

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Outubro / 2021

Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I

Brasília - DF

2021



Conitec

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração da Análise Crítica

Instituto de Medicina Social - UERJ

Cid Manso de Mello Vianna - Coordenador do Núcleo de Avaliação Tecnológica

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Ricardo Zimmermann



MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto

orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

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

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

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

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...	16
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com risdiplam em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.....	29
Tabela 3. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multiestado para obtenção de probabilidades de transição no braço "risdiplam".....	34
Tabela 4. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo multiestado (IC de 95%).....	34
Tabela 5. Parâmetros de AIC e BIC para as curvas de sobrevida livre de suporte ventilatório permanente.....	35
Tabela 6. AIC e BIC para sobrevida total, com o ranqueamento entre parênteses.....	35
Tabela 7. Efetividade relativa dos comparadores do estudo.....	36
Tabela 8. Valores de utilidade utilizados no modelo pelo demandante.....	37
Tabela 9. Custos mensais dos estados de transição do modelo.....	37
Tabela 10. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal.....	38
Tabela 11. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.....	39
Tabela 12. Resultados da avaliação econômica conduzida.....	40
Tabela 13. Resultado da avaliação econômica excluindo as alternativas com dominância estendida.....	40
Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade desconsiderando a desoneração de impostos.....	42
Tabela 15. Estimativas da prevalência prévia de AME tipo I no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.....	44
Tabela 16. Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário.....	45
Tabela 17. Estimativas para a incidência de AME tipo I no Brasil a partir de estudos epidemiológicos e projeções populacionais.....	45
Tabela 18. Cenários para as distribuições das cotas de utilização de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo I no SUS. Os cenários 1 e 2 compõem o caso-base, enquanto os cenários 3 e 4 consistem em cenários para análise de sensibilidade.....	46
Tabela 19. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.....	49
Tabela 20. Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, nusinersena 100%), sem curva de incorporação.....	49

QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.....	11
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	14
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	15

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	18
Quadro 5. Avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I....	22
Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 7. Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte.....	48
Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipo I.....	51

FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (4).....	10
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(2).....	12
Figura 3. Sobrevida global bruta e ajustada (re-weighted) na comparação indireta de tratamento de atrofia muscular espinhal tipo I.	23
Figura 4. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e 2 cópias de SMN2 em tratamento com risdiplam (Parte 1 e 2 do estudo FIREFISH).	24
Figura 5. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I.	25
Figura 6. Sobrevida livre de evento bruta e ajustada (re-weighted) na comparação indireta de tratamento de atrofia muscular espinhal tipo I.....	26
Figura 7. Esquema dos estados de transição do modelo de Markov.....	33
Figura 8. Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos com extrapolações paramétricas.	35
Figura 9. Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida total com extrapolações paramétricas.	36
Figura 10. Gráfico de custo-efetividade.	41
Figura 11. Diagrama de Tornado.....	41
Figura 12. Gráfico de dispersão.....	42
Figura 13. Gráfico de custo-efetividade desconsiderando a desoneração de impostos.	43



SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	15
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	16
	6.2 Caracterização da evidência clínica	18
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	22
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE).....	28
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Impacto orçamentário	44
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	50
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	51
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	53
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	55
13.	REFERÊNCIAS	56
14.	APÊNDICE	59



1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 07 de junho de 2021 pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário de risdiplam para atrofia muscular espinhal (AME) em pacientes com o tipo I da doença, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: risdiplam (Evrysdi®)

Indicação: Tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). Na ocasião de produções menores da proteína SMN regular observa-se a degeneração e morte dos neurônios motores, o que resulta em atrofia muscular progressiva e afeta a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A AME tipo I, forma mais grave da doença, corresponde a aproximadamente 58% dos casos de AME 5q incidentes e sua manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade. Trata-se de uma condição extremamente grave, sendo que crianças diagnosticadas com AME tipo I raramente sobrevivem além dos primeiros anos após o nascimento se a ventilação invasiva não for implementada. O principal alvo das terapias direcionadas ao tratamento da AME é aumentar a presença da proteína SMN regular, seja por expressão exógena do SMN1 ou pela regulação positiva da produção por meio do gene SMN2 (cópia quase idêntica ao SMN1). Em sua versão vigente, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I recomenda o uso do medicamento nusinersena, um oligonucleotídeo que atua permitindo a produção correta da proteína SMN pelo gene SMN2. O risdiplam é um medicamento de administração oral que promove o aumento da síntese da proteína SMN funcional semelhante ao nusinersena.

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

Evidências clínicas: As evidências disponíveis de efetividade do risdiplam no tratamento de AME tipo I são provenientes do estudo clínico FIREFISH, multicêntrico, aberto, não randomizado incluindo crianças com idades de 1 a 7 meses diagnosticadas com AME Tipo I e presença de duas cópias do gene SMN2. O estudo foi organizado em duas Partes, a Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em diferentes regimes de dose de risdiplam. Neste primeiro momento, o estudo incluiu 4 crianças em um regime de dose de 0,08 mg/kg por pelo menos 12 meses e 17 crianças em um regime de dose mais alta de 0,2 mg/kg para crianças abaixo 2 anos de idade. A parte 2 do estudo (em andamento) teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento no regime de dose previamente selecionada (Parte 1) por um seguimento de até 24 meses. Neste segundo momento, o estudo incluiu 41 crianças e teve como desfecho primário a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos após 12 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento com risdiplam, 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) dos pacientes da Parte 1 do estudo FIREFISH estavam livres de evento (morte ou ventilação permanente), estimativa sustentada em 82,3% (IC95%: 59,1 a 95,3; n = 14/17) ao final de 24 meses. Na Parte 2, após 12 meses de acompanhamento, 85% (IC95%: 70 a 93; n = 35/41) dos pacientes tratados permaneceram vivos ou sem necessidade de ventilação permanente. No desfecho de sobrevida livre de evento em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com nusinersena; 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções *sham* (placebo) e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico. Em relação aos desfechos motores, 56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) atingiram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND; 90% (IC95%: 77 a 97; n = 37/41) e 29% (IC95%: 16 a 46; n = 12/41) foram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Ao final de 24 meses (Parte 1), 58,8% (IC95%: 35 a 80; n = 10/17) das crianças conseguiram se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. O tratamento teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos graves: pneumonia, 32% (n = 13); bronquiolite, 5% (n = 2); hipotonia, 5% (n = 2) e insuficiência respiratória, 5% (n = 2). Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no desfecho crítico de efetividade e moderada no desfecho crítico de segurança.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo para análise de decisão baseado em coorte simulada de Markov para um caso-base de pacientes com AME tipo I e idade de 3 meses para estimar a custo-utilidade incremental entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte exclusivo. A perspectiva de análise foi a do SUS com ciclos mensais em um horizonte temporal de 10 anos com taxa de desconto de 5%. No preço proposto de risdiplam de R\$25.370,00 por unidade de 60mg que pressupõem isenção de imposto, o resultado foi uma dominância estendida sobre o nusinersena (R\$159.000,00 por

unidade de 12mg). A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre o risdiplam e o tratamento de suporte exclusivo após a exclusão do nusinersena foi de R\$5.094.220,37/QALY. Algumas limitações importantes foram a incoerência entre os dados de utilidade e os estados de transição do modelo, e a mudança de resultado ao desconsiderar a desoneração de preço.

