meses no estudo FIREFISH parte 2

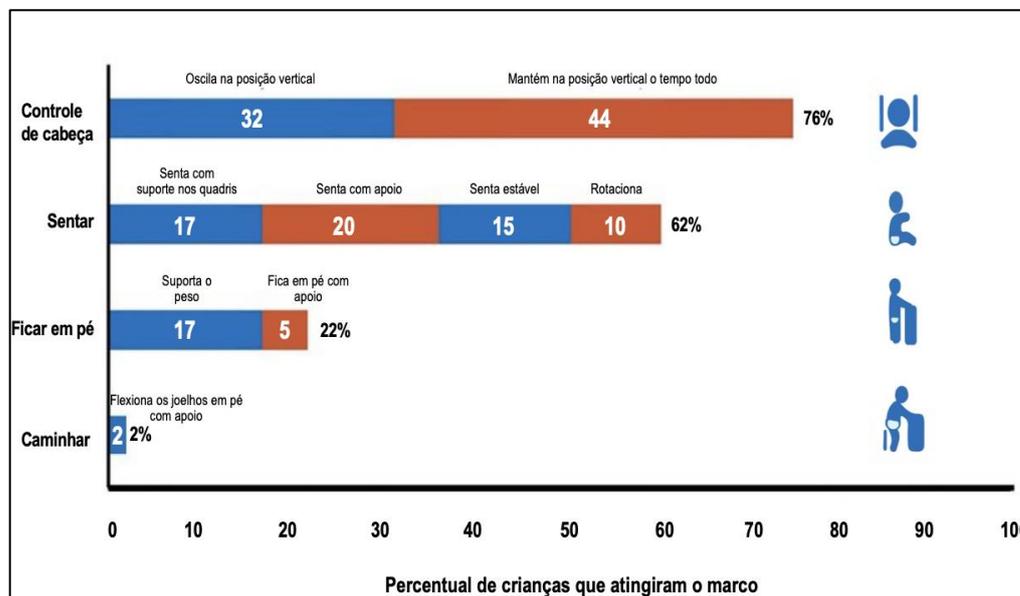


O desfecho sobrevida livre de evento foi definido como indivíduo vivo e sem a necessidade de suporte ventilatório permanente (ex. sem traqueostomia ou BiPAP \geq 16 horas por dia continuamente por > 3 semanas ou intubação contínua > 3 semanas, na ausência de, ou seguido de resolução de, um evento agudo reversível).

§ Um paciente realizou a visita de 12 meses com poucos dias de antecedência e, portanto, não alcançou o seguimento de 12 meses após o recrutamento no momento da análise dos dados.

Considerando o alcance de marcos do desenvolvimento motor, avaliado por meio da escala HINE-2, 78% (32/41) das crianças responderam ao tratamento, uma vez que obtiveram melhora em um maior número de marcos do que piora. Outros aspectos relacionados ao alcance de marcos do desenvolvimento motor estão demonstrados na **Figura 12**.

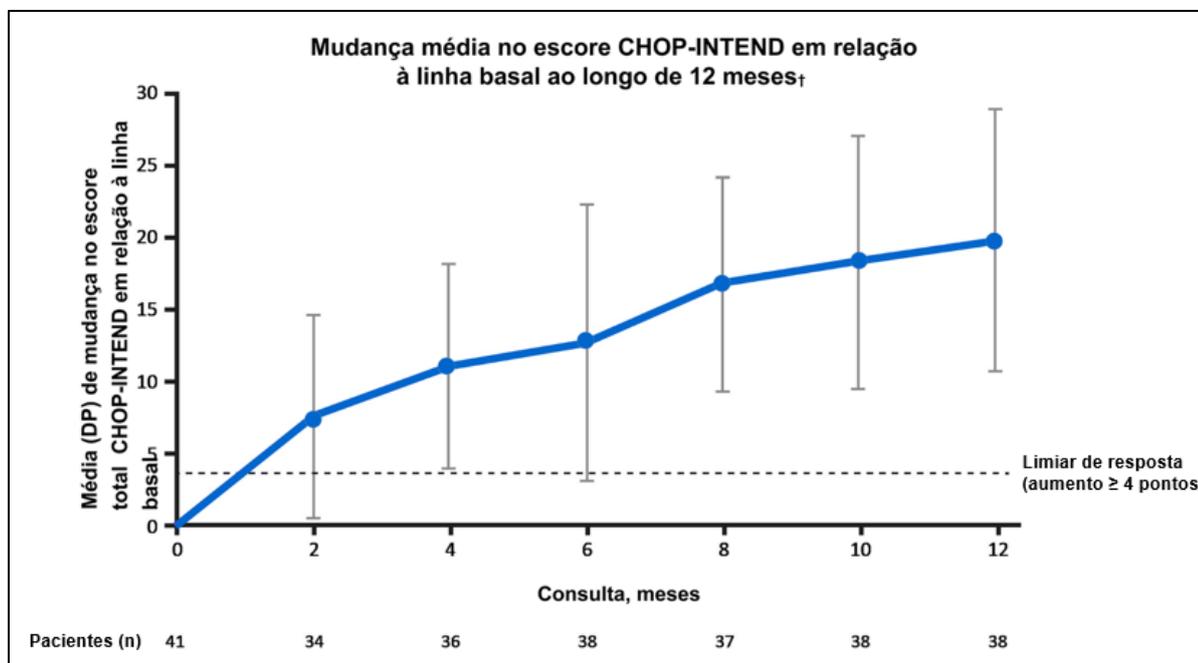
Figura 12 - Alcance de marcos do desenvolvimento motor de acordo com o instrumento HINE-2 no estudo FIREFISH parte 2



*As cores azuis e vermelhas correspondem às porcentagens de pacientes em cada subdivisão dos marcos motores

Na avaliação dos marcos do desenvolvimento motor por meio da escala CHOP-INTEND, 90% (37/41) das crianças tratadas com risdiplam mostraram um aumento de pelo menos quatro pontos na escala em relação à avaliação basal, com uma alteração mediana de mais de 20 pontos. Em 12 meses, 56% (23/41) dos pacientes alcançaram pontuação total ≥ 40 na mesma escala. A **Figura 13** demonstra a mudança média do escore de CHOP-INTEND ao longo de 12 meses.

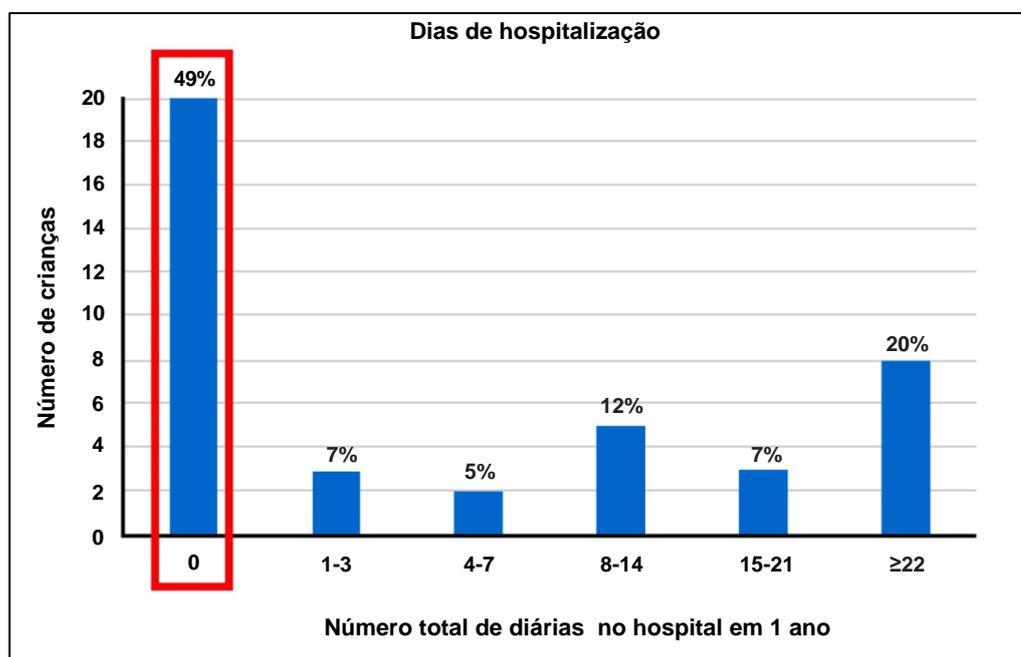
Figura 13- Mudança média no escore da escala CHOP-INTEND ao longo de 12 meses (FIREFISH parte 2)



Entre as crianças vivas após 12 meses de tratamento com risdiplam (N=38), 95% (36/38) mantiveram a capacidade de deglutir, e 89% (34/38) a capacidade de se alimentar por via oral. Além disso, 74% (28/38) das crianças alimentavam-se exclusivamente por via oral.

Outro desfecho avaliado foi a necessidade de hospitalização ao longo do tratamento com risdiplam, analisando-se o número de dias passados em hospitalização. Entre os pacientes tratados com risdiplam, observou-se que 49% não necessitaram de hospitalização ao longo do primeiro ano de tratamento (**Figura 14**).

Figura 14- Necessidade de hospitalização em 12 meses (FIREFISH parte 2)



Os desfechos de segurança estão descritos na **Tabela 4**. Apesar de todos os pacientes tratados apresentarem pelo menos um EA, não foram observados eventos relacionados ao tratamento que levassem a sua descontinuação.

Tabela 4- Eventos Adversos

| | Risdiplam N (%) |
|--|--------------------|
| Pelo menos um EA, n (%) | 41 (100) |
| Número total de EAs | 254 |
| Número total de mortes, n (%) | 3 (7) |
| Número total de pacientes com pelo menos um, n (%) | |
| Mortes por qualquer causa | 3 (7) |
| EA grave | 24 (59) |
| EA grave que levou à descontinuação do tratamento | 0 |

| | |
|---|--------|
| EA grave que levou à modificação de dose/interrupção | 1 (2) |
| EA grave relacionado ao tratamento | 0 |
| EA que levou à modificação de dose/interrupção | 2 (5) |
| EA relacionado ao tratamento | 7 (17) |

EA -eventos adversos

FIREFISH Partes 1 e 2: Servais e colaboradores (2020)(77)

Este resumo no formato de pôster apresenta dados combinados de segurança e eficácia de 58 bebês do estudo FIREFISH Parte 1 (coorte B, n=17) e Parte 2 (n=41) que foram tratados com risdiplam na dose selecionada na Parte 1 durante os primeiros 12 meses.

Os resultados desta análise estão condizentes com os resultados apresentados separadamente nas partes 1 e 2 do FIREFISH. Neste pôster, os autores mostram que em 12 meses, 33% (19/58) dos bebês tratados com risdiplam eram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, de acordo com o item 22 da escala BSID-III “sentar sem suporte por 5 segundos” (35), e 88% (51/58) das crianças estavam vivas e sem a necessidade de ventilação permanente. A maioria dos pacientes vivos (51/54) mantiveram a habilidade de deglutir, e 94% (51/54) eram capazes de alimentar-se por via oral. Nenhum evento adverso relacionado ao tratamento levou à descontinuação do estudo. Além disso, 90% (52/58) dos pacientes incluídos na amostra atingiram um aumento > 4 pontos em relação ao início do estudo, e 57% (33/58) atingiram um resultado ≥ 40 pontos na escala CHOP-INTEND neste mesmo período.

Revisões Sistemáticas com Metanálises de comparações indiretas

Daigl e colaboradores, 2019 (79) e Ribeiro e colaboradores, 2020 (80)

Este estudo apresenta resultados publicados em forma de resumo (79), e também disponível no formato de um relatório completo não publicado do fabricante, desenvolvido pela Roche (80).

Trata-se de revisão sistemática realizada com o objetivo de identificar estudos para metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e quaisquer comparadores para o tratamento da AME tipos 1, 2 ou 3, e apresenta descrição 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 tipo 1, foram identificados três estudos clínicos: FIREFISH (risdiplam, 61 participantes, braço único), ENDEAR (nusinersena, 122 participantes, controlado por *sham-procedure*) (56) e STRIVE-US (AVXS-101, onasemnogene abeparvovec, 22 participantes, braço único). Foram incluídos pacientes da coorte de "alta dose" (dose principal) da parte 1 (n=17) e todos os pacientes da parte 2 (n=41) do estudo FIREFISH.

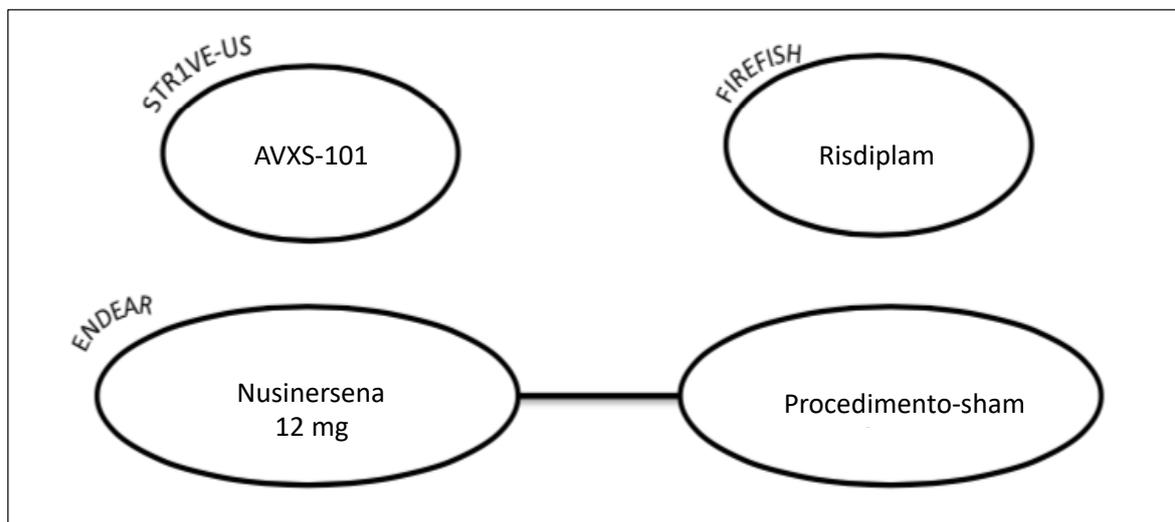
Os desfechos avaliados por metanálise de comparações indiretas foram: desfechos de sobrevivência (sobrevivida livre de evento, sobrevivida total), desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND) e desfechos de segurança (quaisquer EA, EA levando a abandono de tratamento, EA graves).

A rede de evidências para AME tipo 1 era do tipo "não ancorada" (**Figura 15**), ou seja, sem um elemento comparativo em comum entre risdiplam e nusinersena, de modo que foi necessária a aplicação do método de comparação indireta ajustada por pareamento (na sigla inglês, *MAIC*, *matched adjusted indirect treatment comparison*), visto que as técnicas de metanálises em rede tradicionais não poderiam ser aplicadas.

A limitação inerente a metodologias diferentes da comparação direta conduzida conforme diretrizes é inquestionável. No entanto, outras metodologias são consideradas pertinentes e visam trazer alternativas para esse cenário. A comparação indireta em rede é uma delas, e é a primeira opção metodológica. Para tal, é preciso ter um comparador em comum (82). Quando isso não ocorre, a comparação indireta ajustada (MAIC) é a alternativa, a qual faz uso de métodos estatísticos reconhecidos, e portanto não pode ser considerada uma comparação simplista (*naïve*) (83). 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 (84).

Sendo assim, os pacientes do estudo FIREFISH foram pareados aos pacientes do estudo ENDEAR em três variáveis com impacto em desfechos: idade na primeira dose, duração da doença e pontuação CHOP-INTEND basal.

Figura 15- Rede de evidências para a metanálise de comparações indiretas entre risdiplam, nusinersena e onasemogone abeparvovec para AME tipo 1



A principal diferença identificada entre os estudos foi o tempo de seguimento (ENDEAR 280 dias no braço nusinersena, FIREFISH 360 dias), de modo que, a fim de possibilitar a metanálise de desfechos dicotômicos, foi necessário pareamento para a duração de seguimento. Portanto, obteve-se uma sub-amostra do estudo FIREFISH com duração mediana de seguimento de 283 dias. A **Tabela 5** fornece uma visão geral sobre as principais características da linha de base do risdiplam antes e depois do pareamento, em comparação com as características basais do ENDEAR (média de ambos os braços [tratado com nusinersena e *sham* control]). As características da linha de base do risdiplam mostram que a correspondência com as características do ensaio ENDEAR foi bem-sucedida para todos os três fatores de correspondência selecionados (idade na primeira dose, duração da doença na triagem e pontuação de CHOP-INTEND na linha de base). A amostra pós pareamento ficou reduzida a 36,5 de uma amostra total de 58 pacientes FIREFISH.

Tabela 5- Comparação entre as características na linha de base dos pacientes incluídos nos estudos FIREFISH (risdiplam) e ENDEAR (nusinersena).

| Características Basais | Pré pareamento: Risdiplam (FIREFISH) * | Pós pareamento: Risdiplam (FIREFISH amostra ajustada) | Nusinersena e Sham (ENDEAR) |
|--|---|--|------------------------------------|
| Amostra | 58 | 58 (36,5) | 121 |
| Média de idade na primeira dose, em dias | 163 dias | 169 dias | 169 dias |
| Sexo feminino (%) | 57% | 69% | 55% |
| Média de idade no início dos sintomas, em dias | 51 dias | 55 dias | 60 dias |
| Duração média da doença na triagem em dias | 91 dias | 94 dias | 94 dias |
| Média de idade no diagnóstico, em semanas | 12,7 semanas | 14,3 semanas | 14,3 semanas |
| Escore médio do CHOP-INTEND | 22,47 | 27,24 | 27,24 |
| Pacientes com ventilação mecânica (DP, [variação]) | 29% | 18% | 22% |
| Escore médio HINE-2 | 0,93 | 1,28 | 1,37 |

Grupo *sham* indica o grupo controle que realizou o *sham-procedure*.

As características basais do risdiplam mostram que a correspondência com as características do estudo STR1VE-US não foi viável. Após o ajuste de correspondência usando os três fatores de correspondência selecionados (idade na primeira dose, idade no início dos sintomas e pontuação CHOP-INTEND no início do estudo), a amostra pareada foi reduzida para apenas 2,1 pacientes. Isso é devido à restrição de idade de < 6 meses na primeira dose nos critérios de inclusão do STR1VE-US, e as diferenças no escore da CHOP-INTEND no início do estudo (intervalo do FIREFISH: 8-37; intervalo do STR1VE-US: 17-52).