Análise de impacto orçamentário: O estudo considerou a incidência, a prevalência prévia e a prevalência nova (produzida pela incidência do ano anterior) num horizonte de 5 anos com *market share* que variou para o nusinersena e o risdiplam de maneira complementar de 20% a 45% ao longo dos anos e considerou no último ano que 10% utilizariam cuidado de suporte. O resultado foi uma economia de R\$262.395.692,94 nos primeiros 5 anos. Em todos os anos o cenário de economia se manteve, resultado que existiria até o sétimo ano da incorporação. A partir do oitavo ano com o aumento da prevalência de pacientes utilizando a dose máxima de risdiplam dado o aumento de peso, o cenário passa a um impacto de R\$14 milhões.

Experiências internacionais: O NICE (Reino Unido) emitiu um parecer não recomendando o risdiplam para AME tipo I, II e III devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e aos benefícios de longo prazo que são incertos. No SMC (Escócia), CADTH (Canadá), INFARMED (Portugal) e PHARMAC (Nova Zelândia) o medicamento ainda está em análise sem um resultado publicado. No PBS (Austrália) o medicamento está disponível seguindo alguns critérios para disponibilização.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foi detectada uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipo I. O onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do SMN. É constituído por um vetor viral recombinante não replicante modificado para conter o cDNA do gene SMN1 humano. Possui registro na Anvisa, FDA (Estados Unidos) e EMA (União Europeia) para o tratamento de AME em pacientes com idade inferior a dois anos, com mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou mutação bialélica do gene SMN1 e até três cópias do gene SMN2.

Considerações finais: Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no desfecho crítico de efetividade e moderada no desfecho crítico de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados foram provenientes de um único ensaio clínico não randomizado, sem grupo controle e de pequeno tamanho amostral. A RCEI resultante é elevada calculada em R\$5.094.220,37/QALY e condizente com o cenário de doenças raras. O impacto orçamentário nos primeiros 5 anos mostrou um resultado de economia para o SUS, cenário que se subverte a partir do oitavo ano.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 41/2021 foi aberta de 23/06/2021 a 07/07/2021 e uma pessoa se inscreveu. A indicação da representante titular para fazer o relato da experiência foi feita a partir da concordância da única pessoa inscrita em participar. No relato, a participante descreveu a experiência de dois anos de uso de nusinersena por parte do seu filho, que é paciente com AME tipo I. Ela ressaltou como ele teve ganhos significativos quando passou a usar o medicamento. Destacou ainda a questão do acesso ao tratamento para a obtenção de melhorias na qualidade de vida e a importância de se ter mais de uma alternativa terapêutica disponível para o tratamento da AME no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 102ª reunião ordinária, no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento da AME tipo I. O Plenário pontuou o fato da evidência de baixa qualidade ser inerente às doenças raras, e que novos dados de qualidade superior provavelmente não surgirão. A magnitude da evidência apresentada foi bastante favorável ao risdiplam, mostrando uma modificação do curso da doença. A análise de impacto orçamentário que mostrou uma economia nos primeiros sete anos de incorporação, também foi um fator decisivo para a recomendação emitida. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia (1,2). A proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – SMN) é codificada pelos genes SMN1 e SMN2 e está presente em nossas células atuando na regulação da transcrição, regeneração da telomerase e tráfego celular (1,3). Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). Sabe-se que os seres humanos possuem pelo menos duas cópias quase idênticas de SMN1 e SMN2 no cromossomo 5. Em indivíduos saudáveis, o gene SMN1 produz 100% da proteína SMN regular (ou de comprimento total), enquanto o gene SMN2 produz apenas ~10% dessa proteína regular e ~90% de um produto não funcional devido ao salto do exon 7 (SMN Δ 7) em seu *splicing*² (4). Assim, dada a produção menor da proteína SMN regular, o gene SMN2, cópia quase idêntica do SMN1, não consegue compensar a perda ocasionada por uma eventual mutação no gene SMN1 (Figura 1).

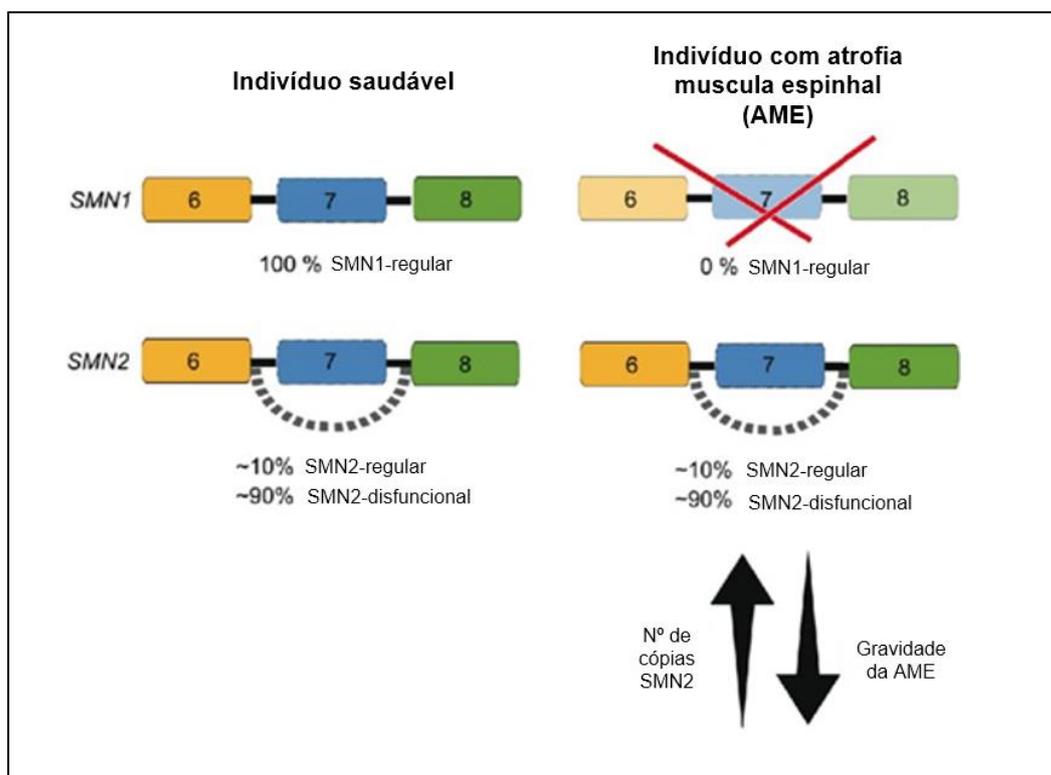


Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 (4).

² O *splicing* consiste na retirada dos íntrons de um RNA precursor, de forma a produzir um mRNA maduro funcional. Essa excisão dos íntrons do mRNA é um evento muito importante e requer uma extrema precisão das enzimas envolvidas no processo (Fonte: <http://labs.icb.ufmg.br>)

Considerada uma doença rara, a AME possui uma incidência variando de 4 a 10 por cada 100.000 nascidos vivos (5,6). Já a frequência de portadores de mutações SMN1 é maior, variando de 1/90 a 1/47, tornando-a uma das doenças autossômicas recessivas mais frequentes e a causa genética mais comum de mortalidade infantil (1,4,7). A AME conforma um grupo heterogêneo de condições de acordo com as mutações e expressões, com uma variabilidade em relação à idade de início, sintomas e taxa de progressão, sendo assim classificada nos tipos I a IV que variam de grave (início na primeira infância) a leve (início na idade adulta jovem), respectivamente (1–4). Em seu extremo de gravidade, crianças classificadas no tipo I raramente sobrevivem além dos primeiros anos após o nascimento (agrega-se ainda o tipo 0, que percorre com a eventual morte perinatal) (1,2,8). Como resumido no Quadro 1, a maioria dos indivíduos com AME são gravemente afetados e morrem na primeira infância.

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

Subtipo de AME 5q	Proporção	Idade de início	Expectativa de vida
AME tipo I	58%	0-6 meses	< 2 anos
AME tipo II	29%	7-18 meses	> 2 anos e < 18 anos
AME tipo III	13%	> 18 meses	Normal
AME tipo IV	-	Adultos	Normal

Fonte: Brasil, 2020 (2)

Da mesma forma, as manifestações clínicas da AME também dependem do tipo da doença, incluindo fraqueza em membros inferiores e superiores, distúrbios de movimento (exemplo: dificuldade para se sentar, engatinhar ou andar), contração muscular ou tremores, problemas ósseos e articulares (exemplo: escoliose), problemas de deglutição e dificuldades respiratórias (1,2,4). Indivíduos acometidos com o tipo I apresentam os sintomas mais graves, com morte na infância se a ventilação invasiva não for implementada, enquanto os tipos II e III possuem um início tardio na infância e estão associados à sobrevivência na idade adulta e potencial de manter uma vida normal apesar da deficiência física (4).

Sendo uma doença genética, nos casos de suspeita clínica, o diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares. Atualmente, conforme algoritmo proposto pela versão vigente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I (2), o padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando técnicas de laboratório molecular (Figura 2). A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA, confirmará o diagnóstico da AME 5q. Na presença de heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade), deve-se encaminhar ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento para a confirmação. Adicionalmente, a determinação do número de cópias do gene SMN2 é um importante fator relacionado à gravidade e classificação da AME 5q (2).

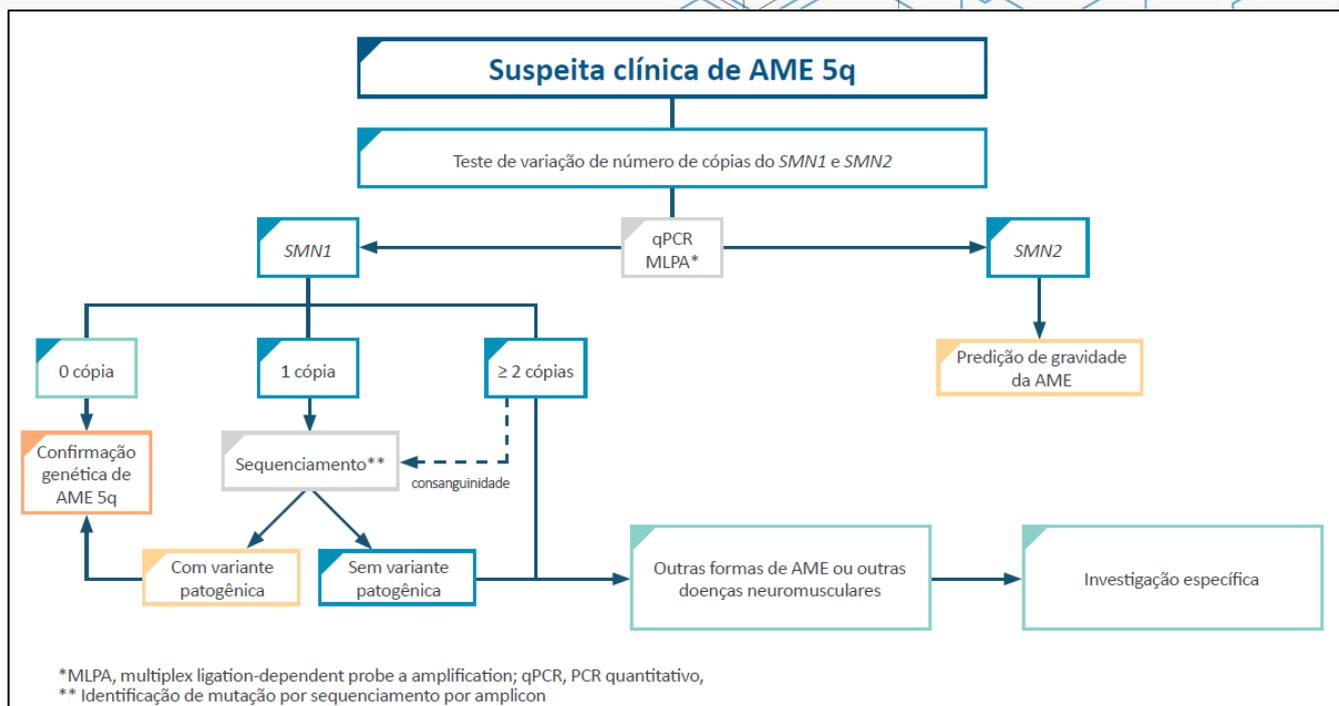


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020(2)

4.2 Tratamento recomendado

Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I (2) recomenda o uso do medicamento nusinersena, um oligonucleotídeo anti-sentido que atua na retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, o que permite a produção correta da proteína SMN pelo gene SMN2. Após um esquema de 4 doses iniciais, doses de manutenção em um intervalo de 4 meses do medicamento devem ser administradas em via intratecal por punção lombar. É importante destacar que a menos que o tratamento seja instituído pré-sintomaticamente, quando a disfunção do neurônio motor ainda pode ser reversível e consiga induzir de forma expressiva os níveis de SMN em neurônios motores da medula espinhal, é provável que o processo neurodegenerativo progressivo não seja completamente estabilizado, e apenas desacelerado (2,4).

Além do tratamento farmacológico, o PCDT específico deixa clara a necessidade de cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados em busca do aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes com AME 5q, incluindo: suporte nutricional, cuidados respiratórios (avaliação respiratória contínua, fisioterapia respiratória, ventilação mecânica não invasiva positiva e ventilação mecânica invasiva) e cuidados ortopédicos (fisioterapia contínua e terapia ocupacional). Como benefícios esperados das intervenções farmacológicas e não farmacológicas são apontados pelo documento oficial do PCDT de Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I (2):



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

Melhora definida como aumento de ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala HINE-2, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou

estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HINE-2 ou CHOP INTEND, em relação à linha de base (antes do início do uso de nusinersena), durante todo o período de tratamento.

Por fim, o tratamento farmacológico no SUS é realizado do período do diagnóstico e mantido pelo tempo em que o paciente dele se beneficiar (2).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME causada por mutações no gene SMN1 presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. Ao corrigir o *splicing* de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promove um aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável (8). Considera-se o primeiro tratamento específico para AME a ser administrado por via oral (9). Após absorvido, o fármaco ultrapassa a barreira hematoencefálica e aumenta os níveis da proteína SMN funcional (8).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	risdiplam
Nome comercial	Evrysdi®
Apresentação	Pó para solução oral 0,75 mg/mL (80 mL)
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Fabricante	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME).
Indicação proposta	Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I.
Posologia e Forma de Administração	Administrado por via oral uma vez ao dia, com dose de acordo com idade e peso corporal: 0,20 mg/kg (de 2 meses a menos de 2 anos de idade), 0,25 mg/kg (menos que 20 Kg e ≥ 2 anos de idade) ou 5 mg (≥ 20 Kg e ≥ 2 anos de idade)
Patente	Evrysdi (risdiplam) é coberto pela patente aplicada BR112016026205-0, protocolada em 11/05/2015 e publicada em 15/08/2017. A aplicação está pendente. Uma vez concedida e mantida, a data de expiração será em 11/05/2035.

Fonte: Bula do fabricante (8) e Documento Principal (9)

Contraindicações (8): pacientes com hipersensibilidade conhecida a risdiplam ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções (8): a administração do medicamento está associada com (10):

- Toxicidade embrionofetal foi observada em estudos em animais. Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose para pacientes do sexo masculino
- Efeitos reversíveis na fertilidade masculina. Pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última.