Os resultados da comparação indireta estão demonstrados no **Quadro 10**. A análise ajustada por pareamento indica que o risdiplam demonstrou superioridade em relação a nusinersena para desfechos clinicamente relevantes de forma estatisticamente significativa. Esses desfechos incluíram: sobrevida (sobrevida livre de evento, sobrevida total), desfechos diretamente relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos, EA levando a abandono de tratamento, EA graves). Uma representação gráfica do resultado da metanálise do desfecho sobrevida livre de ventilação mecânica está refletida na **Figura 16**.

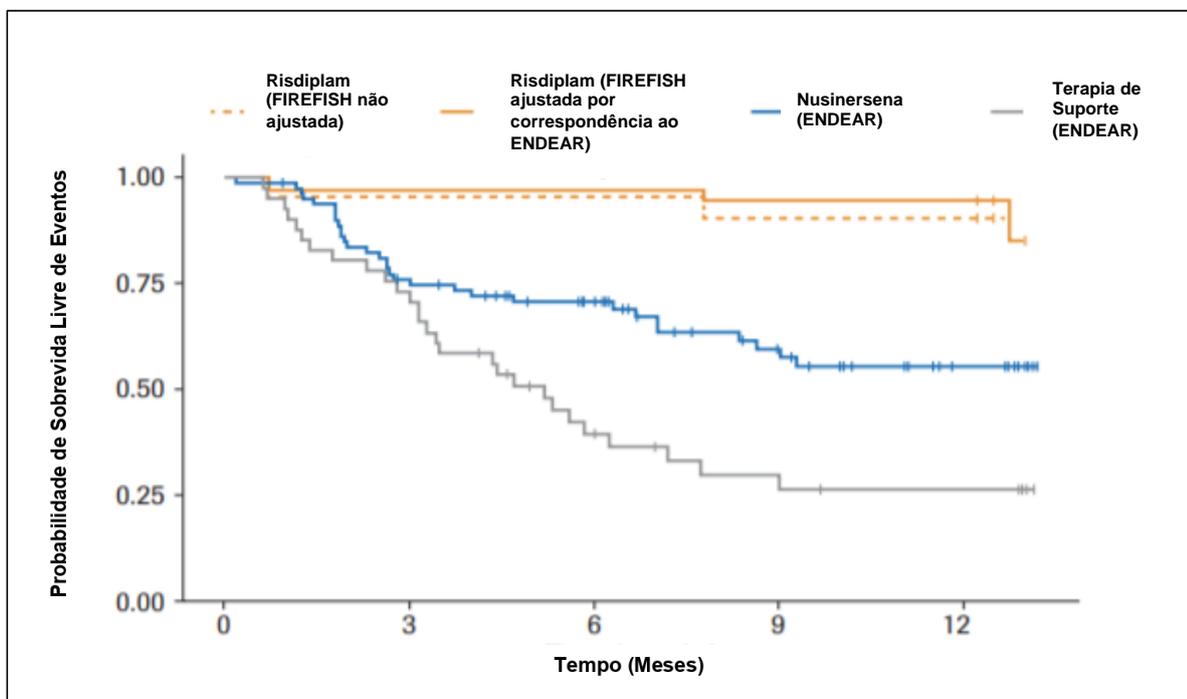
Quadro 10 - Resultados ajustados da metanálise de comparações indiretas ajustada por pareamento comparando risdiplam com nusinersena

| Desfecho | Resultados Ajustados | |
|--|--|--|
| | Risdiplam vs Nusinersena | Risdiplam vs sham-control |
| Tempo livre de ventilação | <ul style="list-style-type: none"> HR 0,2 (IC 95% 0,07; 0,37), análise ajustada, favorece risdiplam HR 0,24 (IC 95% 0,07; 0,37), análise não-ajustada (naive), favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> HR 0,091 (IC 95% 0,028; 0,172) análise ajustada favorece o risdiplam HR 0,112 (IC 95% 0,07; 0,37), análise não-ajustada (naive), favorece risdiplam |
| Sobrevida total | <ul style="list-style-type: none"> HR 0,26 (IC 95% 0,03; 0,55), análise ajustada, favorece risdiplam HR 0,44 (IC 95% 0,07; 0,37), análise não-ajustada (naive), favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> HR 0,095 (0,011; 0,2), análise ajustada favorece risdiplam HR 0,163 (0,011; 0,2), análise não-ajustada (naive), favorece risdiplam |
| Alcance e resposta de marcos do desenvolvimento motor aferidos pelo instrumento HINE (somente análises ajustadas) | <ul style="list-style-type: none"> OR 3,97, indicando maior probabilidade de alcançar marcos motores (IC 95% 2,40 – 8,05), favorece risdiplam OR 2,53; (IC95% 1,27 – 4,73) indicando maior probabilidade de alcançar controle total da cabeça, favorece risdiplam OR 4,29; (IC95% 1,24 – 7,65) indicando maior probabilidade de sentar-se sem apoio, favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> OR 293,301 indicando maior probabilidade de alcançar marcos motores (185,05; 536,33)* OR 53,57 indicando maior probabilidade de alcançar controle total da cabeça (26,60; 99,69)* NA** |
| Escore CHOP_INTEND ≥ 40 | <ul style="list-style-type: none"> OR 2,86; (IC95% 1,74 – 4,85) indicando maior probabilidade obter escore CHOP-INTEND ≥ 40, favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> OR 71,84 (IC 95% 44,48; 121,50), indicando maior probabilidade obter escore CHOP-INTEND ≥ 40, favorece risdiplam |
| Qualquer evento adverso | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,95 (IC 95% 0,32; 4,3), sem diferença estatisticamente significativa entre risdiplam e nusinersena | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,612 (0,201; 3,53), sem diferença estatisticamente significativa entre risdiplam e sham. |

| | | |
|---|---|---|
| Qualquer evento adverso levando à descontinuação do tratamento | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,15 (0,025; 0,35), indicando menor probabilidade de descontinuar o tratamento, favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,046 (IC95% 0,007; 0,107), indicando menor probabilidade de descontinuar o tratamento, favorece risdiplam |
| Qualquer evento adverso grave | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,25 (0,12; 0,5), indicando menor probabilidade de eventos adversos graves, favorece risdiplam | <ul style="list-style-type: none"> OR 0,042 (IC 95% 0,020; 0,084), indicando menor probabilidade de eventos adversos graves, favorece risdiplam |

* ORs calculados usando correção de meia célula; ** Nenhum OR foi calculado devido a 0 eventos em ambos os braços.

Figura 16- Curvas de Kaplan-Meier projetadas para o desfecho sobrevida livre de ventilação a partir de dados não ajustados e ajustados, comparando risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte para pacientes com AME tipo 1.



Sergott e colaboradores 2020

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 este último 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 em andamento e as equipes não conheciam o tratamento de cada paciente, 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, “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.

5.2 Avaliação do risco de viés

5.2.1 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos de coorte

O estudo FIREFISH, no escopo das suas seis publicações avaliadas neste dossiê (68, 74-78) e o estudo de Sergott e colaboradores (81), que usou a amostra dos estudos de risdiplam incluindo o FIREFISH, tiveram sua avaliação da qualidade metodológica realizada com a ferramenta NewCastle Ottawa, e foram ambos classificados com qualidade metodológica moderada. A aplicação do instrumento NewCastle Ottawa está disponível na

seção de apêndices (**Apêndice 2**). No momento da elaboração do presente relatório de avaliação da qualidade da evidência (março de 2021), parte das publicações identificadas estavam em formato de resumo, dessa forma, a avaliação da qualidade da evidência foi feita levando em conta principalmente o artigo já publicado (75) e o relatório completo do fabricante não publicado porém submetido na íntegra no processo de submissão (68). Ressalta-se que, além destas evidências, foi submetido na íntegra o Relatório de Estudo Clínico (CSR) completo a fim de dar transparência aos dados discutidos.

5.2.2 Avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico randomizado

A ferramenta Rob 2 foi utilizada para avaliação de qualidade metodológica do estudo ENDEAR, um ensaio clínico randomizado, sendo considerado um estudo de alto risco de viés pela ferramenta aplicada (**Apêndice 3**). Embora esse estudo não faça parte diretamente da base de evidências do risdiplam, ele teve sua qualidade avaliada pelo fato de estar presente na metanálise de comparações indiretas e compor parte importante da evidência existente para o tratamento da enfermidade avaliada.

5.2.3 Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A metanálise de comparações indiretas de Ribeiro VA e colaboradores (2020) (83) 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. Tratando-se de doença rara, com ainda poucos estudos, consideramos a revisão sistemática de qualidade moderada. A aplicação do instrumento AMSTAR 2 está disponível na seção de apêndices (**Apêndice 4**), ao final do presente relatório.

5.2.4 Avaliação da qualidade geral da evidência e da confiança nas estimativas

A qualidade de evidência foi avaliada por meio do instrumento GRADE nos estudos com metanálise indireta do risdiplam *versus* nusinersena ou melhor tratamento de suporte para os seguintes desfechos de eficácia: desfechos diretamente relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND), desfechos de sobrevida (sobrevida livre de evento, sobrevida total), e

desfechos de segurança (EA levando a abandono de tratamento e EA graves). O **Apêndice 5** apresenta a tabela com os resultados para cada desfecho.

5.3 Conclusões

Os resultados do estudo FIREFISH mostram benefício clínico significativo no tratamento da AME tipo 1 com risdiplam por até 24 meses. A análise exploratória dos desfechos de eficácia na parte 1 do estudo FIREFISH mostrou que 59% dos bebês tratados com risdiplam foram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, de acordo com o item 22 da escala BSID-III, e 88% das crianças estavam vivas e sem a necessidade de ventilação permanente após 24 meses de tratamento. Ao longo desse período, o tratamento dos pacientes com AME tipo 1 com risdiplam resultou em ganho contínuo de marcos motores comparado com a linha de base, como rolar, sentar-se e ficar em pé. Todos os pacientes mantiveram a habilidade de deglutir e nenhum evento adverso relacionado ao tratamento levou à descontinuação do estudo. Esses resultados são importantes, uma vez que a história natural da doença demonstra declínio progressivo ou a não evolução nas escalas que avaliam função motora (CHOP-INTEND e HINE) (23).

Os resultados da parte 2 do estudo FIREFISH confirmaram o benefício clínico do tratamento da AME tipo 1 com risdiplam observado na parte 1. O tratamento com risdiplam proporcionou maior sobrevida livre de evento do que a observada na história natural da doença. Em 12 meses, 85% (35/41) dos pacientes tratados não evoluíram para óbito ou necessidade de ventilação mecânica permanente e 56% (23/41) dos pacientes alcançaram pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND. No mesmo período, 95% (36/38) mantiveram a capacidade de deglutir, e 89% (34/38) a capacidade de se alimentar por via oral, e entre os pacientes incluídos no estudo, 49% não necessitaram de hospitalização no período em questão.

Em uma revisão sistemática com metanálise de comparações indiretas entre risdiplam e nusinersena para pacientes com AME tipo 1 a partir dos estudos FIREFISH e ENDEAR, os resultados indicam haver superioridade de risdiplam em relação a nusinersena para desfechos clinicamente relevantes de forma estatisticamente significativa. Esses desfechos incluíram: sobrevida (sobrevida livre de evento, sobrevida total), desfechos diretamente relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos). A comparação indireta apresenta limitações metodológicas, como o fato

de a rede de evidências para AME tipo 1 não apresentar um elemento comparativo em comum entre risdiplam e nusinersena, sendo então necessária a aplicação do método de comparações indiretas ajustadas por pareamento.

O uso desse tipo de comparação indireta ajustada (MAIC) na tomada de decisão em saúde é crescente e tem sido adotado por múltiplas agências regulatórias e de avaliação de tecnologia em saúde (por exemplo EMA, NICE, FDA), principalmente em situações clínicas de alta necessidade médica não atendida, sem padrão de tratamento definido, nas quais a condução de ensaios clínicos com elevado número de pacientes é inviável (85).

Em resumo, a eficácia do risdiplam em relação ao tratamento de suporte para pacientes com AME tipo 1 está documentada em um estudo de coorte original (estudo FIREFISH) com análises até 24 meses de acompanhamento, e em uma metanálise de comparações indiretas que também utilizou dados do estudo ENDEAR (nusinersena). O estudo FIREFISH revela potencial benefício do tratamento com risdiplam tanto na parte 1 quanto na parte 2, constatando além dos desfechos clínicos avaliados nas escalas motoras (HINE-2 e CHOP-INTEND), boa resposta em termos de segurança e sobrevida, necessidade de suporte ventilatório e hospitalizações. A metanálise sugere haver superioridade de risdiplam em relação ao nusinersena e ao tratamento de suporte para desfechos avaliados em escores de função motora, sobrevida e segurança. Considerando que risdiplam se mostrou um medicamento eficaz, bem tolerado, seguro, e com comodidade posológica oral, entende-se que este seja uma opção terapêutica relevante no contexto clínico dos pacientes com AME tipo 1.

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, teve aprovação 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* (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 (86).
- *European Medicines Agency* (EMA) da UE (União Europeia) publicou 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. (87).
- *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.(88).
- *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, sendo o segundo país no mundo a aprovar o produto. (89).

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. (90).

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 (91, 92).

8.1 Características da análise econômica

8.1.2 População

As características basais dos pacientes considerados no modelo (sexo, idade, peso, distribuição inicial em marcos motores) refletem aquelas observadas na série de casos de pacientes brasileiros relatada por Mendonça e colaboradores (2020) (93) e ao início do estudo FIREFISH (75) (**Tabela 6**). Assim, 100% dos pacientes iniciam o modelo no estado “não senta”. 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 6- Características dos pacientes portadores de AME tipo 1 na linha de base do modelo para análise de decisão de custo-utilidade

| Característica basal | Valor |
|---|-------|
| Idade (em anos) *§ | 0,25 |
| Proporção do sexo feminino (%) *§ | 70% |
| Peso (Kg) § | 4,01 |
| Proporção de pacientes com AME tipo 1 § | 100% |
| Proporção de pacientes no estado “não senta” na linha de base (MFM-32 item 9=0) **§ | 100% |

* Estimativa baseada em série de casos de pacientes brasileiros portadores de AME tipo 1, acompanhados em centro especializado (93)

** MFM-32 9 = 0 (pacientes que não pontuavam o item 9 na escala MFM-32)

§ Conforme observado ao início do estudo FIREFISH (74-76)

8.1.3 Intervenção e Comparadores

O modelo foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade comparativa entre risdiplam (Evrysdi®), nusinersena e tratamento de suporte.

8.1.4 Horizonte temporal

Para o caso–base, foi utilizado o horizonte temporal de 10 anos.

8.1.5 Ciclos

O modelo foi desenvolvido em ciclos de duração de um mês. Isso permite uma estimativa mais precisa do tempo que os pacientes permanecem nos estados de saúde. Além disso também 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.

8.1.6 Perspectiva

Foi utilizada a perspectiva do SUS. Para tanto, foram incluídos custos médicos diretos 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 (33), e também por estudos de custos associados ao suporte ventilatório domiciliar para AME no SUS, conforme relatório da Conitec sobre esse assunto de 2018 (94). Não foram incluídos custos médicos indiretos (perda de produtividade) ou custos diretos não–médicos.

8.1.7 Taxa de Desconto

Foi aplicada uma taxa de descontos anuais 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 (92).

8.2 Método de modelagem

8.2.1 Modelos de estados transicionais

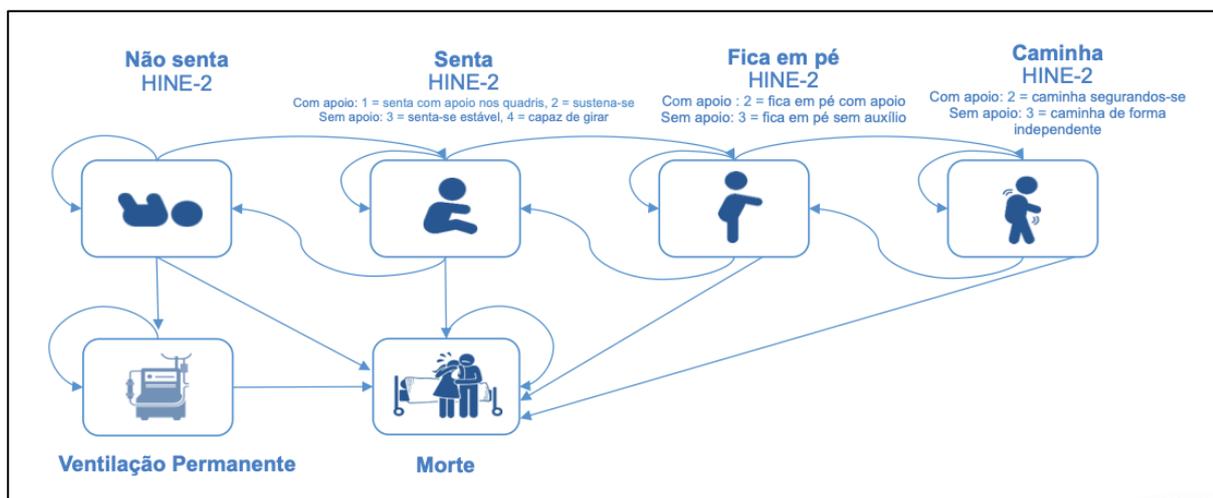
Foi desenvolvido um modelo de estados transicionais (modelo de Markov) do tipo coorte simulada. Esse tipo de modelo é recomendado para problemas de decisão que envolvam risco contínuo ao longo do tempo e recorrência de eventos.

8.2.2 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 pediátricos com AME (doença rara), em relação à morbidade (suporte ventilatório permanente), à mortalidade e à obtenção de marcos motores (progredir, regredir ou estabilizar). A estrutura do modelo e a validação das definições dos estados de saúde foram realizados por um grupo de foco de especialistas nos dias 5 e 6 de maio de 2020 (Roche internacional). Esse grupo de foco foi composto por fisioterapeutas dos Estados Unidos, Austrália e Itália. Os profissionais selecionados, especialistas em neurologia pediátrica, 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 secundário HINE-2 relatado no estudo FIREFISH (**Figura 17**). A escala HINE-2 é uma ferramenta amplamente utilizada para demonstrar o desenvolvimento precoce de marcos motores de bebês, e todos os estados de saúde dos marcos motores do modelo (“não senta”, “senta”, “fica em pé”, “caminha”) foram definidos por essa escala.

Figura 17 - Representação dos estados de saúde do modelo em relação aos marcos de desenvolvimento motor conforme aferidos pela escala HINE-2



8.2.3 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 **Figuras 17 e 18**. Cada estado de saúde está associado aos respectivos custos e utilidades que serão descritos com mais detalhes posteriormente.

Todos os pacientes (100%) começam no estado “não senta”, alinhado com a população de base no estudo FIREFISH (75). A cada mês, os pacientes do modelo poderiam permanecer nesse estado caso sobrevivam (“1 - OS”) e não passem a necessitar de ventilação permanente (“OS - EFS”), ou poderiam transitar para o estado “senta”.

Pacientes no estado “senta” originam-se da proporção de indivíduos do estado “não-senta” que conquistaram esse novo marco motor. A partir do estado “senta,” os pacientes teriam probabilidade de progredir para “fica em pé” ou regredir para “não senta”. Também poderia ocorrer a transição para o estado “morte”. Se nenhuma das transições mencionadas ocorrer, o paciente permaneceria no estado de saúde “senta”.

Pacientes no estado “fica em pé” originam-se da proporção de indivíduos do estado “senta” que conquistaram esse novo marco motor. A partir desse estado, os pacientes teriam probabilidade de progredir para “caminha” ou regredir para “senta”. Também poderia ocorrer a transição para o estado “morte”. Se nenhuma das transições mencionadas ocorrer, o paciente permaneceria no estado de saúde “fica em pé”.

Pacientes no estado “caminha” originam-se da proporção de indivíduos do estado “fica em pé” que conquistaram esse novo marco motor. A partir desse estado, os pacientes teriam probabilidade de regredir para “senta”. Esse é considerado o nível mais alto de mobilidade do modelo, e não há transição para estado de maior desenvolvimento motor. Também poderia ocorrer a transição para o estado “morte”. Se nenhuma das transições mencionadas ocorrer, o paciente permaneceria no estado de saúde “caminha”.

A partir do estado de saúde de “suporte ventilatório permanente” não é possível para os pacientes progredirem para nenhum ganho de marco motor. Isso reflete o entendimento de que, com a doença avançada, há comprometimento permanente e irreversível de neurônios motores. Os pacientes permanecem neste estado até a transição para a “morte” (“1-OS”).

“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 das alternativas em comparação no modelo.

8.3 Desfechos de saúde

A presente análise econômica é um estudo de custo-utilidade e os desfechos em saúde são medidos em anos de vida ajustados para a qualidade (QALY – *quality adjusted life years*). 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 (probabilidades derivadas dos estudos FIREFISH e ENDEAR, com uso de metanálise de comparações indiretas) (56, 80). Essas probabilidades também influenciam na expectativa de vida (probabilidade de morte, derivada de uma curva extrapolada a partir de uma análise de sobrevivência de um ano do FIREFISH [Parte 1 [coorte B] e Parte 2]) (68, 77).

8.3.1 Medidas de efetividade

Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor – risdiplam

Os dados dos pacientes em tratamento nos tempos de seguimento de um ano das partes 1 e 2 do estudo FIREFISH foram usados para analisar estados de saúde e calcular probabilidades de transição para risdiplam .

O mapeamento dos escores dos itens HINE–2 para os estados de saúde da função motora do modelo foram validados com profissionais de saúde (grupos de foco, 05 e 06 de maio de 2020 – Roche internacional), e foi realizado da seguinte forma:

- Não senta: por exclusão, pacientes que não estão em ventilação permanente e que não são capazes de habilidades motoras definidas nos demais estados de saúde do modelo
- Senta: derivado do marco “Sentar-se” da HINE–2; inclui pacientes classificados como “senta com apoio nos quadris” ou “sustenta-se” ou “senta-se estável” ou “capaz de girar”,
- Ficar em pé: inclui pacientes classificados na HINE–2 como “fica em pé com apoio” ou “fica em pé sem auxílio”
- Caminha: derivado do marco “Caminhando” da HINE–2; inclui pacientes classificados como “caminhar segurando-se” ou “caminhar de forma independente”

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

Para estimar as probabilidades de transição entre os estados de saúde a serem empregadas no modelo de Markov, um modelo multiestado de tempo contínuo foi ajustado a partir dos dados disponíveis sobre o desenvolvimento motor dos pacientes do estudo FIREFISH. Esse tipo de modelo é útil para obter estimativas em intervalos de tempo menores a partir de estados de saúde observados em intervalos de tempo maiores, como no caso da aquisição ou perda de marcos motores, que pode acontecer em um intervalo de tempo menor que 4 meses (a avaliação da escala HINE-2 foi realizada a cada 4 meses no estudo FIREFISH). As probabilidades de transição para o modelo de Markov de tempo contínuo foram ajustadas usando o pacote R “msm” 1.6.7. A **Tabela 7** apresenta os dados brutos observados no estudo FIREFISH e a **Tabela 8** apresenta as probabilidades de transição obtidas pela aplicação do modelo multi-estado de tempo contínuo para o braço “risdiplam” do modelo (79, 95).

Tabela 7- Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multi-estado para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”.

| De / Para | Não senta | Senta | Fica em pé | Caminha |
|------------|-----------|-------|------------|---------|
| Não senta | 96 | 43 | 0 | 0 |
| Senta | 2 | 73 | 3 | 0 |
| Fica em pé | 0 | 1 | 2 | 0 |
| Caminha | 0 | 0 | 0 | 0 |

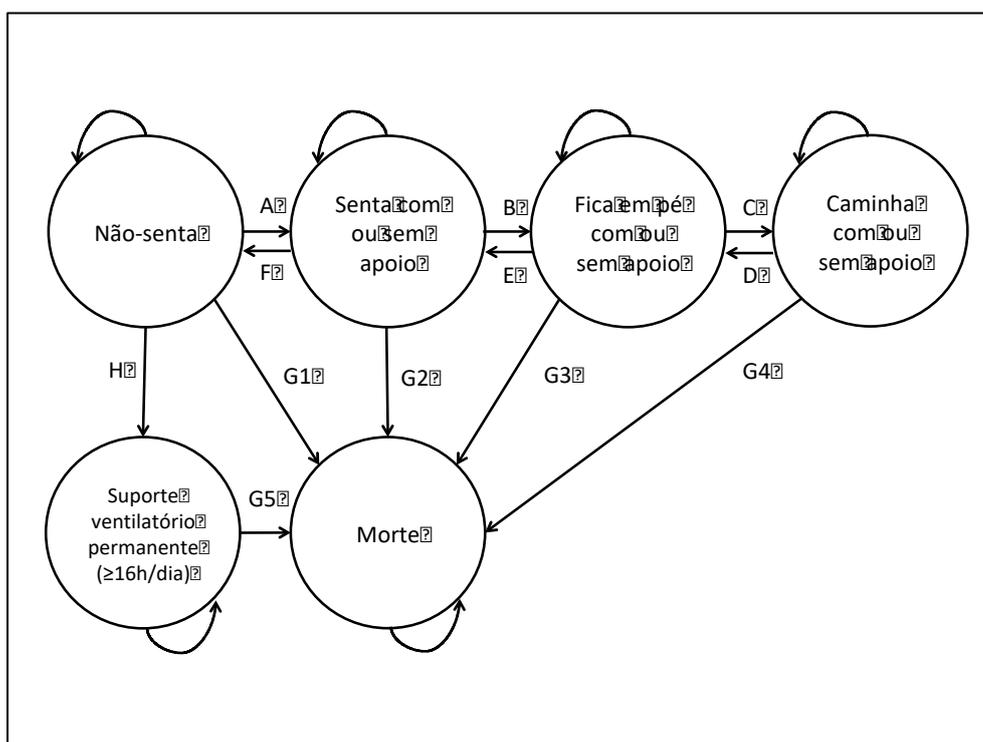
Tabela 8 - Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo multi-estado (IC de 95%).

| De / Para | Não senta | Senta | Fica em pé | Caminha |
|------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------|
| Não senta | 0,9127 (0,8848–0,9354) | 0,0873 (0,0646–0,1152) | 0 | 0 |
| Senta | 0,0084 (0,0020–0,03) | 0,9822 (0,9380– 0,9952) | 0,0094 (0,0028–0,0320) | 0 |
| Fica em pé | 0 | 0,1078 (0,0165–0,5092) | 0,8922 (0,4908–0,9835) | 0 |
| Caminha | 0 | 0 | 0 | 0 |

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 durante o período em que os pacientes do modelo estavam em uso de risdiplam.

Conforme apresentado na **Figura 18** o modelo multi-estado foi ajustado apenas nas transições entre marcos motores (transições A a F da **Figura 18**) e foram aplicadas somente aos casos sobreviventes mês a mês. As transições para “Morte” (**G1 a G5**) e para “Ventilação permanente” (**H**) foram estimadas separadamente usando análise de sobrevivência, conforme explicado mais adiante em seção específica. Ou seja, a cada mês o modelo primeiramente calcula a proporção de pacientes em cada estado que transita para morte ou SVIP e as probabilidades de transição entre marcos motores são aplicadas subsequentemente aos casos que não transitaram para morte ou SVIP.

Figura 18- 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.

Estimativas de Kaplan-Meier e análise de sobrevivência

A partir do banco de dados primários original do estudo FIREFISH, as estimativas de Kaplan-Meier foram usadas para cálculo das probabilidades de sobrevivência e de necessitar de suporte ventilatório permanente até o limite do tempo de seguimento disponível (79, 96, 97). Após este ponto de tempo, as probabilidades de transição disponíveis foram utilizadas para o ajustamento de curvas de sobrevida paramétricas.

As curvas de Kaplan-Meier publicadas referentes ao estudo ENDEAR foram digitalizadas utilizando o software *WebPlot Digitizer* (98). Combinando os dados coletados com o número em risco, foi possível estimar os dados individuais do paciente usando o algoritmo proposto por Guvot e colaboradores (2011) para reconstrução de dados a partir de curvas de Kaplan Meier publicadas (99).

Qualidade de ajuste das curvas modeladas

As distribuições paramétricas foram avaliadas quanto ao seu ajuste aos dados usando o critério de informação de Akaike (*Akaike Information Criterion* – AIC), o critério de informação Bayesiano (BIC) e avaliação gráfica visual de cada função paramétrica.

Sobrevivência livre de suporte ventilatório (EFS – event-free survival) – Risdiplam

A sobrevida livre de suporte ventilatório do risdiplam foi estimada por meio de análise de sobrevida paramétrica usando dados do seguimento de um ano do FIREFISH (pacientes na dose-alvo da parte 1 do estudo e todos os pacientes da parte 2; população da análise por intenção de tratar) (79).

A distribuição exponencial foi selecionada para a análise do caso-base, pelos seguintes motivos: (i) trata-se da extrapolação mais conservadora (**Figura 19**); (ii) apresentou o segundo melhor ajuste de acordo com o BIC; e (iii) foi a única distribuição que não resultou em nenhum paciente sobrevivendo acima de 100 anos.

A sobrevida livre de suporte ventilatório foi um desfecho de eficácia aferido no estudo FIREFISH, sendo composto por tempo até a morte ou necessidade de suporte ventilatório permanente, medido em meses, o que ocorresse primeiro. A data de início do suporte ventilatório permanente foi considerada como o primeiro dia de um intervalo de tempo superior

a 21 dias consecutivos de suporte ventilatório não invasivo ou intubação ou a data da traqueostomia.

Validade interna e qualidade do ajuste (EFS – event-free survival) – Risdiplam

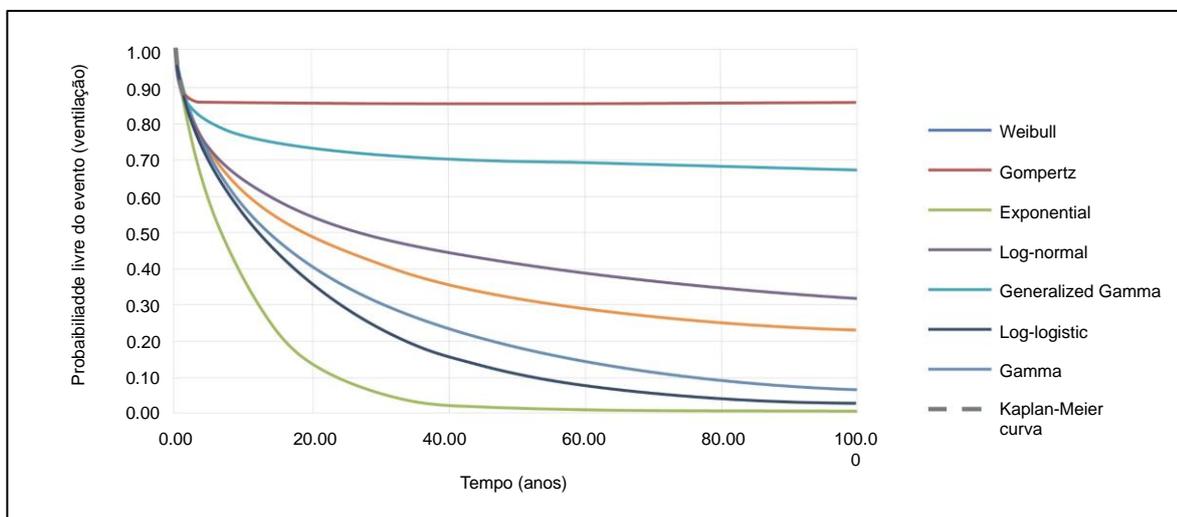
A **Tabela 9** fornece os resultados de adequação do AIC e do Critério de Informação Bayesiano (BIC) para as funções usadas para modelar a EFS. A distribuição Gama generalizada é classificada como número 1 de acordo com AIC e BIC, seguida por Gompertz (AIC) e Exponencial (BIC). No entanto, as estatísticas de ajuste são muito semelhantes nas diferentes distribuições. Deve-se notar que essas medidas estatísticas consideram apenas o ajuste do modelo aos dados existentes e não permitem qualquer conclusão sobre a adequação da cauda da distribuição.

A **Figura 19** mostra que a curva exponencial e gama são as únicas distribuições que resultam em extrapolações razoáveis, enquanto todas as outras predizem a sobrevida livre de ventilação acima dos 100 anos em uma proporção considerável de pacientes. Devido ao pobre ajuste estatístico da curva gama (**Tabela 9**), a distribuição exponencial foi usada para o caso-base.

Tabela 9 - AIC e BIC par EFS, com o ranqueamento entre parênteses

| Distribuição paramétrica | AIC (ranqueamento) | BIC (ranqueamento) |
|---|--------------------|--------------------|
| Exponencial ^[1] _[SEP] | 94,1 (4) | 96,2 (2) |
| Weibull | 94,8 (6) | 99,0 (6) |
| Log-normal | 93,7 (3) | 97,8 (4) |
| Generalised Gamma | 88,8 (1) | 95,0 (1) |
| Log-logistic | 94,6 (5) | 98,7 (5) |
| Gompertz | 92,3 (2) | 96,4 (3) |

Figura 19– Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos com extrapolações paramétricas



8.3.2 Sobrevida total (OS – overall survival) – Risdiplam

A distribuição exponencial foi selecionada para a análise da sobrevida total no caso-base pelos seguintes motivos: (1) trata-se da extrapolação mais conservadora (ver **Figura 20**); (2) apresentou o segundo melhor ajuste de acordo com o BIC; e (3) foi a única distribuição que não resultou em nenhum paciente sobrevivendo acima de 100 anos.

Validade interna e qualidade do ajuste

A sobrevida total do risdiplam foi estimada por meio de análise de sobrevida paramétrica usando dados do seguimento de um ano do FIREFISH (pacientes na dose-alvo da parte 1 do estudo e todos os pacientes da parte 2; população da análise por intenção de tratar). O tempo até a morte foi um desfecho de eficácia aferido no estudo FIREFISH e é definido como o tempo em meses desde a data de arrolamento até a data de morte por qualquer causa (79, 80).

A **Tabela 10** fornece os resultados de qualidade do ajuste pelos critérios matemáticos AIC e BIC para as funções testadas na modelagem da sobrevida total. A distribuição Gama generalizada é classificada como número 1 de acordo com AIC e a distribuição exponencial é classificada como número 1 de acordo com BIC. No entanto, as estatísticas de ajuste são muito semelhantes nas diferentes distribuições

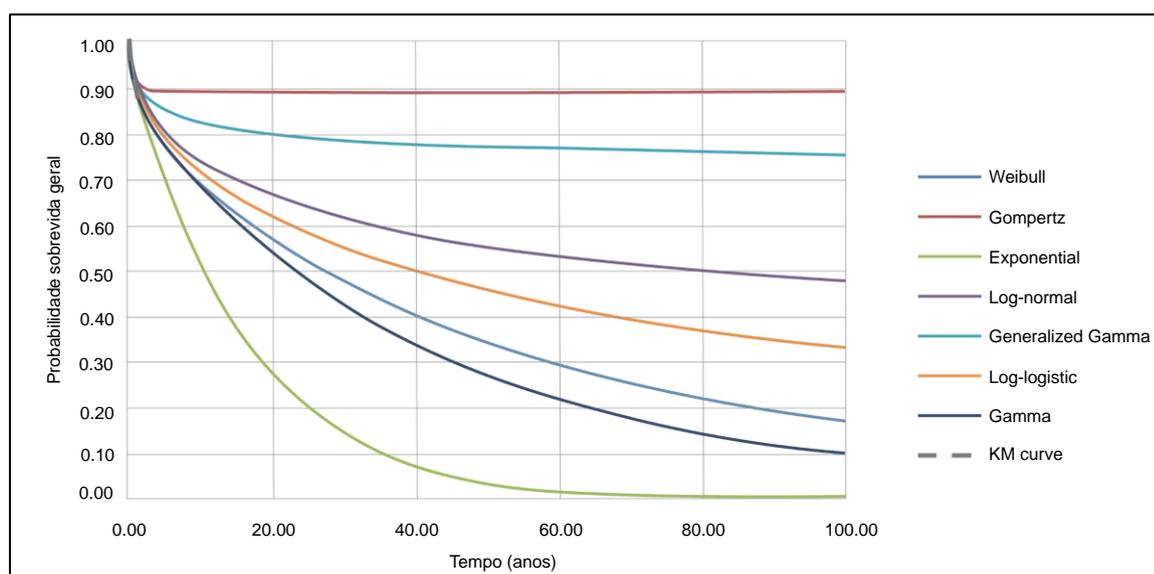
A **Figura 20** mostra que a curva exponencial é a única distribuição que resulta em extrapolações razoáveis, enquanto todas as outras preveem sobrevida acima dos 100 anos

em uma proporção considerável de pacientes. A distribuição exponencial foi usada para o caso de referência.