Eventos adversos (8): as reações adversas relatadas em frequência de pelo menos 5% dos pacientes foram diarreia (16,1%) e exantema cutâneo (27,4%) nos indivíduos com AME de início na infância entre 2,2 e 6,9 meses de idade e diarreia (16,7%) e exantema cutâneo (16,7%) nos indivíduos com AME de início tardio com idades entre 2 e 25 anos de idade. Tais reações ocorreram sem um período identificável ou padrão clínico e foram resolvidas apesar do tratamento em andamento.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pó para solução oral 0,75 mg/mL (80 mL) de risdiplam	R\$ 25.370,00 por unidade, não incluindo impostos	R\$ 44.173,02	Não disponível

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê não incluindo impostos. Atualmente o produto não possui isenção de ICMS, PIS e COFINS;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Importante: o produto não possui atualmente indicação de desconto pelo Coeficiente de Adequação de Preço (CAP);

³ Até a data de 24/08/2021 não foram identificados registro de preço de risdiplam no Banco de Preço em Saúde.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do risdiplam (Evrysdi®) para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) tipo I sem ventilação mecânica invasiva permanente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes AME tipo I sem ventilação mecânica invasiva permanente
Intervenção (tecnologia)	Risdiplam
Comparador	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Desfechos clínicos de eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análise, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos não-randomizados.

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

De forma coerente, o demandante incluiu como comparador não apenas o tratamento de suporte como a opção terapêutica com o medicamento nusinersena recomendado no PCDT para pacientes com AME tipo I no SUS. A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática identificado 9 publicações que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 2).

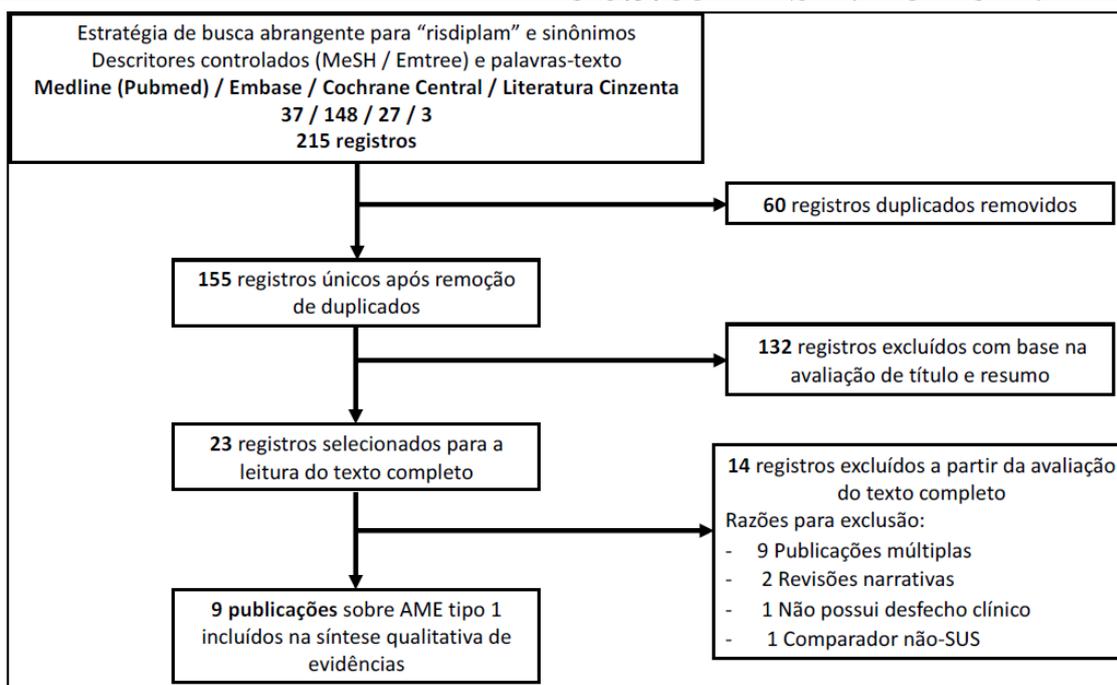


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante (9).

Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, relata-se de forma transparente a estratégia de busca, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente. A reprodução da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes. A busca na base de registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* também não identificou novos estudos do risdiplam além daqueles citados no documento de submissão.

No dossiê do demandante (9), observa-se que das 9 referências incluídas, seis publicações eram referentes ao estudo clínico FIREFISH (11–14), uma versava sobre uma análise secundária dos dados sobre a segurança do risdiplam (15) e duas eram referentes a uma meta-análise de comparação indireta (16,17). Após a análise dos achados, as referências descritas no Quadro 4, com destaque para os dados relatados do estudo FIREFISH, foram consideradas na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Autor, ano		
Baranello, 2020(11,12)	X	
Baranello, 2021(13)	X	
Sergott,2021(15)	X	
Ribeiro, 2020(16)	X	
Daigl, 2019(17)	X	
Darras, 2021(18)	X	
Servais, 2020(19–21)		Apresentações e resumos sem dados adicionais aos posteriormente publicados

Além dos materiais submetidos, foi aqui considerado o protocolo do estudo FIREFISH publicado na base *Clinicaltrials.gov* sob o registro NCT02913482 (14), o qual pode ser acessado em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482>. Adicionalmente, para fins de ilustração do tamanho de efeito, foram obtidos os dados das curvas de sobrevida ao evento (morte ou ventilação permanente) a partir de informações das bulas e estudos pivotais das terapias em análise disponíveis e com registro sanitário ativo no Brasil no tratamento da AME (risdiplam, nusinersena) (9,22). Os dados foram extraídos com o método de digitalização de imagens e apresentados em uma mesma escala de tempo. Para tanto, fez-se uso do software livre *Webplotdigitizer* (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Por fim, na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*) (23).

6.2 Caracterização da evidência clínica

Ensaio clínico (FIREFISH)

A partir das evidências identificadas, é aqui discutido o estudo FIREFISH (NCT02913482), principalmente a partir dos relatos publicados por Baranello, 2021 (13), Darras, 2021 (24) e nos resultados disponíveis em seu registro NCT02913482 (14). Trata-se de um estudo multicêntrico, aberto, não randomizado incluindo crianças com idades de 1 a 7 meses diagnosticadas com AME tipo I e presença de duas cópias do gene SMN2. O estudo foi organizado em duas partes, descritas a seguir.

Parte 1

A Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em diferentes regimes de dose de risdiplam (estudo clínico de fase II) a fim de determinar a dose adequada para a Parte 2 do estudo. O estudo incluiu neste primeiro momento, de forma sequencial, 4 crianças em um regime de dose de 0,08 mg/kg por pelo menos

12 meses e 17 crianças em um regime de dose mais alta de 0,2 mg/kg para crianças abaixo de 2 anos de idade. A idade média na inclusão no estudo foi de 6,7 meses (amplitude de 3,3 a 6,9), 71% eram do sexo feminino, a pontuação CHOP-INTEND³ mediana foi de 24,0 (amplitude de 10 a 34) e a mediana da pontuação HINE-2⁴ foi de 1,0 (amplitude de 0 a 3). Os dados do estudo permitiram algumas análises exploratórias *post-hoc*⁵ de eficácia, destacando-se aqui seu desempenho em relação ao desfecho de sobrevida livre de ventilação permanente, definida como estar vivo sem o uso de ventilação permanente (traqueostomia ou ventilação [pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas] por período ≥16 horas por dia continuamente por mais de 3 semanas ou intubação contínua por mais de 3 semanas). A partir dos resultados obtidos, definiu-se como alvo o regime de alta dose (0,2 mg/kg) para a Parte 2 do estudo.