Tabela 10- AIC e BIC para EFS, com o ranqueamento entre parênteses.

| Distribuição paramétrica | AIC (ranqueamento) | BIC (ranqueamento) |
|--------------------------|--------------------|--------------------|
| Exponencial | 64,6 (3) | 66.6 (1) |
| Weibull | 65,7 (6) | 69.8 (4) |
| Log-normal | 65,1 (4) | 69.2 (5) |
| Generalised Gamma | 62.5 (1) | 68.7 (3) |
| Log-logistic | 65.6 (5) | 69.8 (4) |
| Gompertz | 64.3 (2) | 68.4 (2) |

Figura 20 – Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida total com extrapolações paramétricas



Medidas de utilidade

Na análise do caso-base, os valores de utilidade usados no modelo foram baseados em um estudo transversal multicêntrico de carga da AME no qual o EQ-5D foi aplicado a pais de pacientes acometidos pela doença (100-102). Essas fontes de informação foram selecionadas em razão de representar medidas de utilidade e de preferência manifestadas

pelos pais dos pacientes, as quais tendem a ser substitutos mais próximo dos valores e preferências dos pacientes e de suas famílias do que aquelas obtidas pela aplicação de instrumentos de avaliação de utilidades a profissionais que prestam assistência. A **Tabela 11** apresenta as medidas de utilidades aplicadas no modelo.

Tabela 11 - Valores de utilidade aplicados aos estados de saúde do modelo de AME tipo 1

| Estado do modelo | Valor de utilidade atribuído no caso-base (100, 101) |
|-----------------------------------|--|
| Suporte ventilatório permanente | 0,19 |
| Não senta | 0,19 |
| Senta (com ou sem sem apoio) | 0,10 |
| Fica em pé (com ou sem sem apoio) | 0,54 |
| Caminha (com ou sem sem apoio) | 0,54 |

Duração do tratamento – Risdiplam

No presente estudo, foi assumida a duração do tratamento por todo o horizonte temporal de 10 anos modelado para o caso-base.

Projeção para o ganho de peso dos pacientes no horizonte temporal do estudo

Como o peso dos pacientes é uma informação necessária para o cálculo da dose de risdiplam ao longo do tempo, foi realizada uma projeção para o ganho de peso médio esperado a partir do ganho ponderal observado nos estudos FIREFISH (75) e NatHis-SMA (59). A partir dos valores médios observados nesses estudos, as seguintes fórmulas foram obtidas e aplicadas para as projeções de ganho ponderal:

Até 14,99 anos de idade:

$$\text{Peso} = (4,7^{\S}) + [(3,06^{\S\S}) \times \text{idade em anos}] + [(-2,07^{\S\S\S}) \times \text{proporção sexo feminino}]$$

A partir de 15 anos de idade:

$$\text{Peso} = (51,46^{\S}) + [(0,34^{\S\S}) \times \text{idade em anos}] + [(-11,54^{\S\S\S}) \times \text{proporção sexo feminino}]$$

§ Constante

§§ Coeficiente da Idade

§§§ Coeficiente sexo feminino

Eventos Adversos – Risdiplam

Como não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas na frequência de eventos adversos entre risdiplam e nusinersena na metanálise de comparações indiretas, os custos relacionados a eventos adversos não foram incluídos no modelo.

8.3.3 Efetividade comparativa entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte

A metanálise de comparações indiretas apresentou os desfechos da resposta de HINE-2 no período de 12 meses. Para calcular as probabilidades de transição mensais entre os estados de saúde representativos de desenvolvimento motor dos comparadores nusinersena e tratamento de suporte, as probabilidades referentes ao risdiplam foram multiplicadas pela razão de chances (OR – *odds ratio*) derivada da metanálise.

Para sobrevida total e probabilidade de suporte ventilatório permanente, a metanálise de comparação indireta obteve as razões de chances (HR) comparativas entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte, sendo essa HR utilizada como multiplicador para obtenção das estimativas dos comparadores a partir da sobrevida projetada para pacientes em uso de risdiplam com base nos resultados observados no estudo FIREFISH. A análise dos resíduos de Schoenfeld para sobrevida total e probabilidade de suporte ventilatório permanente indicou que o pressuposto de riscos proporcionais está adequado para a estimativa das HRs. A **Tabela 12** detalha os parâmetros de efetividade utilizados.



Tabela 12– Parâmetros determinantes da efetividade conforme utilizados no caso-base

| Parâmetro | Caso-base | Referências | Comentário |
|--|--|--|--|
| Risdiplam: probabilidades de morte (ST) | Análise de sobrevivência do estudo FIREFISH (12 meses), com curva de sobrevida total projetada por distribuição exponencial | FIREFISH | Distribuição exponencial foi a mais conservadora e com bom ajustamento entre 6 distribuições simuladas |
| Risdiplam: probabilidade de necessitar de suporte ventilatório permanente (SLE) | Análise de sobrevivência do estudo FIREFISH (12 meses), com curvas de sobrevida livre de eventos (ventilação) projetada por distribuição exponencial | FIREFISH | Distribuição exponencial foi a mais conservadora e com bom ajustamento entre 6 distribuições simuladas |
| Risdiplam: probabilidade de abandono do tratamento | Análise de sobrevivência do estudo FIREFISH (12 meses), tempo até abandono do tratamento, projeção exponencial após 12 meses | FIREFISH | Distribuição exponencial foi a mais conservadora e com bom ajustamento entre 6 distribuições simuladas |
| Risdiplam: Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor | Modelo multi-estado de tempo contínuo ajustado a partir do estudo FIREFISH | FIREFISH | Não-senta → Senta = 0,0873 Senta → Não Senta = 0,0084 Senta → Fica em pé = 0,0094 Fica em pé → Senta = 0,1078 Fica em pé → Caminha = 0,000 Caminha → Fica em pé = 0,000 |
| Nusinersena: probabilidades de morte (ST) | HR = 0,261 na comparação ao risdiplam | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas. | Comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) |
| Nusinersena: probabilidade de necessitar de suporte ventilatório permanente (SLE) | HR = 0,197 na comparação ao risdiplam | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas. | Comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) |



| | | | |
|--|--|---|--|
| Nusinersena: probabilidade de abandono do tratamento | OR = 1 na comparação ao risdiplam | Embora OR 0,15 (IC95% 0,025; 0,35) na metanálise de comparações indiretas, indicando menor probabilidade de abandono com risdiplam em comparação a nusinersena, foi assumido OR=1 na presente análise | Pressuposto conservador assumido |
| Nusinersena: Probabilidades de transição entre marcos do desenvolvimento motor (OR risdiplam vs nusinersena) | Não-senta → senta, OR=3,096 Senta → Fica em pé, OR=2,135 Transições de retorno (estado de maior marco motor para menor), sem diferença entre os medicamentos, OR=1 | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas, comparação ajustada por pareamento (MAIC) | Não-senta → Senta = 0,04056 Senta → Não Senta = 0,00840 Senta → Fica em pé = 0,00455 Fica em pé → Senta = 0,10780 Fica em pé → Caminha = 0,000 Caminha → Fica em pé = 0,000 |
| Tratamento de suporte: probabilidades de morte (ST) | HR = 0,095; favorecendo tratamento ativo (risdiplam ou nusinersena) | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas, comparação ajustada por pareamento (MAIC) | Mesmo tamanho de efeito de risdiplam ou nusinersena em relação ao tratamento de suporte nessa análise |
| Tratamento de suporte: probabilidade de necessitar de suporte ventilatório permanente (SLE) | HR = 0,091; favorecendo tratamento ativo (risdiplam ou nusinersena) | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas, comparação ajustada por pareamento (MAIC) | Mesmo tamanho de efeito de risdiplam ou nusinersena em relação ao tratamento de suporte nessa análise |
| Tratamento de suporte: probabilidade de abandono do tratamento | Não se aplica, sem tratamento modificador da doença a ser descontinuado | NSA | NSA |
| Tratamento de suporte: Probabilidades de transição entre marcos do | Não-senta → senta, OR = 159,05 Senta → Fica em pé, OR = 3,058 | FIREFISH, ENDEAR, metanálise de comparações indiretas, comparação ajustada por pareamento (MAIC) | Não-senta → Senta = 0,00104 Senta → Não Senta = 0,0084 Senta → Fica em pé = 0,0032 Fica em pé → Senta = 0,1078 |



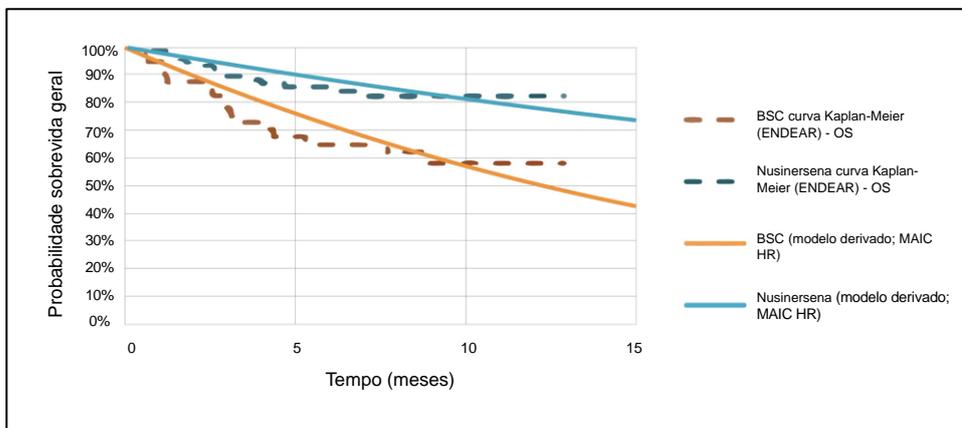
| | | |
|--|---|--|
| desenvolvimento motor (OR risdiplam vs suporte) | Transições de retorno (estado de maior marco motor para menor), sem diferença em relação ao risdiplam, OR=1 | Fica em pé → Caminha = 0,000 Caminha → Fica em pé = 0,000 |
|--|---|--|

ST, sobrevida total; SLE, sobrevida livre de eventos; OR, razão de chances (*odds-ratio*); HR, (*Hazard ratio*); MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*

Validade externa das curvas de sobrevida modeladas

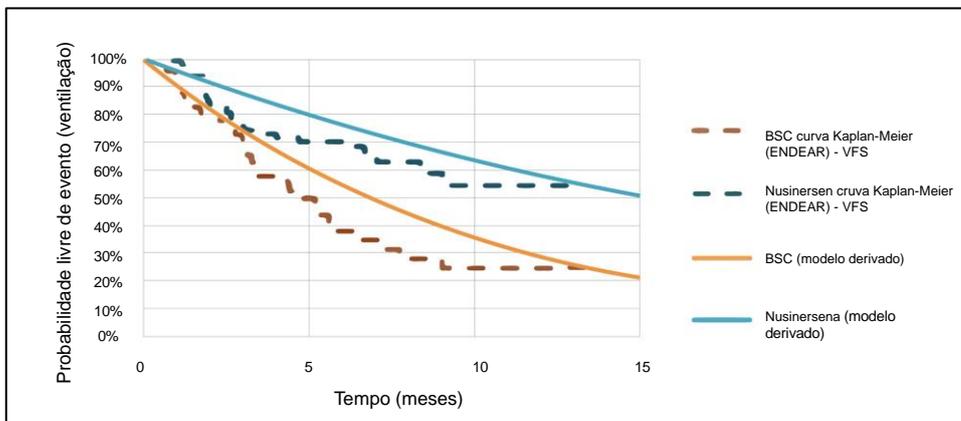
As curvas de sobrevivência de nusinersena e BSC derivadas no modelo pela aplicação das HRs obtidas pela metanálise de comparações indiretas às curvas de sobrevivência de risdiplam (usando uma distribuição exponencial) foram comparadas com a análise de Kaplan-Meier publicada no estudo ENDEAR. As **Figuras 21 e 22** apresentam as comparações das curvas de sobrevida total e de sobrevida livre de suporte ventilatório permanente, mostrando que as curvas derivadas do modelo são semelhantes à curva ENDEAR de Kaplan-Meier.

Figura 21– Comparação das curvas de sobrevida total (OS) do estudo ENDEAR com curvas derivadas de modelo (HR por MAIC; distribuição exponencial)



BSC, melhor tratamento de suporte.

Figura 22 – Comparação das curvas de sobrevida livre de suporte ventilatório (EFS) do estudo ENDEAR com curvas derivadas de modelo (HR por MAIC; distribuição exponencial)



BSC, melhor tratamento de suporte.

8.4 Estimativa de custos

Foram considerados custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS 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).

Foi realizado um estudo de microcusteio para custos médios ambulatoriais e hospitalares de pacientes com AME (33). Os custos relacionados aos diferentes estados de capacidades motoras para pacientes em tratamento de suporte ou em tratamento com nusinersena 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 Tipo 1 (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).

8.4.1 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 (2016) (18) . A **Tabela 13** apresenta a atribuição dos custos obtidos por estudo de microcusteio aos estados de saúde do modelo (foram considerados custos mensais).

8.4.2 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 (3, 94). Esse relatório contém estudo de avaliação econômica voltado para estados de saúde que podem necessitar de SVIP, inclusive a AME.

Pacientes no estado “suporte ventilatório” teriam uma hospitalização ao ano ao custo total de R\$ 10.273,77 (correspondentes a R\$ 856,15 / mês), um tratamento para infecção respiratória ao ano ao custo total de R\$ 124 reais ao ano (correspondentes a R\$ 10,33 / mês), custos anuais para equipe multidisciplinar de R\$ 1.006,35 (correspondentes a R\$ 84 / mês) e custo anual com locação do aparelho para suporte ventilatório domiciliar e insumos relacionados de R\$ 38.116,43 (correspondente a R\$ 3.176,77 / mês). Todos os custos entram no modelo fracionados por mês, sendo esses os mesmos pressupostos utilizados no relatório Conitec sobre suporte ventilatório invasivo domiciliar de 2018 (tabelas 23 e 25 daquele relatório) (94). Os custos relacionados ao SVIP são apresentados na **Tabela 13**.

8.4.3 Custos de risdiplam e de nusinersena

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 no custo médio mensal do respectivo tratamento. A **Tabela 14** apresenta os custos com risdiplam e nusinersena conforme utilizados no modelo.

Além disso, o custo médio relacionado à administração intratecal da nusinersena, incluindo, quando necessário, método de imagem para orientar a punção em casos de escoliose grave e anestesia para o procedimento de punção orientada por imagem, foi obtido a partir do estudo de microcusteio específico realizado em centro nacional para o tratamento da AME, tendo sido estimado em R\$ 2.046,00 para pacientes com AME tipo 1 por procedimento (33).



Tabela 13– Parâmetros de custo aplicados a cada estado de saúde no caso-base do estudo de custo-utilidade de risdiplam para AME tipo 1

| Estados de | Não senta* | | | Suporte Ventilatório** | | | Senta com ou sem apoio* | | | Fica em pé* | | | Caminha* | | |
|---|--|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|------------|--|------------|------------|
| | - Comparável a <u>AME tipo 1</u> para custeio [§] | | | - Comparável a <u>AME tipo 1</u> para custeio [§] | | | - Comparável a <u>AME tipo 2</u> para custeio [§] | | | - Comparável a <u>AME tipo 3</u> para custeio [§] | | | - Comparável a <u>AME tipo 4</u> para custeio [§] | | |
| Custos mensais médios por paciente | Valor | Min (-25%) | Max (+25%) |
| Hospitalização | R\$704 | R\$528 | R\$881 | R\$856 | R\$642 | R\$1.070 | R\$279 | R\$208 | R\$348 | R\$46 | R\$34 | R\$57 | - | - | - |
| Ambulatório | R\$147 | R\$110 | R\$183 | R\$94 ^{§§} | R\$71 | R\$118 | R\$114 | R\$85 | R\$142 | R\$78 | R\$58 | R\$97 | R\$102 | R\$76 | R\$127 |
| Suporte ventilatório (respirador e insumos) | - | - | - | R\$3.176 | R\$2.382 | R\$3.970 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

* Estudo de microcusteio realizado em centro para o tratamento da AME no Brasil (33)

** Relatório CONITEC “Ventilação mecânica invasiva domiciliar” (2018) (94)

§ A atribuição dos custos de diferentes fenótipos de AME aos estados de saúde do modelo foi baseada na classificação proposta no artigo de Butchbach et al. (2016) (18)

§§ Inclui custo mensal com recursos humanos para suporte ventilatório e custo médio mensal com tratamento de infecções.



Tabela 14 – Parâmetros de custo utilizados

| Medicamento | Apresentação | Posologia no modelo | Custo unitário por unidade da apresentação no modelo |
|-------------|--|---|--|
| Risdiplam | Frasco com 60 mg de Risdiplam | Uma administração ao dia por via oral, dose conforme faixa etária e peso: - Entre 2 meses e < 2 anos de idade: 0,2 mg/kg - ≥ 2 anos de idade e < 20 kg: 0,25 mg/kg - ≥ 20 kg: 5 mg | R\$ 25.370,00 [§] |
| Nusinersena | Frasco-ampola com 12 mg de Nusinersena | 4 doses de ataque nos dias 0, 14 e 28 e 58 Após, 1 dose a cada 4 meses Administração intra-tecal | R\$ 159.000,00* + R\$ 2,046,00** |

§ Assumindo isonomia de tratamento tributário com nusinersena

* Preço proposto para submissão Conitec e incorporação em 2019

** Custo médio por procedimento de administração intratecal de nusinersena em pacientes com AME tipo 1 em centro de referência do SUS conforme estudo de microcusteio específico(33).

8.4.4 Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas para os horizontes temporais de 5 e de 25 anos. Outras análises de sensibilidade determinísticas foram realizadas para 26 parâmetros do modelo, sendo que os 15 parâmetros mais influentes na estimativa da RCUI entre risdiplam e nusinersena foram apresentados em um diagrama de tornado. Uma análise de sensibilidade probabilística com 1.000 iterações (simulação de Monte Carlo de segunda ordem) foi realizada com variação simultânea de 26 parâmetros de acordo com seus intervalos de confiança de 95% estimados ou variação em $\pm 25\%$ para custos. A **Tabela 15** apresenta os parâmetros incluídos nas análises de sensibilidade com os respectivos limites inferiores e superiores considerados.

Tabela 15 - Variação aplicada a 26 parâmetros para as análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas

| Parâmetros | Limite inferior IC 95% | Limite superior IC 95% | Distribuição |
|---|------------------------|------------------------|--------------|
| Proporção de pacientes do sexo feminino na linha de base | 29% | 85% | Beta |
| Peso corporal (kg) | 3,5 | 10,1 | Gama |
| Risdiplam: probabilidade de transição Não senta --> Senta | 6,46% | 11,52% | Beta |
| Risdiplam: probabilidade de transição Senta --> Não senta | 0,20% | 3,00% | Beta |
| Risdiplam: probabilidade de transição Senta --> Fica em pé | 0,28% | 3,20% | Beta |
| Risdiplam: probabilidade de transição Fica em pé --> Senta | 1,65% | 3,20% | Beta |
| Hazard ratio ST risdiplam vs tratamento de suporte | 0,012 | 0,237 | Log Normal |
| Hazard ratio SLE risdiplam vs tratamento de suporte | 0,024 | 0,193 | Log Normal |
| Hazard ratio ST risdiplam vs nusinersena | 0,028 | 0,665 | Log Normal |
| Hazard ratio SLE risdiplam vs nusinersena | 0,056 | 0,415 | Log Normal |
| Custo mensal com hospitalizações: "Não senta" (R\$) | R\$528,31 | R\$880,52 | Log Normal |
| Custo mensal com hospitalizações: "Ventilação Permanente" (R\$) | R\$ 528,31 | R\$ 880,52 | Log Normal |
| Custo mensal com hospitalizações: "Senta" (R\$) | R\$ 208,94 | R\$ 348,23 | Log Normal |
| Custo mensal com hospitalizações: "Fica em pé" (R\$) | R\$ 208,94 | R\$ 348,23 | Log Normal |
| Custo mensal com hospitalizações: "Caminha" (R\$) | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | Log Normal |
| Custo mensal ambulatorial: "Não senta" (R\$) | R\$ 110,00 | R\$ 183,33 | Log Normal |
| Custo mensal ambulatorial: "Ventilação Permanente" (R\$) | R\$ 642,1 | R\$ 1.070,19 | Log Normal |
| Custo mensal ambulatorial: "Senta" (R\$) | R\$ 85,19 | R\$ 141,98 | Log Normal |
| Custo mensal ambulatorial: "Fica em pé" (R\$) | R\$ 34,38 | R\$ 57,29 | Log Normal |
| Custo mensal ambulatorial: "Caminha" (R\$) | R\$ 58,50 | R\$ 97,50 | Log Normal |
| Custo mensal do suporte ventilatório permanente (R\$) | R\$ 2.382,28 | R\$ 3.970,46 | Log Normal |
| Valor de Utilidade: "Não senta" (R\$) | 0,10 | 0,28 | Gama |
| Valor de Utilidade: "Ventilação Permanente" (R\$) | 0,10 | 0,28 | Gama |
| Valor de Utilidade: "Senta" (R\$) | 0,05 | 0,15 | Gama |
| Valor de Utilidade: "Fica em pé" (R\$) | 0,28 | 0,80 | Gama |
| Valor de Utilidade: "Caminha" (R\$) | 0,28 | 0,80 | Gama |

ST, sobrevida total; SLE, sobrevida livre de eventos; IC, intervalo de confiança;

O resumo das principais características do método utilizado na avaliação econômica deste estudo, é apresentado no **Quadro 11**.

Quadro 11 – Características do método do estudo de avaliação econômica.

| Parâmetro | Caso-base | Referências |
|---|---|---|
| Tipo de estudo | Análise de custo-utilidade | Diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica voltados ao SUS |
| Perspectiva | SUS, centros de referência em AME | Diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica voltados ao SUS |
| Características da população-alvo na linha de base | Pacientes portadores de AME tipo 1. Idade média 3 meses 70% sexo feminino Peso médio 4,01 kg | Mendonça et al Neurol Genet 2020 |
| Intervenção | Risdiplam | |
| Comparadores | Nusinersena, Tratamento de suporte | |
| Taxa de desconto para custos e para efetividade | 5% | Diretrizes brasileiras para estudos de avaliação econômica voltados ao SUS |
| Horizonte temporal | 10 anos | Estimativas do primeiro ano baseadas em estudos clínicos, demais anos modelado por distribuição exponencial |
| Duração do tratamento, risdiplam e nusinersena | 10 anos | FIREFISH ENDEAR |
| Desfechos de saúde | - Probabilidades de transição entre marcos de desenvolvimento motor - Sobrevida total - Sobrevida livre de suporte ventilatório | FIREFISH ENDEAR Metanálise de comparações indiretas |
| Medidas de efetividade | Anos de vida ajustados para a qualidade | Thompson et al 2017, Malone et al 2019 |
| Estimativa de custos | Custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS | Estudo de microcusteio da AME no SUS (1). Relatório CONITEC Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica – 2018 (98). |
| 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 Impossibilidade de progredir a partir de suporte ventilatório ou morte | NSA |
| Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio | Análises de sensibilidade determinísticas e probabilística | NSA |

NSA, não se aplica

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 (nusinersena ou tratamento de suporte)

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 um dos comparadores (nusinersena ou tratamento de suporte) 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).

8.5 Resultados

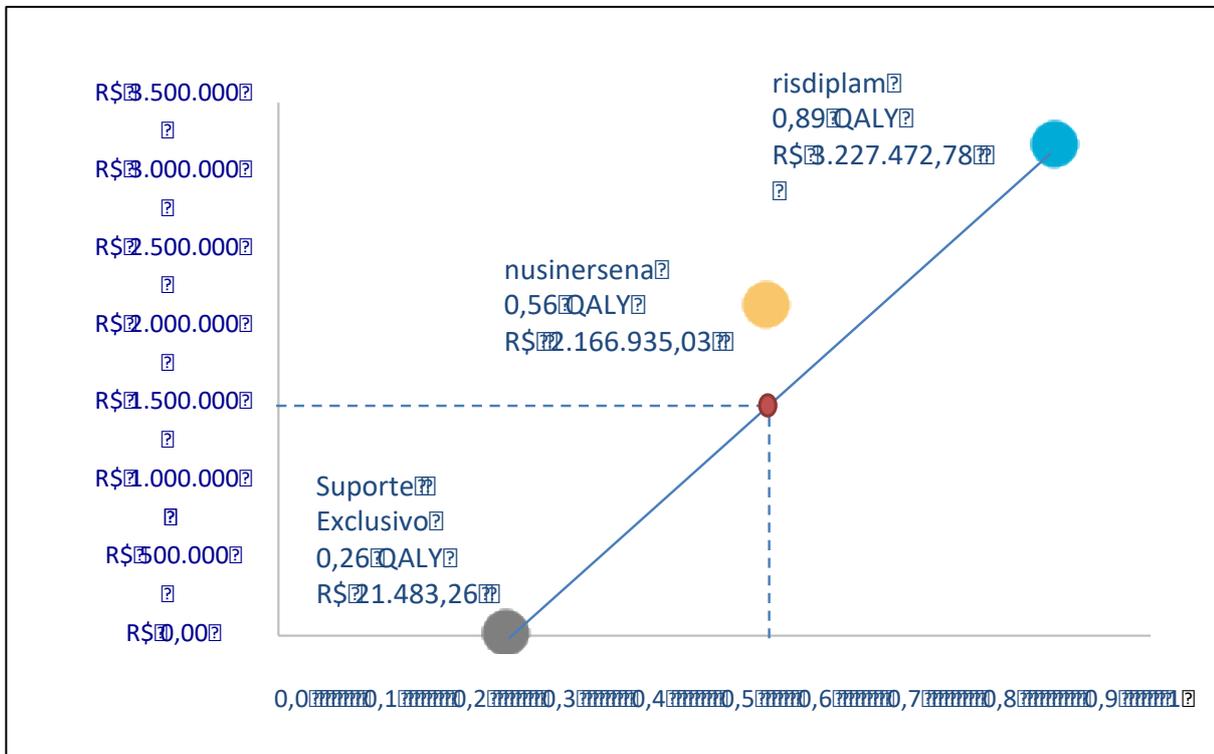
Na análise do caso-base, a RCUI entre risdiplam e nusinersena foi menor do que a RCUI observada entre nusinersena e tratamento de suporte exclusivo, o que caracteriza uma situação de dominância estendida sobre nusinersena, conforme apresentado no **Quadro 12**. Isso indica que uma combinação de uso das alternativas adjacentes seria capaz de obter a mesma quantidade de QALY do que a intervenção dominada, porém a um menor custo (**Figura 23**).



Quadro 12 - Razões de custo-utilidade incremental calculadas para o caso-base

| 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 | 21.483,26 | – | 0,26 | – | – | – |
| Nusinersena | 2.166.935,03 | 2.145.451,77 | 0,56 | 0,30 | 7.237.221,12 | Nusinersena sofre dominância estendida por risdiplam e tratamento de suporte (redução da RCUI em relação à RCUI anterior) |
| Risdiplam | 3.227.472,67 | 1.060.537,75 | 0,89 | 0,33 | 3.185.834,17 | Uma combinação de risdiplam e tratamento de suporte obtém dominância estendida sobre nusinersena |
| ETAPA 2 DO CÁLCULO DA RCUI – COMPARAÇÃO ENTRE TRATAMENTOS | | | | | | |
| | Custos (R\$) | Diferença de custos (Δ R\$) | Utilidade (QALY) | Diferença de utilidade (Δ QALY) | RCUI (R\$ / QALY) | Interpretação |
| Tratamento de suporte | 21.483,26 | – | 0,26 | - | - | – |
| Risdiplam | 3.227.472,67 | 3.205.989,52 | 0,89 | 0,63 | 5.094.220,37 | RCUI entre risdiplam e tratamento de suporte |

Figura 23 – 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).



Após a remoção da alternativa que sofreu dominância, o valor calculado para a RCUI entre risdiplam e tratamento de suporte exclusivo foi de R\$ 5.094.220,00.

8.5.1 Análises de sensibilidade

As análises de sensibilidade determinísticas realizadas estão sumarizadas sob a forma de diagrama de tornado na **Figura 24**. Cada barra horizontal representa a análise de sensibilidade univariada para um parâmetro, e as barras são posicionadas em ordem decrescente 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 três parâmetros de maior incerteza e influência nos resultados são: (1) valor de utilidade no estado “senta”; (2) valor de utilidade no estado “suporte ventilatório”; e (3) risdiplam: probabilidade mensal de transição “senta” → “fica em pé”. As variações plausíveis para esses parâmetros resultam em uma variação dos valores de custo-utilidade incremental, desde R\$ 1.700.000 / QALY até R\$ 6.200.000 / QALY.

A análise de sensibilidade probabilística baseada em 1000 iterações está apresentada na **Figura 25** (gráfico de dispersão RCUI). Em 93,3% das simulações, risdiplam mostrou-se mais efetivo a um custo maior em relação à nusinersena; em 3,3% das simulações, risdiplam foi mais efetivo e menos custoso do que nusinersena (dominância absoluta); e em 2,8%, risdiplam foi menos efetivo e mais custoso do que nusinersena. Na comparação com o tratamento de suporte, em 92,4% das simulações risdiplam esteve associado a maior efetividade a um maior custo, e em 7,6% dos casos, tratamento de suporte dominaria risdiplam.



Figura 24– Gráfico de tornado com análises de sensibilidade univariadas dos 15 parâmetros mais influentes no modelo de custo-utilidade

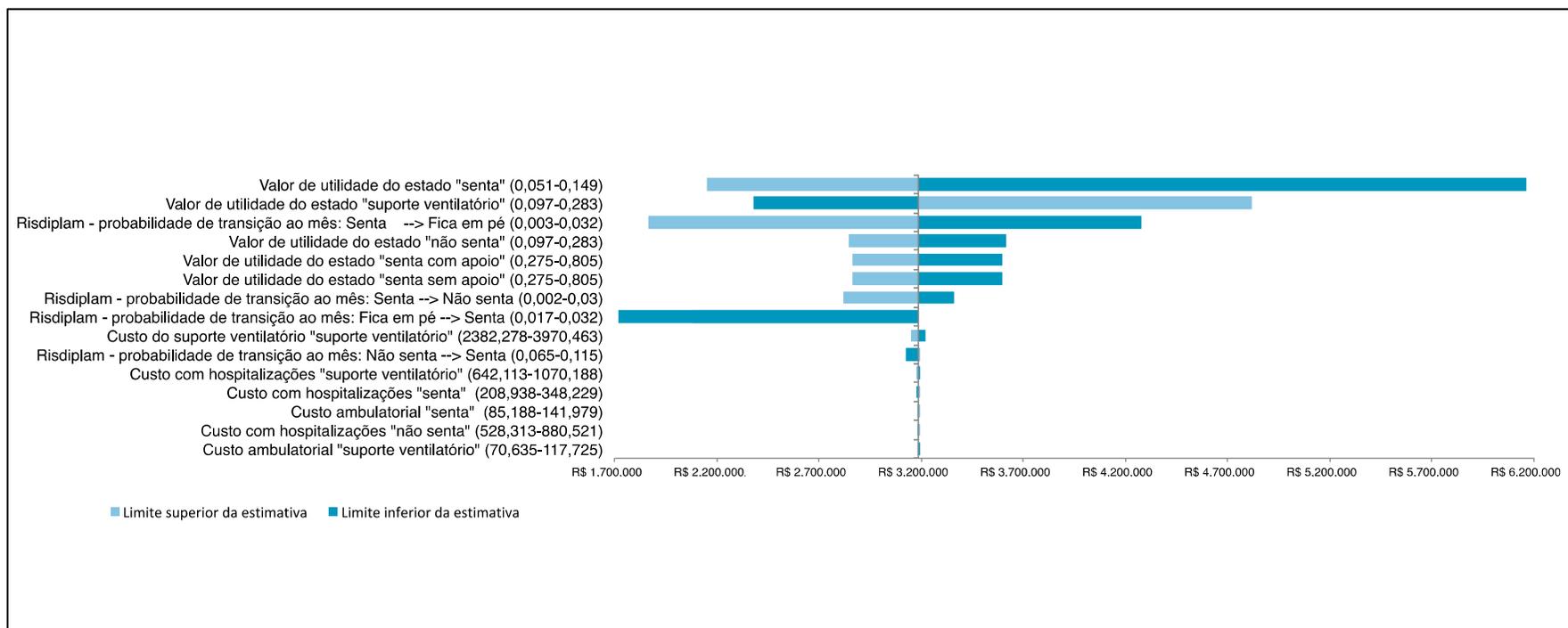
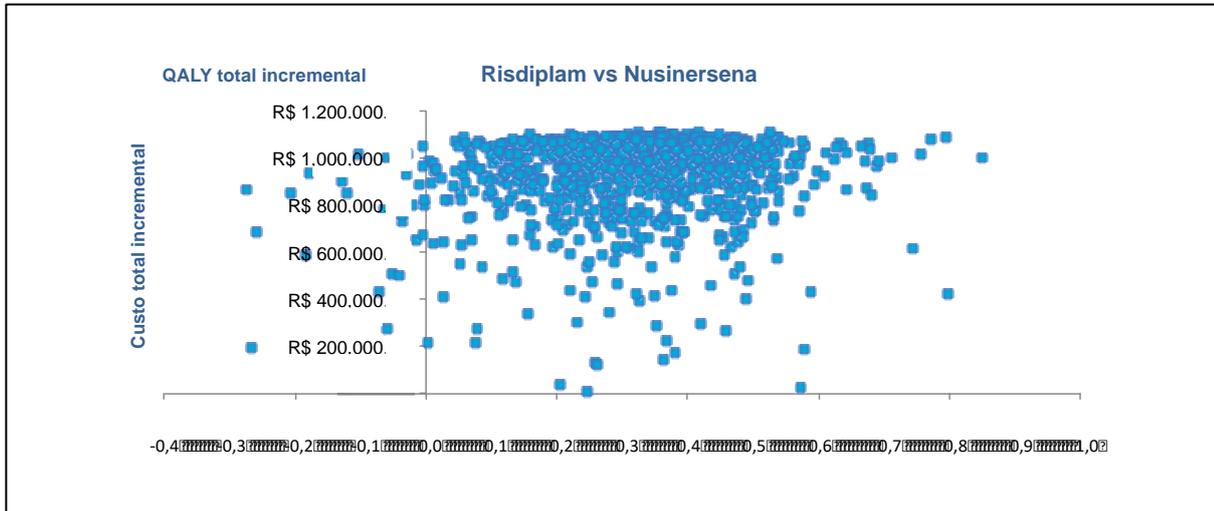


Figura 25- Análise de sensibilidade probabilística: gráfico de dispersão dos valores de RCUI com variação simultânea de 26 parâmetros em 1000 iterações.



8.6 Conclusões

A AME está associada a uma substancial carga de doença tanto para os pacientes, familiares e cuidadores, quanto para os sistemas de saúde. O prognóstico das crianças nascidas com AME tipo 1 na ausência de tratamento modificador da doença resulta em progressão para suporte ventilatório permanente e/ou morte nos primeiros dois anos de vida.

Recomenda-se que o horizonte de tempo selecionado seja longo o suficiente para refletir todas as diferenças importantes em custos e resultados clínicos entre as tecnologias que estão sendo comparadas (92, 103). No entanto, não está bem estabelecido o quão longo deve ser esse horizonte modelado para doenças raras, para as quais a base de evidências é escassa e cujos estudos possuem tempos de seguimento curtos. Em uma revisão de avaliações econômicas prévias foram identificadas nove publicações relacionadas a cinco avaliações independentes de tratamentos para AME de início infantil, com horizontes de tempo variando entre 25 anos (CADTH, 2018) até “por toda a vida”.