Parte 2

Constando como ainda ativo, ou seja, em andamento (porém, sem possibilidade de inclusão de novos participantes) de acordo com a última atualização de seu registro em julho de 2021 (14), a Parte 2 do estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do tratamento no regime de dose previamente selecionada (Parte 1) por um seguimento de até 24 meses. Neste segundo momento, o estudo incluiu 41 crianças e teve como **desfecho primário a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos** (componente motor grosso da escala Bayley de desenvolvimento de bebês e crianças, terceira edição – BSID-III) após 12 meses de tratamento. A idade média no início do acompanhamento foi de 5,3 meses (amplitude de 2,2 a 6,9) e 54% eram do sexo feminino, a pontuação CHOP-INTEND mediana foi de 22,0 (amplitude de 8,0 a 37,0) e a mediana da pontuação HINE-2 foi de 1,0 (amplitude de 0,0 a 5,0). Apesar de ainda em andamento, com previsão de finalização em 2023, seus resultados com seguimento de 12 meses (horizonte do desfecho primário do estudo) já foram publicados em artigo científico em julho de 2021 (24).

Análises secundárias

Partindo de uma evidência da associação entre o tratamento com risdiplam e toxicidade oftalmológica em animais (degeneração de fotorreceptores periféricos e degeneração macular microcistóide na retina central após 5 - 6 meses de tratamento), Sergott et al. (2021)(15) conduziram uma análise combinando os dados dos estudos de indivíduos com AME (tipo I, II e III) tratados com risdiplam com objetivo de avaliar a segurança oftalmológica do tratamento. O estudo incluiu um total de 278 pacientes que receberam risdiplam e 60 pacientes que receberam placebo dos ensaios clínicos com risdiplam: FIREFISH (AME tipo I, idade entre 1 a 7 meses), SUNFISH (AME tipo II ou III, idade entre 2 a 25 anos) e JEWELFISH (AME tipo I, II ou III, e idade de 6 meses a 60 anos, previamente tratados com outros agentes). O estudo fez uso dos dados

³ *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* - CHOP INTEND: escala validada para habilidades motoras em pacientes com AME e distúrbios neuromusculares que se apresentam na infância (Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260046>)

⁴ *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination* – HINE: escala validada para avaliação neurológica em bebês entre 2 e 24 meses de idade. A seção 2 (desenvolvimento da função motora) tem como itens a capacidade de controle da cabeça, sentar, agarrar voluntariamente, chutar, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar. (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10431108>)

⁵ Uma análise *post hoc* consiste em análises estatísticas que foram especificadas depois que os dados já foram coletados, ou seja, que não foram planejados antes do experimento.

de exames oftalmológicos coletados periodicamente nos estudos primários, incluindo laudos clínicos e exames de imagem (exame clínico, autofluorescência e fotografia de fundo de olho, tomografia de coerência óptica de domínio espectral - SD-OCT). Ao todo, 245 indivíduos tratados com risdiplam concluíram com sucesso as avaliações SD-OCT programadas por pelo menos 2 meses, sendo que 93,5% (58/62) dos participantes do estudo FIREFISH (AME tipo I) concluíram as avaliações: 15 pacientes tiveram avaliações com SD-OCT por 2,5 anos; 52 pacientes por 2 anos; 143 pacientes por 1 ano e 233 pacientes por 6 meses.

Meta-análise de comparação indireta

O demandante compartilhou em sua submissão os resultados de um estudo não publicado de revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre risdiplam e outros comparadores no tratamento da AME tipos I, II ou III nos desfechos de: **sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora** (HINE-2, CHOP-INTEND) e eventos adversos (16). Relata-se a condução de buscas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane CENTRAL, *Clinicaltrials.gov*, resumos de conferências especializadas em doenças neuromusculares, listas de referências e nove agências de ATS internacionais. Após as buscas, foram incluídos na rede de evidências os dados dos estudos clínicos FIREFISH (risdiplam, n = 61), ENDEAR (nusinersena, n = 122) e STR1VE-US (onasemnogene abeparvovec, n = 22 participantes).

Devido ao fato de que a rede de evidências disponível é do tipo “não ancorada”, ou seja, os dados do estudo de risdiplam não possuem grupo de comparação e assim não permitem a inclusão na rede pelos métodos tradicionais de diferenças relativas, adotou-se a abordagem de **comparação indireta ajustada por pareamento** (*matched adjusted indirect treatment comparison - MAIC*). Tal técnica faz uso de dados individualizados (*individual patient data – IPD*) e consiste na ponderação por escores de propensão com o objetivo de ajuste para diferenças entre os ensaios nas características basais dos indivíduos, a fim de identificar um conjunto coerente de estimativas de efeito relativas onde os métodos padrão de comparação indireta não são capazes (25). Para tanto, pacientes do estudo FIREFISH foram pareados aos pacientes do estudo ENDEAR (nusinersena) por meio de três variáveis com impacto em desfechos: idade na primeira dose, duração da doença e pontuação CHOP-INTEND.

Mesmo não se tratando de um método formal indicado nas diretrizes metodológicas de comparações indiretas tradicionais vigentes (26–28), trata-se de um dos métodos propostos no cenário de evidências com braço único, como no caso frequente de doenças raras (29). O mesmo método já foi abordado na comparação indireta de outros tratamentos, como a comparação entre nusinersena e onasemnogene abeparvovec em pacientes com AME tipo I, recentemente publicada (30). De qualquer forma, ressalta-se que apesar de pautado na plausibilidade e coerência com a discussão no contexto de doenças raras, ainda não está claro qual seria a melhor abordagem metodológica de meta-análise de estudos de braços únicos com tal objetivo (29,31–33), tendo inclusive já sido relatado o baixo desempenho no tratamento de incertezas pelo método MAIC em situações de estudos de braço único ao obter estimativas do intervalo de confiança subótimas mesmo usando o conjunto completo de covariáveis (33). Um importante pressuposto deste tipo de análise em

um cenário de estudos de braço único é a "constância condicional de efeitos absolutos". Tal pressuposto assume que os efeitos absolutos do tratamento são considerados constantes em qualquer nível dos modificadores de efeito e variáveis de prognóstico, e que todos os modificadores de efeito e variáveis de prognóstico são conhecidos. Essa é considerada uma suposição muito mais forte que a "constância condicional dos efeitos relativos" dos métodos tradicionais, e amplamente aceita como muito difícil de ser satisfeita (25). Adicionalmente, nas situações de pequeno tamanho amostral, limita-se a capacidade de ajuste de fatores de confusão.

Avaliação do risco de viés

Dado que a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do uso de risdiplam para o tratamento de AME tipo I é proveniente de um estudo clínico não randomizado (FIREFISH), fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos de intervenção não-randomizados ROBINS-I (34). Apesar de indicado o uso da ferramenta na descrição dos métodos do dossiê do demandante, não foi possível identificar tal análise no texto do documento encaminhado. Assim, apresenta-se aqui a análise do risco de viés realizada pelos colaboradores da Secretaria-Executiva da Conitec.