Que seja de nosso conhecimento, não existem até o presente momento quaisquer dados externos que possam ser usados para validar as extrapolações de sobrevida total e sobrevida livre de suporte ventilatório de pacientes tratados com qualquer agente modificador de doença para pacientes com AME tipo 1 no longo prazo. Essa limitação é inerente à raridade da doença e ao recente desenvolvimento de intervenções específicas. A definição do

horizonte temporal de 10 anos foi a forma encontrada de limitar o impacto dessa escassez de dados no presente estudo.

A integração do conjunto das evidências disponíveis em um modelo para análise de decisão com pressupostos conservadores permite concluir que risdiplam possui uma elevada probabilidade de interferir favoravelmente na história natural da doença e de ser considerado dominante em comparação à nusinersena para o tratamento de bebês portadores de AME tipo 1 no SUS.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Um estudo de impacto orçamentário foi realizado com o objetivo de estimar o efeito da incorporação de risdiplam no SUS para o tratamento de pacientes com AME tipo 1.

9.1 Métodos

O estudo seguiu recomendações brasileiras e internacionais para estudos de impacto orçamentário (91, 104) e consistiu na comparação de cenários compostos por três alternativas terapêuticas: tratamento de suporte, nusinersena e risdiplam.

9.1.1 Modelo analítico

O estudo de impacto orçamentário foi desenvolvido em planilha eletrônica dinâmica, considerando a evolução esperada para o tamanho da população-alvo e dos custos associados ao seu tratamento ao longo de 5 anos. As análises foram baseadas na comparação entre cenários. Na análise do caso-base, um cenário de referência (cenário 1), representativo da continuidade da incorporação de nusinersena ao SUS foi comparado a um cenário alternativo (cenário 2) representativo da incorporação de risdiplam, com substituição gradual de nusinersena.

A fim de levar em consideração as diferentes doses de medicamentos que os pacientes requerem desde o diagnóstico e durante os cinco anos de horizonte temporal, foi estimada a progressão esperada para o peso médio dos pacientes com indicação de tratamento durante esse período. A dose de risdiplam foi recalculada mês a mês, sendo os custos mensais somados para se obter o custo total anual considerando o ganho ponderal no período.

A população-alvo foi dividida em três categorias: (1) casos incidentes, (2) prevalência prévia e (3) prevalência nova. Foi estimada a evolução esperada para a número de sobreviventes livres de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) em cada uma dessas categorias. Por fim, foram estimados os custos do tratamento de suporte exclusivo e associado aos fármacos no modelo. Os métodos utilizados para estimar os parâmetros serão apresentados em maior detalhe a seguir.

9.1.2 Perspectiva, horizonte temporal e comparadores

A perspectiva do SUS / Ministério da Saúde foi adotada no presente estudo de impacto orçamentário. Para as análises principais, o horizonte de tempo escolhido foi de cinco anos (2022 até 2026). Os comparadores incluídos para compor os diferentes cenários foram três:

(1) nusinersena + tratamento de suporte, (2) risdiplam + tratamento de suporte e (3) tratamento de suporte exclusivo. Entende-se que a proporção de pacientes em tratamento ativo com risdiplam ou nusinersena nos diferentes cenários sempre receberá também tratamento de suporte.

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

Quatro cenários foram elaborados, sendo dois deles para análise do caso-base, 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.

Os cenários são descritos de acordo com a evolução esperada para a quantidade de pacientes das categorias casos incidentes, prevalência prévia e prevalência nova. Um resumo dos cenários em comparação com as respectivas cotas de mercado alocadas a cada possível intervenção é apresentado na **Tabela 16**.

O **cenário 1** teve por objetivo representar a continuidade da incorporação de nusinersena no SUS. Nesse cenário, considerou-se uma progressão linear gradual de 40 até 90% da incorporação de nusinersena para os casos incidentes e para a prevalência nova ao longo de cinco anos. Entre esses casos, aqueles que ainda não estivessem recebendo tratamento nusinersena estariam recebendo tratamento de suporte exclusivo em uma proporção complementar decrescente de 60 até 10% ao longo de cinco anos. De modo a representar a situação atual na qual se estima uma quantidade entre 102 e 118 casos de prevalência tratada com nusinersena (105), considerou-se que toda a prevalência prévia, estimado em 117 casos prevalentes desde o primeiro ano do modelo e constante ao longo de cinco anos, estivesse em uso de nusinersena no período considerado (3, 62) .

O **cenário 2** considerou uma incorporação gradual de risdiplam de 20% até 45% das subpopulações de casos incidentes e de casos de prevalência nova. Esse cenário não prevê migração entre estratégias terapêuticas, sendo a prevalência prévia tratada com nusinersena ao longo do horizonte temporal. Foi realizado ajuste de dose de risdiplam para o peso médio esperado a cada mês durante o horizonte de cinco anos. Esse cenário considerou as mesmas proporções de 20 a 45% para a utilização de nusinersena para casos incidentes e para a prevalência nova.

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 para o peso médio esperado a cada mês, durante um horizonte de cinco anos. Esse cenário foi utilizado para análise de caso extremo em comparação ao cenário 3.

Tabela 16 – Cenários para as distribuições das cotas de utilização de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo 1 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 - Provável, curva incorporação nusinersena | Risdiplam | Nusinersena | Tratamento de Suporte Exclusivo |
|---|----------------------------|------------------------------|--|
| Casos incidentes | 0% | 40-90%* | 60-10%** |
| Prevalência nova | 0% | 40-90%* | 60-10%** |
| Prevalência prévia | 0% | 100% | 0% |
| Suporte associado | 0% | Pacientes em uso nusinersena | 0% |
| Cenário 2 - Provável, curva incorporação risdiplam | Risdiplam | Nusinersena | Tratamento de Suporte Exclusivo |
| Casos incidentes | 20-45%*** | 20-45%*** | 60%-10%** |
| Prevalência nova | 20-45%*** | 20-45%*** | 60%-10%** |
| Prevalência prévia | 0% | 100% | 0% |
| Suporte associado | Pacientes em uso Risdiplam | Pacientes em uso Nusinersena | 0% |
| Cenário 3 - Hipotético, 100% Nusinersena | Risdiplam | Nusinersena | Tratamento de Suporte Exclusivo |
| Casos incidentes | 0% | 100% | 0% |
| Prevalência nova | 0% | 100% | 0% |
| Prevalência prévia | 0% | 100% | 0% |
| Suporte associado | 0% | 100% | 0% |
| Cenário 4 - Hipotético, 100% Risdiplam | Risdiplam | Nusinersena | Tratamento de Suporte Exclusivo |
| Casos incidentes | 100% | 0% | 0% |
| Prevalência nova | 100% | 0% | 0% |
| Prevalência prévia | 100% | 0% | 0% |
| Suporte associado | 100% | 0% | 0% |

* 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 de 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%.

9.1.4 População alvo

Incidência

Trata-se dos novos casos de AME tipo 1 que são diagnosticados a cada ano, com um uma idade média de 3 meses e peso médio de 4,01 kg (93, 106). 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, 38, 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 1 entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 58%, o que resulta numa estimativa de 218 a 209 casos de AME tipo 1 incidentes no Brasil entre os anos de 2022 a 2026, com uma incidência média esperada total para cada ano de 213 casos novos ao ano (5).

Por fim, aplicando-se os dados obtidos a partir do estudo FIREFISH parte 1, que indicou a proporção de pacientes AME tipo 1 livres de SVIP por ocasião do diagnóstico (76%), foi estimada uma incidência fora de SVIP entre 165 até 159 casos no período analisado, valores correspondentes a uma incidência média esperada de AME tipo 1 fora de suporte ventilatório de 162 casos ao ano (75, 108). A **tabela 17** apresenta as estimativas utilizadas para cálculo da incidência.

Tabela 17 - Estimativas para a incidência de AME tipo 1 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)(36) | Proporção atribuída à AME tipo 1 = 58% (5) | Proporção AME tipo 1 livre de SVIP (78)* |
|------|--------------------------------|---|--|--|
| 2022 | 2.913.075 | 375 | 218 | 165 |
| 2023 | 2.885.232 | 372 | 216 | 164 |
| 2024 | 2.856.020 | 368 | 213 | 162 |
| 2025 | 2.827.666 | 364 | 211 | 161 |
| 2026 | 2.798.020 | 360 | 209 | 159 |

SVIP, suporte ventilatório invasivo permanente

* Média de 162

Prevalência prévia

Trata-se da quantidade de casos previamente existentes ao período de análise do presente estudo de impacto orçamentário. São pacientes com idade mediana de 4 anos e 9 meses e peso mediano de 20 kg, fora de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) (93, 106). As frequências anuais esperadas de casos prevalentes de AME tipo 1 foram estimadas a partir de estudos epidemiológicos publicados e de projeções nacionais (IBGE) para o tamanho da população brasileira e para a quantidade de nascidos-vivos nos anos de 2022 a 2026 (2, 107). Utilizando-se a mediana dos extremos de prevalência descritos na literatura (0,1 a 0,28 casos de AME tipo 1 por 100.000 habitantes), foi estimada uma prevalência total entre 408 e 419 para o período de 2022 até 2026. Essa faixa de valores é compatível com estimativas de prevalência obtidas a partir de outras fontes (62, 93, 106). Aplicando-se uma estimativa de um estudo epidemiológico para sobrevivida livre de SVIP de 28,2% aos 48 meses, chegou-se ao valor médio de 117 casos prevalentes e livres de SVIP por ano em um período de 5 anos (108). Esse valor foi utilizado para a prevalência prévia, correspondente a casos atualmente em tratamento com nusinersena pelo SUS. A **Tabela 18** apresenta as estimativas utilizadas para cálculo da prevalência prévia.

Tabela 18 - Estimativas da prevalência prévia de AME tipo 1 no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.

| Ano | População IBGE | Prevalência média AME tipo 1 (2) | AME tipo 1 - Prevalência média fora de SVIP (28,2% aos 4 anos) (3) |
|------|----------------|----------------------------------|--|
| 2022 | 214.828.540 | 408 | 115 |
| 2023 | 216.284.269 | 411 | 116 |
| 2024 | 217.684.462 | 414 | 117 |
| 2025 | 219.029.093 | 416 | 117 |
| 2026 | 220.316.530 | 419 | 118 |

*Mediana de 117

Prevalência nova e evolução do tamanho da população-alvo

Os casos incidentes e livres de ventilação de um ano originam os casos de prevalência nova do ano subsequente. A cada ano, é atualizada a proporção de sobreviventes livres de SVIP de acordo com a progressão relatada na literatura: 76% ao diagnóstico, 58,6% em 12 meses, 47% em 24 e 36 meses e 28,2% em 48 meses (75, 108).

Tabela 19 - Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário

| | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 |
|---|------|------|------|------|------|
| Ano 1 de tratamento | 162 | 162 | 162 | 162 | 162 |
| Ano 2 de tratamento | 0 | 125 | 125 | 125 | 125 |
| Ano 3 de tratamento | 0 | 0 | 100 | 100 | 100 |
| Ano 4 de tratamento | 0 | 0 | 0 | 100 | 100 |
| Ano 5 de tratamento | 0 | 0 | 0 | 0 | 60 |
| Casos incidentes no ano* | 162 | 162 | 162 | 162 | 162 |
| Prevalência nova acumulada no ano* | 0 | 125 | 225 | 325 | 385 |
| Prevalência prévia esperada a cada ano*§ | 117 | 117 | 117 | 117 | 117 |

* Somente casos livres de suporte ventilatório invasivo permanente

§ Nos cenários 1 e 2, assumida como igual à prevalência tratada por nusinersena.

9.1.6 Estimativa de custos

Foram incluídos no estudo 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: risdiplam e nusinersena

Para casos de prevalência prévia (idade inicial de 4 anos e 9 meses), a partir do preço proposto de R\$ 25.370,00 por frasco contendo 60 mg de risdiplam foi calculado o custo anual por paciente com base na dose máxima de risdiplam prevista para pacientes acima de 20 kg (5 mg/dia), resultando em um valor total anual fixo de R\$ 761.100,00 por paciente.

Para os casos incidentes e prevalência nova, o custo médio por paciente para o tratamento com risdiplam considerou início de tratamento aos três meses de idade, com peso inicial médio de 4,01 kg, para dose inicial de 0,2 mg/kg/dia. Considerando o ajuste da dose de risdiplam por peso ao longo do tempo, o peso médio dos pacientes incidentes do modelo 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, 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. Assim, o custo médio anual por paciente para o tratamento com risdiplam foi calculado em R\$ 164.797,74 no ano 1 (2022), R\$ 257.989,02 no ano 2 (2023), R\$ 412.299,01 no ano 3 (2024), R\$ 555.464,47 no ano 4 (2025) e R\$ 671.953,56 no ano 5 (2026). Esses valores correspondem a um custo anual médio de R\$ 412.498,44 para cada caso novo de AME tipo 1 tratado com risdiplam nos primeiros 5 anos.

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. Na análise de impacto orçamentário, ao longo dos cinco anos de horizonte temporal, os pacientes tratados com nusinersena foram divididos em casos prevalentes (isto é, casos que já vinham em tratamento de manutenção) e casos incidentes (ou seja, casos novos, que necessitariam das doses de ataque), conforme bula do medicamento (109).

Os casos prevalentes foram tratados com 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 (109). 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 no custo de R\$ 2.046,00 a cada administração do medicamento, conforme aferido em estudo de microcusteio realizado em uma coorte de pacientes com AME tipo 1 tratados pelo SUS (estudo de microcusteio realizado pelo IATS/UFRGS a partir da coorte de pacientes com AME do HCPA) (33).

No total, o primeiro ano de tratamento com nusinersena custaria o equivalente a R\$ 80.523,00 por mês ou R\$ 966.276,00 no ano (considerando 6 doses, 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\$ 40.261,50 por mês ou R\$ 483.138,00 por ano. Considerando as doses de ataque e as doses de manutenção, o custo anual médio é calculado em R\$ 579.765,60 para cada caso novo de AME tipo 1 tratado com nusinersena nos primeiros 5 anos.

Custos relacionados ao tratamento de suporte

Os custos relacionados ao tratamento de suporte dependem do estado de saúde do paciente em relação à capacidade motora e à necessidade ou não de suporte ventilatório invasivo permanente. No caso-base do presente estudo de impacto orçamentário, foram considerados pacientes em três possíveis situações terapêuticas: (1) tratamento com risdiplam + tratamento de suporte; (2) tratamento com nusinersena + tratamento de suporte; e (3) tratamento de suporte exclusivo.

Como consequência da efetividade dos medicamentos risdiplam e nusinersena em relação ao tratamento de suporte exclusivo, o uso de tratamentos ativos para a AME tipo 1 modifica a distribuição dos pacientes em diferentes estados de desenvolvimento motor ao longo do tempo, impactando, inclusive, na necessidade ou não de suporte ventilatório. Como resultado, o custo total médio por paciente do tratamento de suporte varia substancialmente entre as três situações terapêuticas consideradas, de modo que foram estimados individualmente para cada modalidade a partir do consumo dos recursos apresentados na **Tabela 20**.



Tabela 20- Itens de custeio considerados na estimativa dos custos anuais médios relacionados ao tratamento de suporte exclusivo ou associado ao uso de risdiplam ou de nusinersena.

| Itens de custo por estado de saúde | Não Senta | SVIP | Senta | 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 (33) |
| 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 (33) |
| Custos anuais com locação de equipamento e recursos humanos para suporte ventilatório invasivo domiciliar | - | R\$ 38.116,44 | - | - | - | - | Relatório CONITEC Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica – 2018 (94) |

SVIP, suporte ventilatório invasivo permanente.



A distribuição das proporções de pacientes nos estados de desenvolvimento motor ou necessidade de suporte ventilatório para cada uma das três situações terapêuticas foi obtida a partir das projeções realizadas no modelo Markov da análise de custo-utilidade. Assim, utilizou-se a distribuição da proporção de pacientes nos estados “não senta”, “suporte ventilatório invasivo permanente”, “senta”, “fica em pé”, “caminha”, ou “morte”, nos meses 6, 18, 30, 42 e 54 das coortes de Markov de risdiplam, nusinersena e 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 concomitante ao uso de risdiplam ou nusinersena, bem como os custos associados ao tratamento de suporte na ausência de um medicamento modificador da doença (tratamento de suporte exclusivo).