Coerente com análises anteriores e o perfil do estudo disponível, foi considerado que a ausência de mascaramento não necessariamente influenciaria a avaliação de todos os desfechos, dado que seria pouco provável o viés de informação no desfecho de sobrevida global ou sobrevida livre de evento. Tal limitação foi considerada nos desfechos de avaliação dos marcos de desenvolvimento e eventos adversos, considerados aqui mais vulneráveis ao viés em sua avaliação. Outra importante limitação seria a ausência de um grupo de comparação (braço único) e, conseqüentemente, da randomização, limitação que dificulta o afastamento da influência de potencial confundimento nas estimativas obtidas. O Quadro 5 apresenta o resumo da análise do estudo FIREFISH (12,13,15,24) seguindo os critérios da ferramenta ROBINS-I para os principais desfechos de eficácia e segurança estudados e aqui considerados como críticos ou importantes.

Considerando a avaliação geral dos desfechos críticos e importantes identificados, considera-se o risco de viés como grave pelo fato do estudo apresentar problemas importantes em pelo menos um domínio preconizado pela ferramenta ROBINS-I. A seguir, são descritos os achados nos desfechos analisados. Coerente com o texto do dossiê encaminhado, as discussões sobre a efetividade foram baseadas em comparações com a história natural da doença (35) e tratamentos disponíveis no SUS.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do estudo incluído na análise de acordo com desfecho pelos critérios ROBINS-I.

Desfecho	Confundimento	Seleção dos participantes	Classificação das intervenções	Não recebimento da intervenção atribuída	Perdas	Aferição dos desfechos	Relato seletivo dos desfechos
Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente)	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Escala CHOP INTEND \geq 40	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave ²	Baixo
Sentar-se sem apoio (\geq 5 segundos)	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave ²	Baixo
Eventos adversos graves	Grave ¹	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Grave ²	Baixo
Notas: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão ² Ausência de mascaramento dos avaliadores e participantes, podendo influenciar desfechos subjetivos							

Em relação ao estudo de revisão sistemática e meta-análise compartilhados, o demandante apresentou uma avaliação do risco de viés com uso do Instrumento AMSTAR-2. As principais limitações identificadas foram: ausência de protocolo registrado ou publicado, ausência de dupla seleção de estudo ou extração de dados, ausência de avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos e ausência da avaliação do risco de viés de publicação. Após avaliação do texto completo do estudo publicado, considerou-se adequada a análise apresentada. Dado o contexto de serem tratamentos recentes em uma doença rara, é pouco provável que existem evidências adicionais àquelas identificadas, apesar das limitações e vieses identificados nestes poucos estudos, consideramos a revisão sistemática de qualidade moderada. A análise completa dos critérios AMSTAR 2 está disponível nos apêndices deste relatório (Quadro S1).

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Sobrevida global

Após 12 meses de tratamento com risdiplam, é relatado que um total de 16 indivíduos incluídos na coorte de alta dose da Parte 1 (n=17) sobreviveram, conferindo uma estimativa de sobrevivência global em 12 meses de 94% (IC95%: 74,0 a 66,0, n = 16/17) (13). Dentre os indivíduos da Parte 2 (n=41), foram relatadas 3 mortes, conferindo uma estimativa de

sobrevida global em 12 meses de 92,7% (IC95%: 81,4 a 98,1, n = 38/41). Ao considerar de forma conjunta os dados de seguimento da Parte 2 do estudo FIREFISH, observa-se que um total de 54 indivíduos sobreviveram, conferindo uma estimativa de sobrevida global em 12 meses de 93,1% (IC95%: 84,2 a 97,8, n = 54/58) (13,14). Para fins de comparação, ao final de 12 meses no desfecho de sobrevida global, observaram-se valores de: 83,7% (IC95%: 74,4 a 90,65; n = 67/80) em pacientes tratados com nusinersena (36) e 61,0% (IC95%: 45,5 a 75,0; n = 25/41) em pacientes tratados com injeções *sham*⁶ (36). Após 12 meses, 2 mortes adicionais foram observadas nos pacientes desta última coorte, conferindo uma estimativa de sobrevida global em 24 meses de 82,4% (IC95%: 59,1 a 95,3, n = 14/17)(13). Em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico, observou-se uma sobrevida global de 53,8% (IC95%: 34,8 a 72,1; n = 14/26) no acompanhamento de 24 meses (35).

A análise indireta do desfecho de sobrevida global ajustada pelo método MAIC obteve uma estimativa de *Hazard Ratio* (HR) de 0,26 (IC95%: 0,03 a 0,66) contra o tratamento com nusinersena, indicando um desempenho favorável ao uso de risdiplam. O efeito do ajuste pode ser observado na Figura 3, onde é plotada a curva do tratamento com risdiplam obtida com os brutos e ajustados (*re-weighted*).

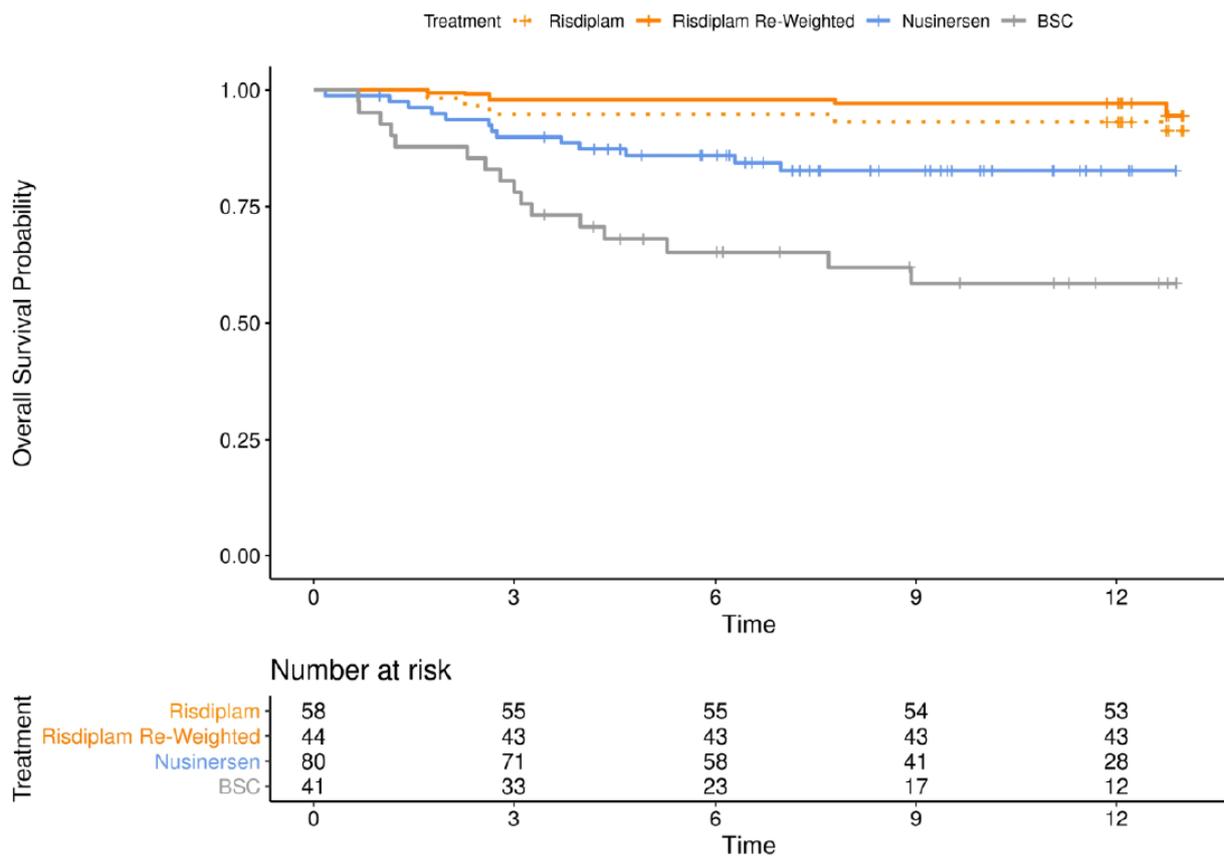


Figura 3. Sobrevida global bruta e ajustada (*re-weighted*) na comparação indireta de tratamento de atrofia muscular espinhal tipo I. Legenda: BSC - *best supportive care* (melhor tratamento de suporte). Fonte: Ribeiro, 2020 (16)

⁶ *Sham* (placebo) é uma intervenção falsa a qual omite o passo terapêutico necessário.

Sobrevida livre de evento

Após 12 meses de tratamento com risdiplam, 90,5% (IC95%: 71,9 a 98,4; n = 19/21) dos pacientes das coortes da Parte 1 do estudo FIREFISH estavam livres de evento (morte ou ventilação permanente). Ao final do seguimento de 24 meses, 82,3% (IC95%: 59,1 a 95,3; n = 14/17) das crianças com o regime de alta dose estavam vivas e sem a necessidade de ventilação permanente (11–13). Apesar de não ter a eficácia como objetivo nesta parte do estudo, os autores ressaltam os achados de estudo da história natural da doença (Figura 4), onde, após acompanhar prospectivamente 23 pacientes, observou-se um tempo de sobrevivência sem a necessidade de ventilação permanente de 8 meses (IC 95%: 6 a 17, n = 20)(35).

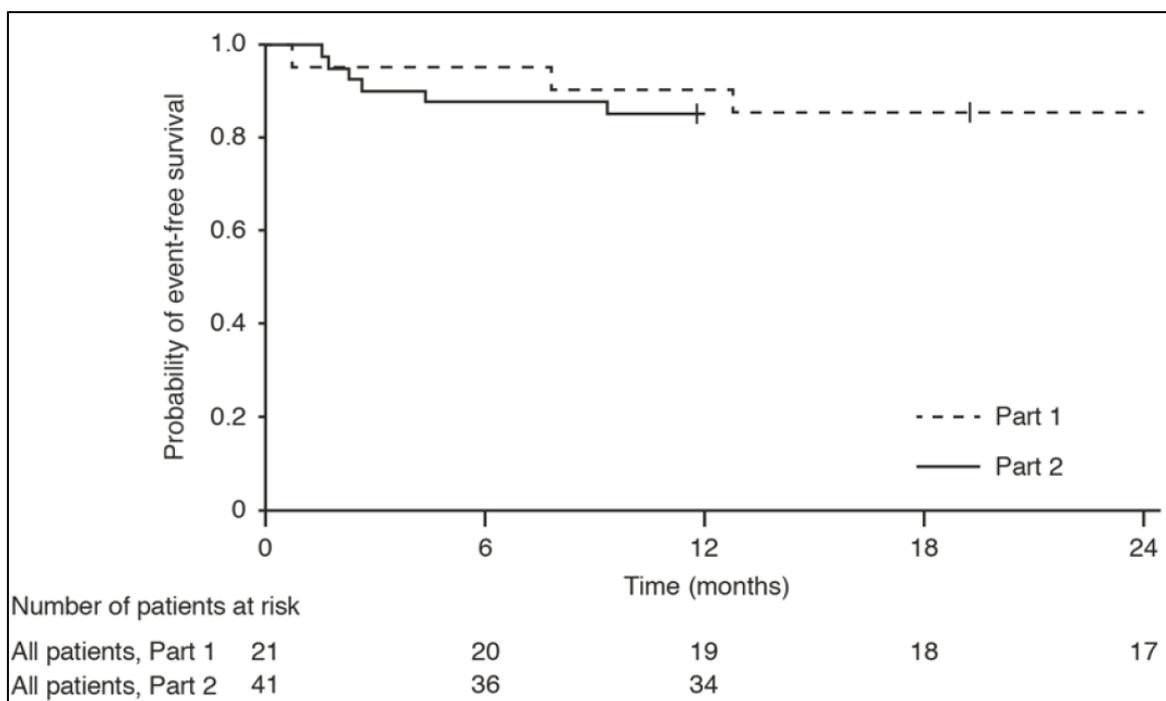


Figura 4. Sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) entre indivíduos com AME tipo I e 2 cópias de SMN2 em tratamento com risdiplam (Parte 1 e 2 do estudo FIREFISH).

Fonte: EMA, 2021(37)

Com base nos dados de seguimento da Parte 2 do estudo FIREFISH, após 12 meses de tratamento com risdiplam, 85% (IC95%: 70 a 93; n = 35/41) dos pacientes tratados permaneceram vivos ou sem necessidade de ventilação permanente (Figura 4).

Para fins de comparação, no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação mecânica) em aproximadamente 12 meses, observaram-se valores de: 61,3% (IC95%: 50,2 a 71,4; n = 49/80) em pacientes tratados com

nusinersena(36); 31,7% (IC95%: 18,9 a 47,0; n = 13/41) em pacientes tratados com injeções *sham*⁷(36) e 26% (IC95%: 8 a 44; n = 6/23) em uma coorte histórica sem tratamento farmacológico específico (35). Após a digitalização dos dados de curvas de sobrevida livre de evento disponíveis, e posterior transposição para uma mesma escala de tempo, obteve-se a Figura 5. Ressalta-se que o propósito desta figura é descritivo, não fazendo uso de testes para inferência estatística.