Quadro 13- Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte. 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).

| Tratamento de Suporte Exclusivo | | | | | | | |
|--|------------------|-----------------------|--------------|-------------------|----------------|--------------|---|
| Proporção de Pacientes em Cada Estado de desenvolvimento motor | Não Senta | Suporte/ventil | Senta | Fica em pé | Caminha | Morte | |
| Ano 1 (meses 6) | 0,5700 | 0,2400 | 0,0100 | 0,0000 | 0,0000 | 0,1800 | |
| Ano 2 (meses 18) | 0,1899 | 0,3571 | 0,0105 | 0,0002 | 0,0000 | 0,4423 | |
| Ano 3 (meses 30) | 0,0631 | 0,3062 | 0,0084 | 0,0002 | 0,0000 | 0,6221 | |
| Ano 4 (meses 42) | 0,0212 | 0,2289 | 0,0058 | 0,0002 | 0,0000 | 0,7440 | |
| Ano 5 (meses 54) | 0,0073 | 0,1623 | 0,0038 | 0,0001 | 0,0000 | 0,8265 | |
| | | | | | | | |
| Tratamento de Suporte Custo Anual médio ponderado por estado de saúde | | | | | | | Custo médio por paciente por ano |
| Ano 1 (meses 6) | R\$ 821,41 | R\$ 1.884,90 | R\$ 7,06 | R\$ | R\$ | R\$ | R\$ 7.753,37 |
| Ano 2 (meses 18) | R\$ 938,96 | R\$ 7.685,95 | R\$ 9,51 | R\$ 0,28 | R\$ | R\$ | R\$ 9.674,69 |
| Ano 3 (meses 30) | R\$ 644,95 | R\$ 5.161,18 | R\$ 9,35 | R\$ 0,29 | R\$ | R\$ | R\$ 5.845,76 |
| Ano 4 (meses 42) | R\$ 216,89 | R\$ 1.333,58 | R\$ 7,13 | R\$ 0,22 | R\$ | R\$ | R\$ 1.577,82 |
| Ano 5 (meses 54) | R\$ 74,38 | R\$ 803,35 | R\$ 7,66 | R\$ 0,16 | R\$ | R\$ | R\$ 813,54 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Tratamento de Suporte concomitante do uso de Risdiplam | | | | | | | |
| Proporção de Pacientes em Cada Estado de desenvolvimento motor | Não Senta | Suporte/ventil | Senta | Fica em pé | Caminha | Morte | |
| Ano 1 (meses 6) | 0,5375 | 0,0393 | 0,3835 | 0,0088 | 0,0000 | 0,0308 | |
| Ano 2 (meses 18) | 0,1836 | 0,0701 | 0,6196 | 0,0371 | 0,0000 | 0,0896 | |
| Ano 3 (meses 30) | 0,0896 | 0,0788 | 0,6376 | 0,0492 | 0,0000 | 0,1449 | |
| Ano 4 (meses 42) | 0,0624 | 0,0814 | 0,6084 | 0,0511 | 0,0000 | 0,1968 | |
| Ano 5 (meses 54) | 0,0526 | 0,0821 | 0,5704 | 0,0494 | 0,0000 | 0,2455 | |
| | | | | | | | |
| Risdiplam Custo Anual médio ponderado por estado de saúde | | | | | | | Custo médio por paciente por ano |
| Ano 1 (meses 6) | R\$ 489,68 | R\$ 946,01 | R\$ 804,98 | R\$ 3,11 | R\$ | R\$ | R\$ 9.253,78 |
| Ano 2 (meses 18) | R\$ 874,81 | R\$ 4.472,98 | R\$ 915,90 | R\$ 5,07 | R\$ | R\$ | R\$ 8.318,76 |
| Ano 3 (meses 30) | R\$ 14,78 | R\$ 901,35 | R\$ 800,52 | R\$ 3,09 | R\$ | R\$ | R\$ 7.889,74 |
| Ano 4 (meses 42) | R\$ 36,83 | R\$ 1.029,88 | R\$ 862,99 | R\$ 6,00 | R\$ | R\$ | R\$ 7.605,70 |
| Ano 5 (meses 54) | R\$ 37,25 | R\$ 1.065,92 | R\$ 684,46 | R\$ 3,35 | R\$ | R\$ | R\$ 7.360,98 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| Tratamento de Suporte concomitante do uso de Nusinersena | | | | | | | |
| Proporção de Pacientes em Cada Estado de desenvolvimento motor | Não Senta | Suporte/ventil | Senta | Fica em pé | Caminha | Morte | |
| Ano 1 (meses 6) | 0,1496 | 0,6016 | 0,1783 | 0,0020 | 0,0000 | 0,0686 | |
| Ano 2 (meses 18) | 0,0084 | 0,6276 | 0,1672 | 0,0049 | 0,0000 | 0,1920 | |
| Ano 3 (meses 30) | 0,0044 | 0,5575 | 0,1344 | 0,0047 | 0,0000 | 0,2990 | |
| Ano 4 (meses 42) | 0,0035 | 0,4925 | 0,1081 | 0,0040 | 0,0000 | 0,3918 | |
| Ano 5 (meses 54) | 0,0028 | 0,4345 | 0,0871 | 0,0032 | 0,0000 | 0,4724 | |
| | | | | | | | |
| Nusinersena Custo Anual médio ponderado por estado de saúde | | | | | | | Custo médio por paciente por ano |
| Ano 1 (meses 6) | R\$ 527,64 | R\$ 9.791,73 | R\$ 38,98 | R\$ 0,91 | R\$ | R\$ | R\$ 2.161,26 |
| Ano 2 (meses 18) | R\$ 5,91 | R\$ 1.078,39 | R\$ 86,80 | R\$ 0,21 | R\$ | R\$ | R\$ 3.195,30 |
| Ano 3 (meses 30) | R\$ 5,14 | R\$ 7.605,48 | R\$ 32,54 | R\$ 0,01 | R\$ | R\$ | R\$ 8.290,18 |
| Ano 4 (meses 42) | R\$ 5,78 | R\$ 4.391,23 | R\$ 8,84 | R\$ 0,90 | R\$ | R\$ | R\$ 4.941,75 |
| Ano 5 (meses 54) | R\$ 28,80 | R\$ 1.514,67 | R\$ 9,78 | R\$ 0,81 | R\$ | R\$ | R\$ 2.195,06 |

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 (104).

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 para identificar o horizonte temporal-limite para economias potenciais de recursos, para avaliar o impacto da desconsideração dos custos com tratamento de suporte associado aos pacientes tratados com risdiplam ou nusinersena e para avaliar as consequências de preços alternativos para os medicamentos em comparação considerando tributação e desoneração. Os resultados das análises de sensibilidade serão apresentados posteriormente.

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 – nusinersena 40-90%

C2 = cenário alternativo para o caso base – risdiplam 20-45%

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

9.2 Resultados

Análise do caso-base

Na análise do caso-base, 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 economias de recursos progressivas, com redução de custo total de 26,6 milhões de reais no primeiro ano até uma redução de 70,9 milhões de reais no quinto ano (**Figura 25 e Tabela 21**).

O impacto orçamentário acumulado em 5 anos resultaria em uma economia global de 262,3 milhões de reais caso risdiplam seja incorporado para o tratamento dos pacientes portadores da AME 5q tipo 1 no SUS.



Figura 25 – Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário.

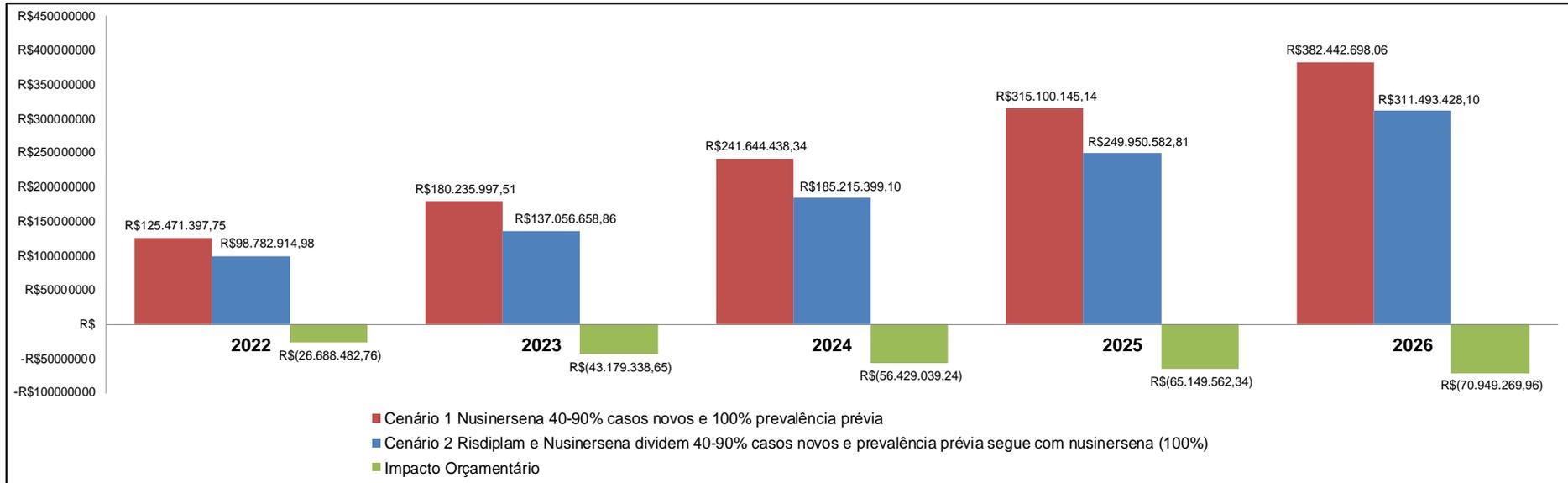




Tabela 21 – Resultado do caso-base para a análise de impacto orçamentário: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos, prevalência tratada prévia segue com nusinersena) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos e 100% para prevalência tratada prévia)

| Caso-Base com curva de incorporação | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total em 5 anos |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| Cenário 2 | R\$ 98.782.914,98 | R\$ 137.056.658,86 | R\$ 185.215.399,10 | R\$ 249.950.582,81 | R\$ 311.493.428,10 | R\$ 982.498.983,85 |
| Cenário 1 (referência) | R\$ 125.471.397,75 | R\$ 180.235.997,51 | R\$ 241.644.438,34 | R\$ 315.100.145,14 | R\$ 382.442.698,06 | R\$ 1.244.894.676,79 |
| Impacto orçamentário | -R\$ 26.688.482,76 | -R\$ 43.179.338,65 | -R\$ 56.429.039,24 | -R\$ 65.149.562,34 | -R\$ 70.949.269,96 | -R\$ 262.395.692,94 |



Análises de sensibilidade por comparação a cenários alternativos

Uma análise de sensibilidade para o horizonte temporal identificou que, utilizando as premissas do caso-base e mantendo-se as projeções de utilização (*market share*) previstas para o quinto ano, a incorporação de risdiplam resultaria em impacto orçamentário negativo (poupador de recursos) até o sétimo ano de projeção para a evolução da população-alvo. No oitavo ano, o impacto orçamentário resultante foi estimado em R\$ 14 milhões. Assumindo-se estabilidade de prevalência tratada no longo-prazo, seriam necessários 15 anos para que as economias obtidas nos primeiros 7 anos fossem suplantadas pelo impacto orçamentário positivo observado a partir do oitavo ano.

Foi avaliado o impacto de não considerar os custos de tratamento de suporte associado ao uso de risdiplam ou nusinersena. Mantendo-se os demais pressupostos do caso-base, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos resultaria em uma economia de R\$ 247,9 milhões. 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**).

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. Considerando a preponderância de casos novos acumulados nos primeiros 5 anos de análise, a incorporação hipotética plena de risdiplam resultou em economias de recursos da ordem de R\$ 586,7 milhões em 5 anos (**Tabela 22**).



Tabela 22 – Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, nusinersena 100%), sem curva de incorporação.

| Cenário 4 vs Cenário 3 sem curva de incorporação | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total em 5 anos |
|---|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| Cenário 4 | R\$ 118.094.544,10 | R\$ 151.337.529,44 | R\$ 193.401.509,95 | R\$ 249.765.284,04 | R\$ 290.567.242,69 | R\$ 1.003.166.110,23 |
| Cenário 3 | R\$ 164.196.116,77 | R\$ 285.016.552,94 | R\$ 336.215.627,83 | R\$ 387.079.491,69 | R\$ 417.418.591,88 | R\$ 1.589.926.381,12 |
| Impacto orçamentário | - R\$ 46.101.572,67 | - R\$ 133.679.023,50 | - R\$ 142.814.117,88 | - R\$ 137.314.207,65 | - R\$ 126.851.349,20 | - R\$ 586.760.270,89 |

9.3 Conclusões

O presente estudo de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação de risdiplam para o tratamento da AME tipo 1 resultaria em uma substancial economia de recursos na comparação com a utilização de nusinersena para essa população. Os valores economizados são significativos, variando nas análises de sensibilidade entre economias de 247,9 milhões de reais até mesmo 537,4 milhões de reais, acumuladamente, em cinco anos.

Existem algumas razões que explicam as diferenças de custos identificadas nas diferentes análises realizadas na presente projeção de impacto orçamentário. A primeira razão está na diferença de custo total anual médio por paciente dos fármacos risdiplam e nusinersena, que acaba sendo significativamente mais baixo com risdiplam para pacientes de até 18 kg. A diferença de custos é ainda maior no primeiro ano de tratamento, em razão da necessidade de dose de ataque de nusinersena. Assim, enquanto o custo total anual para um paciente de 4 kg seria estimado em R\$ 164.797,74 para o tratamento com risdiplam, esse mesmo paciente teria o custo de R\$ 966.276,00 no primeiro ano e de R\$ 483.138,00 nos anos subsequentes com nusinersena.

Outro fator que impacta significativamente no custo é o próprio benefício clínico esperado com o uso dos medicamentos. As evidências disponíveis para avaliação da efetividade comparativa permitem supor que o tratamento com risdiplam resulta em maior expectativa de vida e melhores desfechos de desenvolvimento motor para pacientes com AME tipo 1. Isso também se reflete em uma menor probabilidade dos pacientes necessitarem de suporte ventilatório invasivo permanente, uma intervenção que agrega o custo anual por paciente estimado em R\$ 36.116,44. Essa melhora clínica efetivamente se traduz em economia de recursos, considerando o menor grau de dependência esperado para os pacientes tratados com risdiplam.

Adicionalmente, nusinersena apresenta o custo adicional da administração intratecal, enquanto risdiplam é administrado por via oral, vista como preferencial por pacientes e cuidadores em relação à administração intratecal, evita custos hospitalares e de transporte associados à aplicação da última.

Em resumo, a presente análise de impacto orçamentário indica que a incorporação de risdiplam apresenta elevado potencial para resultar em economia de recursos para o SUS em comparação ao atual cenário terapêutico da AME tipo 1, além dos demais benefícios clínicos e de conveniência ao paciente já apresentados anteriormente.

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

Atenciosamente,

São Paulo, 02 de junho de 2021

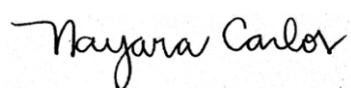
A handwritten signature in black ink, appearing to read "Amanda Carelli". The signature is fluid and cursive, with a horizontal line extending from the end.

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 elegant.

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 exclusão

| Motivo exclusão | Referências |
|---|-------------------|
| Publicações múltiplas (n=10) | (96, 97, 110-117) |
| Revisão narrativa sobre tratamentos para AME tipo 1, mencionam risdiplam e marcos no seu desenvolvimento para tratamento de AME (n=2) | (118, 119) |
| Não possui desfecho clínico apresentado (n=1) | (120) |
| Comparador não disponibilizado pelo SUS (n=1) | (121) |

*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 Risco de Viés Segundo a Ferramenta de Risco de Viés Newcastle Ottawa.

Estudo FIREFISH

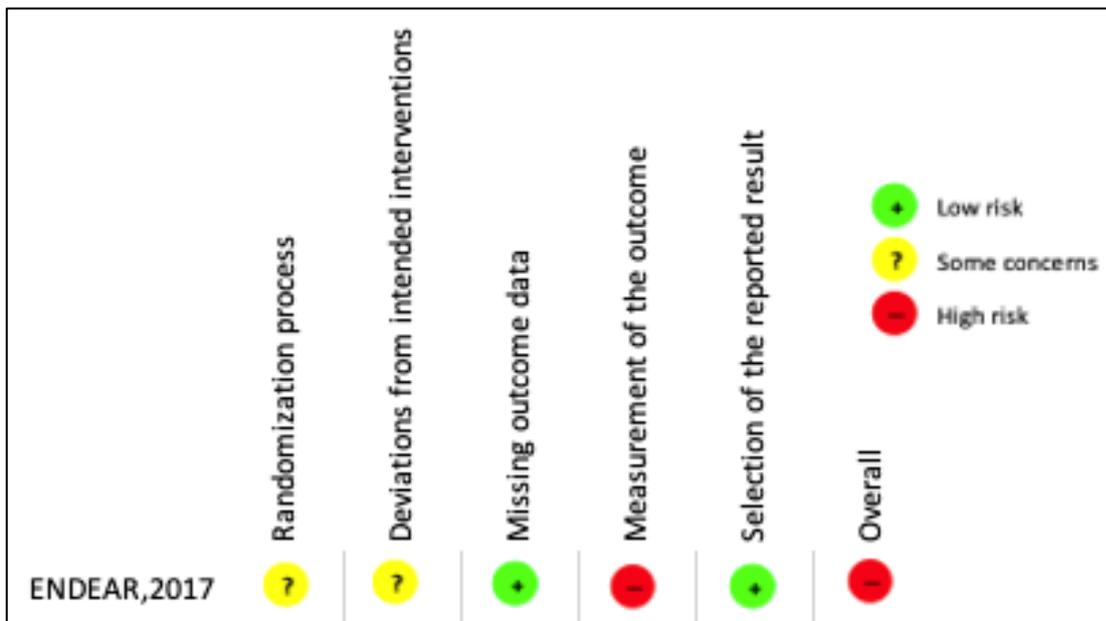
de Servais *et al.* (2020) (76-78), Baranello *et al.* (2021) (74, 75) e Darras, B. (CSR, 2020) (68).

| Parâmetro | | FIREFISH | Sergott, et al. (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 | | 5* | 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 clínico randomizados – RoB 2 –

Estudo de Finkel et al., 2017. (ENDEAR) (56)





Apêndice 4-Avaliação de Qualidade de Revisões Sistemáticas da Literatura - AMSTAR 2 –

Estudo Ribeiro VA e colaboradores, 2020 (80)

| 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 - sistema GRADE –

Pergunta: Risdiplam comparado a nusinersena para AME tipo 1

Contexto: Avaliação feita com base na evidência disponível da metanálise de evidências indiretas pelo método MAIC entre risdiplam e nusinersena (80)

| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Avaliação da Certeza | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza |
|---|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------------|---------------------|---------------|---------------------------------------|--|----------------------|
| | | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Intransitividade | Outras considerações | risdiplam | nusinersena | Relativo (95% IC) | Absoluto (95% IC) | |
| CHOP-INTEND ≥ 40 (avaliado com: CHOP-INTEND) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | 29,59/44,42 (66,6%) | 30/73 (41,1%) | OR 2,86 (1,74 para 4,85) | 255 mais por 1.000 (de 137 mais para 361 mais) | ⊕○○○○ MUITO BAIXA |
| Sobrevida livre de ventilação | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^c | não grave | nenhum | 5,12/44,42 (11,5%) | 31/80 (38,8%) | HR 0,20 (0,07 para 0,37) | 440 mais por 1.000 (de 317 mais para 548 mais) | ⊕○○○○ MUITO BAIXA |
| Sobrevida total | | | | | | | | | | | | |
| 2 ^d | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^e | não grave | nenhum | 2,34/44,42 (5,3%) | 13/80 (16,3%) | HR 0,261 (0,030 para 0,546) | 117 menos por 1.000 (de 157 menos para 70 menos) | ⊕○○○○ MUITO BAIXA |
| Alcance de Marcos Motores (avaliado com: HINE) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | 35,67/44,42 (80,3%) | 37/73 (50,7%) | OR 3,97 (2,40 para 8,05) | 296 mais por 1.000 (de 205 mais para 385 mais) | ⊕○○○○ MUITO BAIXA |
| Controle total da cabeça (avaliado com: HINE) | | | | | | | | | | | | |



| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Avaliação da Certeza | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza |
|----------------|-----------------------|----------------------|------------------------|--------------------|------------|------------------|----------------------|---------------------|---------------|------------------------------------|---|---------------------|
| | | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Intransitividade | Outras considerações | risdiplam | nusinersena | Relativo (95% IC) | Absoluto (95% IC) | |
| 2 ^f | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | 18,43/44,42 (41,5%) | 16/73 (21,9%) | OR 2,52 (1,27 para 4,73) | 195 mais por 1.000 (de 44 mais para 351 mais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |

Sentar-se sem apoio (avaliado com: HINE)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---------------------|-------------|------------------------------------|--|---------------------|
| 2 ^f | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | não grave | nenhum | 12,33/44,42 (27,8%) | 6/73 (8,2%) | OR 4,29 (0,08 para 0,14) | 195 mais por 1.000 (de 75 menos para 70 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
|----------------|----------------------|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|---------------------|-------------|------------------------------------|--|---------------------|

Qualquer evento adverso grave

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|---------------|------------------------------------|---|---------------------|
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^g | não grave | nenhum | 19,97/44,42 (45,0%) | 61/80 (76,3%) | OR 0,25 (0,12 para 0,50) | 317 menos por 1.000 (de 484 menos para 146 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
|---|----------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|---------------|------------------------------------|---|---------------------|

Qualquer evento adverso

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------------|
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^h | não grave | nenhum | 42,68/44,42 (96,1%) | 77/80 (96,3%) | OR 0,953 (0,321 para 4,308) | 2 menos por 1.000 (de 71 menos para 29 mais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
|---|----------------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------|-----------|--------|---------------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------------|

Qualquer evento adverso levando a descontinuação do tratamento



| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Risco de viés | Avaliação da Certeza | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza |
|----------------|-----------------------|---------------|------------------------|--------------------|--------------------|------------------|----------------------|-------------------|---------------|---------------------------------------|--|---------------------|
| | | | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Intransitividade | Outras considerações | risdiplam | nusinersena | Relativo (95% IC) | Absoluto (95% IC) | |
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | grave ⁱ | não grave | nenhum | 1,28/44,42 (2,9%) | 13/80 (16,3%) | OR 0,152 (0,025 para 0,350) | 134 menos por 1.000 (de 158 menos para 99 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |

IC: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratio

Explicações

- a. FIREFISH estudo *open-label*, podendo análise de desfecho ser subjetiva ao analista.
- b. Não existe evidência direta entre as duas intervenções, e só existe um estudo de cada medicamento.
- c. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,07- 0,37)
- d. Um resumo de congresso relata dados de uma análise intermediária do estudo FIREFISH Parte 1, a taxa de sobrevivência foi de 90,5% (19/21).
- e. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,03- 0,55)
- f. Um resumo de congresso apresenta resultados da análise intermediária do estudo (até Setembro 2018) do estudo FIREFISH Parte 1, em que 6/14 (43%) dos pacientes alcançaram este desfecho pela escala HINE
- g. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,12- 0,5)
- h. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,32- 4,31)
- i. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,025- 0,350)



Pergunta: Risdiplam comparado a *sham-control* para AME tipo 1

Contexto: A comparação neste caso de risdiplam e grupo *sham* é resultado da metanálise de evidências indiretas, porém salienta-se que o grupo *sham* não é equivalente a um grupo placebo.

| Nº dos estudos | Delimitação do estudo | Avaliação da Certeza | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza |
|---|------------------------|----------------------|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|---------------|---|---|---------------------|
| | | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Intransitividade | Outras considerações | risdiplam | sham-control | Relativo (95% CI) | Absoluto (95% CI) | |
| CHOP-INTEND ≥ 40 (avaliado com: CHOP-INTEND) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudo não randomizado | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | 29,59/44,42 (66,6%) | 1/37 (2,7%) | OR 71,843 (44,472 para 121,498) | 639 mais por 1.000 (de 526 mais para 744 mais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Sobrevida livre de ventilação | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudo não randomizado | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^c | grave ^f | nenhum | 5,12/44,42 (11,5%) | 28/41 (68,3%) | HR 0,091 (0,028 para 0,172) | 283 mais por 1.000 (de 254 mais para 306 mais) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Sobrevida total | | | | | | | | | | | | |
| 2 d | Estudo não randomizado | não grave | não grave ^b | não grave | grave ^e | grave ^f | nenhum | 2,34/44,42 (5,3%) | 16/41 (39,0%) | HR 0,050 (0,011 para 0,200) | 366 menos por 1.000 (de 385 menos para 296 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Qualquer evento adverso grave | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudo não randomizado | não grave | não grave ^b | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | 19,97/44,42 (45,0%) | 39/41 (95,1%) | OR 0,042 (0,020 para 0,084) | 501 menos por 1.000 (de 671 menos para 330 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |
| Qualquer evento adverso levando a descontinuação do tratamento | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudo não randomizado | não grave | não grave ^b | não grave | não grave | grave ^f | nenhum | 1,28/44,42 (2,9%) | 16/41 (39,0%) | OR 0,046 (0,007 para 0,107) | 362 menos por 1.000 (de 386 menos para 326 menos) | ⊕○○○ MUITO BAIXA |



IC: Intervalo Confiança; **OR:** Odds ratio; **HR:** Hazard Ratio

Explicações a. FIREFISH estudo *open-label*, podendo análise de desfecho ser subjetiva ao analista. b. Não existe evidência direta entre as duas intervenções, e só existe um estudo de cada medicamento. c. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0,028-0,172) d. Um resumo de congresso relata dados de uma análise intermediária do estudo FIREFISH Parte 1, a taxa de sobrevivência foi de 90,5% (19/21). e. apesar de estatisticamente significativa, a estimativa pontual pode não ser clinicamente relevante (IC 95% 0.011-0.2) f. A comparação neste caso de risdiplam e grupo *sham* é resultado da metanálise de evidências indiretas, porém salienta-se que que grupo *sham* não é equivalente a um grupo placebo.



Pergunta: Risdiplam comparado a Melhor tratamento de Suporte para AME tipo 1

Contexto: Avaliação da evidência do estudo FIREFISH parte 1 e parte 2.

| Avaliação da Certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza |
|--|------------------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------|----------------------|-----------------|------------------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | Risdiplam | Melhor tratamento de Suporte | Relativo (95% IC) | Absoluto (95% IC) | |
| CHOP-INTEND ≥ 4 pontos (seguimento: 12 meses) | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 52/58 (90%) | - | - | - | ⊕⊕○○ BAIXA |
| Sentar sem apoio (seguimento: 12 meses; avaliado com: BSID-III) | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | grave ^a | não grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 19/58 (33.3%) | - | - | - | ⊕⊕○○ BAIXA |
| Tempo livre sem evento (seguimento: 12 meses) | | | | | | | | | | | |
| 1 | estudo observacional | não grave | não grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 51/58 (88%) | - | - | - | ⊕⊕○○ 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 do medicamento.



Apêndice 6 - Análise de sensibilidade sem desoneração tributária

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: cenário 2 (risdiplam, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos, prevalência prévia segue tratada com nusinersena) versus cenário 1 (nusinersena, incorporação de 40 a 90% em 5 anos para casos novos e 100% para prevalência tratada prévia)

| Caso-Base com curva de incorporação | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 | 2026 | Total em 5 anos |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Cenário 2 | R\$101.070.368,55 | R\$143.682.012,86 | R\$199.167.191,76 | R\$275.819.498,50 | R\$349.318.530,24 | R\$1.069.057.601,90 |
| Cenário 1 (referência) | R\$ 125.471.397,75 | R\$ 180.235.997,51 | R\$ 241.644.438,34 | R\$ 315.100.145,14 | R\$ 382.442.698,06 | R\$ 1.244.894.676,79 |
| Impacto orçamentário | -R\$24.401.029,20 | -R\$36.553.984,65 | -R\$42.477.246,58 | -R\$39.280.646,64 | -R\$33.124.167,82 | -R\$175.837.074,90 |

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. Brasil. Ministério Da Saúde; 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. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
7. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet*. 2008;371(9630):2120-33.
8. 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.
9. 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.
10. Pechmann A, Kirschner J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2017;48(04):273-81.
11. Sumner CJ. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):979-89.
12. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1999;3(2):49-51.
13. 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.
14. Ross LF, Kwon JM. Spinal Muscular Atrophy: Past, Present, and Future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e51.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. 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.
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. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7.
24. Mercuri E, Lucibello S, Perulli M, Coratti G, de Sanctis R, Pera MC, et al. Longitudinal natural history of type I spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):84.
25. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017;82(6):883-91.
26. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016;3(2):132-45.
27. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders.* 2018;28(1):24-8.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Jeppesen J, Madsen A, Marquardt J, Rahbek J. Living and ageing with spinal muscular atrophy type 2: Observations among an unexplored patient population. *Developmental Neurorehabilitation.* 2010;13(1):10-8.

35. Albers, C. A., & Grieve, A. J. (2007). Test Review: Bayley, N. (2006). Bayley Scales of Infant and Toddler Development— Third Edition. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 25(2), 180–190.
36. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*. 2010;20(3):155-61.
37. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatric Physical Therapy*. 2011;23(4):322-6.
38. 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.
39. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of Pediatrics*. 1999;135(2):153-61.
40. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754-9.
41. Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(2):313-20.
42. Çelik P, Ayranci Sucakli I, Yakut HI. Which Bayley-III cut-off values should be used in different developmental levels? *Turk J Med Sci*. 2020;50(4):764-70.
43. 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.
44. Doenças raras [Available from: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras/files/28565/doencas-raras.html>].
45. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp/files/28567/inicio.html>].
46. 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.
47. 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.
48. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(3):743-66.
49. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics*. 2009;123(Supplement 4):S245-S9.
50. Bach JR, Niranjan V, Weaver B. Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Chest*. 2000;117(4):1100-5.
51. 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.

52. Ioos 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.
53. Kolb SJ. Spinal Muscular Atrophy: A Timely Review. *Arch Neurol*. 2011;68(8):979.
54. Tangsrud SE. Lung function measurements in young children with spinal muscle atrophy; a cross sectional survey on the effect of position and bracing. *Archives of Disease in Childhood*. 2001;84(6):521-4.
55. Pearson SD, Thokala P, Stevenson M, Rind D. The Effectiveness and Value of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(12):1300-6.
56. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
57. Whitmire. Clinical experience of Spinal Muscular Atrophy treatment: a combination of perspectives from a large survey. Cure SMA Researcher Meeting, 23 rd International SMA Research Meeting Disneyland, Anaheim, CA, USA.2019.
58. 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.
59. Chabanon A, Seferian AM, Daron A 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:e0201004.
60. 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.
61. Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016;31(7):899-906.
62. Julio Barbour, Alexandra Araújo, Edmar Zanotelli MCFJ, Alessandra Mileni Versuti Ritter, Fabiana Casarin, Guilherme Silva Julian, Priscila Yazawa, Veronica Elisabeth Mata, Nayara da Silva Carlos. Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian public healthcare system: a retrospective study. Artigo aceito pelo *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*. Março 2021. Publicação prevista na Edição de vol. 13, nº 12 de Agosto de 2021.
63. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, 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(20):923-33.
64. Weaver JJ, Natarajan N, Shaw DWW, Apkon SD, Koo KSH, Shivaram GM, et al. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety. *Pediatr Radiol*. 2018;48(3):392-7.
65. 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.

66. 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.
67. Swoboda KJ. Of SMN in mice and men: a therapeutic opportunity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121.
68. Darras B. Clinical Study Report: BP39056 (FIREFISH). A two part seamless, open-label, multicenter study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of risdiplam in infants with type 1 SMA2020.
69. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, for the PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(jul21 1):b2535-b.
70. JAC; S, J; S, MJ; P, RG; E, NS; B, I; B, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. . *BMJ Open*. 2019;366.
71. 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.
72. 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).
73. 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.
74. Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2021;63(SUPPL 1):11.
75. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384(10):915-23.
76. Servais L, Baranello G, Masson R, Mazurkiewicz-Będzzińska M, Rose K, Vlodayets D, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *European Journal of Neurology*. 2020;27:166-7.
77. Servais L, Bloespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A, et al. SMA – THERAPY: P.271 FIREFISH Parts 1 and 2: 12-month pooled safety and efficacy outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Neuromuscular Disorders*. 2020;30:S126.
78. Servais; L, Baranello; G, Masson; R, Będzzińska; MM, al. e, Group obotFW. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). In: ROCHE, editor.: ROCHE in collaboration with SMA Foundation and PTC Therapeutics; 2020. p. <https://ir.ptcbio.com/static-files/d325540c-a8a6-4c65-bc7d-05eb76d87eba>.
79. Daigl M, Kotzeva A, Gorni K, Evans R, Hawkins N, Scott DA, et al. PRO12 How does risdiplam compare in infantile onset SMA? Preliminary indirect treatment comparisons based on FIREFISH part 1 data. . *Value in Health*. 2019;22:S843.

80. Ribeiro VA, Sutherland S, Daigl M. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Treatments for Muscular Spinal Atrophy (SMA) Types 1, 2 and 3. Version 1.0. Date of Issue 01/07/2020. Unpublished Report, Roche Global Access Center of Excellence. 2020.
81. 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. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(1):54-65.
82. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S, et al. Indirect Treatment Comparison/Network Meta-Analysis Study Questionnaire to Assess Relevance and Credibility to Inform Health Care Decision Making: An ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force Report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73.
83. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2012;15(6):940-947.
84. 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.
85. Pooley N, Papageorgakopoulou C, Adkins E, Payne R. The Use Of Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) And Simulated Treatment Comparison (STC) In Hta Submissions; Learnings From Recent Submissions. *Value Heal*. 2017;20(9):A769-A770.
86. FDA. Risdiplam 2019 [Available from: <https://www.fda.gov>].
87. European Medicines Agency. Risdiplam: Science Medicines Health; 2019 [Risdiplam Regulatory Status]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
88. 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-notice-index>.
89. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risdiplam 2020 [Risdiplam Regulatory Status]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>.
90. 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>].
91. 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.
92. 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.
93. Mendonça RH, Matsui C, Polido GJ, Silva AMS, Kulikowski L, Torchio Dias A, et al. Intra-genetic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet*. 2020;6(5):e505.
94. CONITEC. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. Ministério da Saúde; 2018.
95. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package, MRC Biostatistics Unit Cambridge, U.K. 2019.
96. Vlodayets D, Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, et al. FIREFISH Part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with type 1 spinal

- muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). *European Journal of Neurology*. 2019;26:310-1.
97. Seabrook T, Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, et al. FIREFISH Part 1: 1-year event-free survival and swallowing ability in infants with Type 1 SMA. *No To Hattatsu*. 2019;51:S225.
98. Burda BU, O'Connor EA, Webber EM, Redmond N, Perdue LA. Estimating data from figures with a Web-based program: Considerations for a systematic review. *Res Synth Methods*. 2017;8(3):258-62.
99. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:9.
100. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Health Policy*. 2019;7(1):1601484.
101. Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The utility of different approaches to developing health utilities data in childhood rare diseases – A case study in spinal muscular atrophy (SMA). *Value in Health*. 2017;20(9):2.
102. Thompson R, Vaidya S, Teynor M, editors. PND48 - The utility of different approaches to developing health utilities data in childhood rare diseases – A case study in spinal muscular atrophy (SMA). *Ispor 20th Annual European Congress*; 2017; Glasgow, Scotland.
103. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EA, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--6. *Value Health*. 2012;15(6):835-42.
104. 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.
105. Caetano R, Hauegen RC, Osorio-de-Castro CGS. [The incorporation of nusinersen by the Brazilian Unified National Health System: critical thoughts on the institutionalization of health technology assessment in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2019;35(8):e00099619.
106. INAME. Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal 2021 [Available from: <https://iname.org.br/o-que-fazemos/projeto-quem-somos-nos/>].
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. Oskoui, M., Levy, G., Garland, C. J., Gray, J. M., O'Hagen, J., De Vivo, D. C., & Kaufmann, P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 69(20), 1931–1936. 2007.
109. Bula SPINRAZA® nusinersena, fabricante Biogen, (2020).
110. Baranello G, Servais L, Day J, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. P.353FIREFISH Part 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in infants with type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2019;29:S184.
111. Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 16-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2020;62:6.

112. Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. Firefish part 1: 1-year results on motor function in babies with type 1 SMA. *Neurology*. 2019;92(15).
113. Baranello G, Servais L, Masson R, Mazurkiewicz-Bęłdzińska M, Rose K, Vlodayets D, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). *European Respiratory Journal*. 2020;56.
114. Finkel RS, Dabbous O, Droege M, Feltner DE, Novack A, Menier M, et al. An indirect comparison of time to treatment effect in spinal muscular atrophy type 1 (SMA1). *European Journal of Neurology*. 2019;26:223.
115. Masson R, Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, et al. FIREFISH Part 1: 1-year results on motor function in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916). *Acta Myologica*. 2019;38(2):105-6.
116. Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. Firefish part 1: Survival, ventilation and swallowing ability in infants with type 1 SMA receiving risdiplam (RG7916). *Neurology*. 2019;92(15).
117. Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1:1-year motor function results in infants with Type 1 spinal muscular atrophy(SMA). *No To Hattatsu*. 2019;51:S225.
118. Mamas IN, Spandidos DA. Spinal muscular atrophy type I and the dual role of viruses: An interview with Professor Basil T. Darras, Professor of Neurology (Pediatrics) at Harvard Medical School. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018;15(4):3673-9.
119. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(12).
120. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2019;15:1153-61.
121. Finkel RS, Dabbous O, Arjunji R, Droege M, Feltner DE, Novack A, et al. Time to treatment effect in Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1): An indirect comparison of treatments. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2019;46:S30.

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