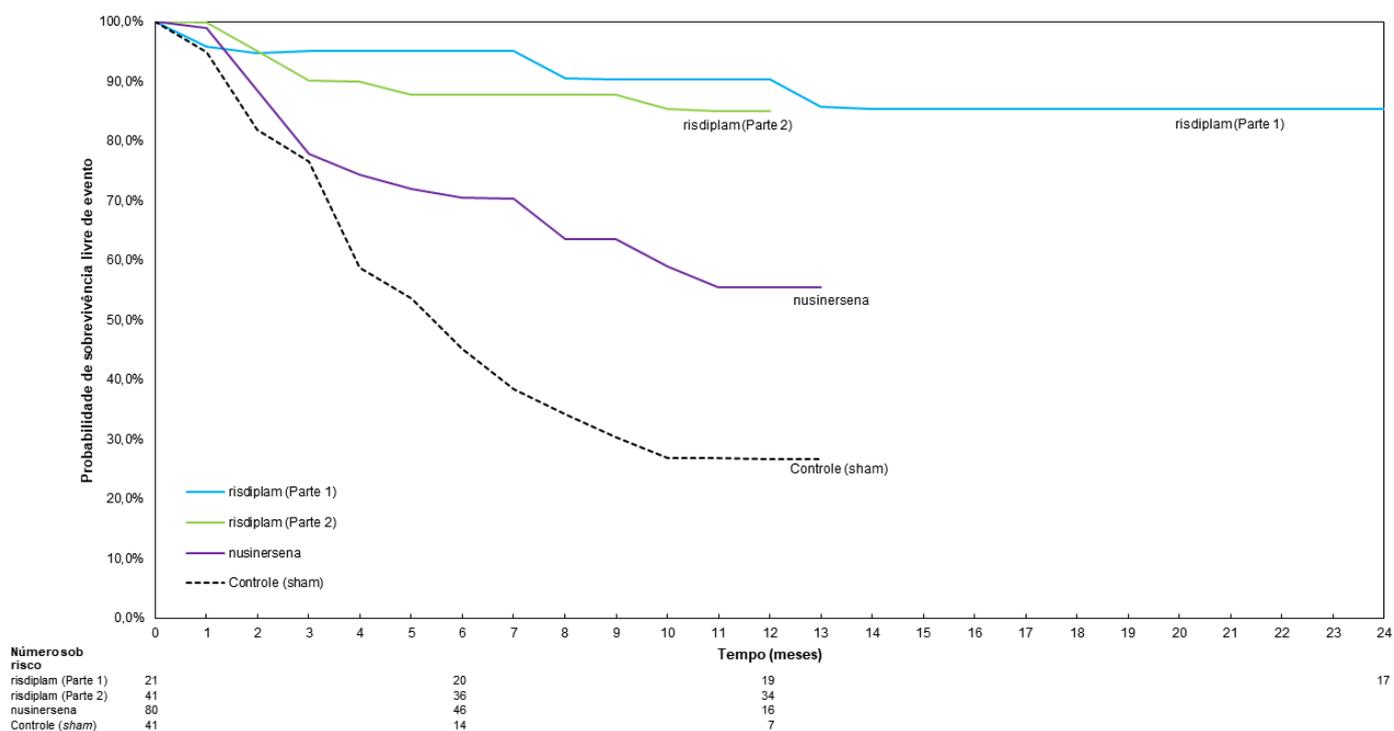


Figura 5. Curvas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de AME tipo I. Fonte: Elaboração própria

Os dados de sobrevida livre de evento utilizados na elaboração da Figura 5 estão disponíveis no Apêndice deste relatório (Tabela S1). Após a condução da análise de sobrevida livre de evento com dados ajustados pelo método MAIC, o demandante apresenta uma estimativa de HR de 0,20 (IC95%: 0,06 a 0,42) na análise indireta contra o tratamento com nusinersena, indicando um desempenho favorável ao uso de risdiplam. O efeito do ajuste pode ser observado na Figura 6, onde é plotada a curva do tratamento com risdiplam obtida com os brutos e ajustados (*re-weighted*).

⁷ Sham (placebo) é uma intervenção falsa a qual omite o passo terapêutico necessário.

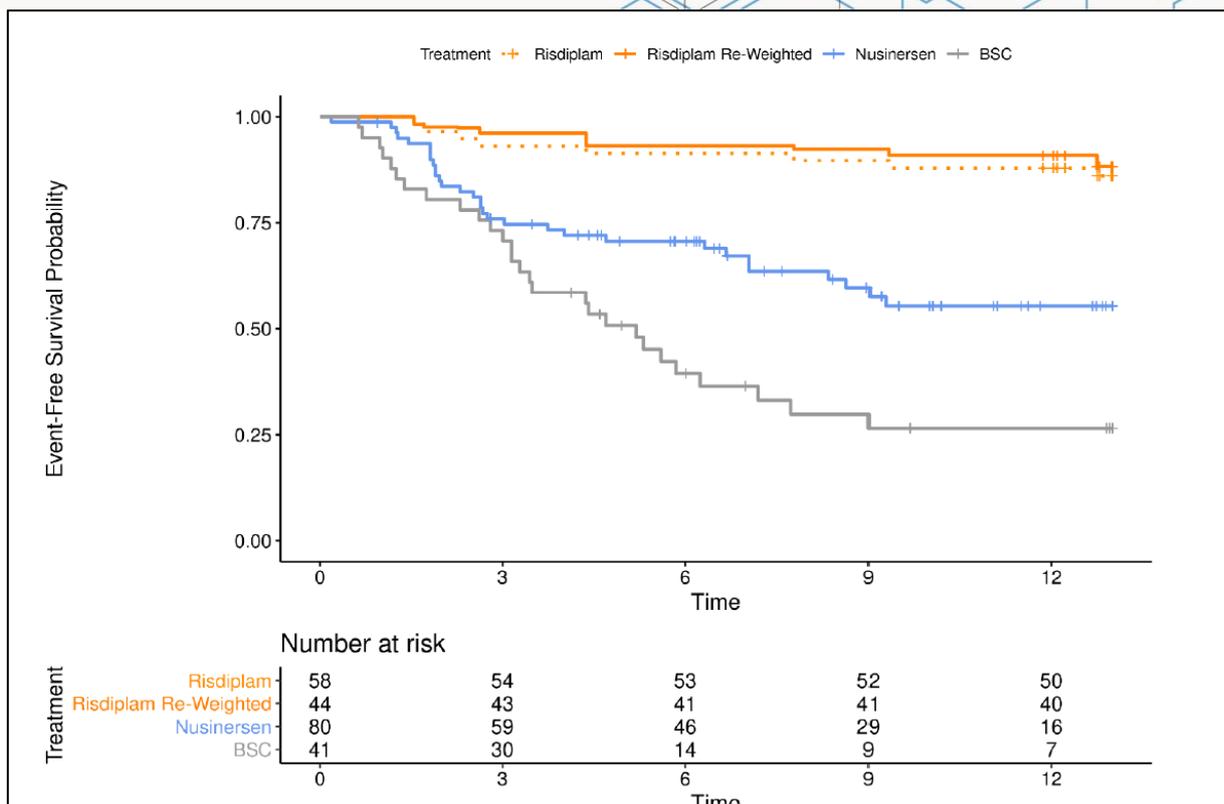


Figura 6. Sobrevida livre de evento bruta e ajustada (*re-weighted*) na comparação indireta de tratamento de atrofia muscular espinhal tipo I.

Legenda: BSC - *best supportive care* (melhor tratamento de suporte). Fonte: Ribeiro, 2020 (16)

Tendo sido ressaltadas as limitações metodológicas sobre a análise indireta não ancorada, tais resultados devem ser considerados de forma complementar na discussão e seu impacto considerado na avaliação geral da incerteza das evidências.

Desfechos relacionados ao desenvolvimento motor

No seguimento de 12 meses recebendo risdiplam na Parte 1 do estudo FIREFISH, 58,8% (IC95%: 35 a 80; n = 10/17) dos pacientes da coorte de alta dose alcançaram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND (13). Em comparação com a história natural da doença, é esperada uma taxa média de declínio no CHOP-INTEND em vez de ganhos. Consistentemente, 41,2% (IC95%: 20,1 a 65; n = 7/17) dos pacientes foram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Ao final de 24 meses, dentre outros desfechos observados na coorte de alta dose da Parte 1 do estudo FIREFISH, destaca-se que 58,8% (IC95%: 35 a 80; n = 10/17) das crianças conseguiram se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (escala BSID-III), 92,3% (IC95%: 69,5 a 99,6; n = 13/14) das crianças sobreviventes foram capazes de se alimentar por via oral e 100% (14/14) das crianças sobreviventes mantiveram a habilidade de engolir.

Em relação aos desfechos motores da Parte 2 do estudo FIREFISH no período de 12 meses, 29% (IC95%: 16 a 46; n = 12/41) foram capazes de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos e 56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) atingiram uma pontuação ≥ 40 na escala CHOP-INTEND. Todos esses desfechos foram estaticamente superiores às estimativas observadas nos controles históricos.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Na Parte 1 do estudo FIREFISH, o tratamento com risdiplam teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: pirexia, 71% (n = 15); infecção do trato respiratório superior, 52% (n = 11); tosse, 33% (n = 7); vômitos, 33% (n = 33); diarreia, 29% (n = 6) e infecção do trato respiratório, 29% (n = 6). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados: pneumonia, 24% (n = 5); insuficiência respiratória aguda, 10% (n = 2); desconforto respiratório, 10% (n = 2); infecção do trato respiratório, 10% (n = 2) e infecção viral do trato respiratório, 10% (n = 2). Não foi relatado nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento (13).

No seguimento de 12 meses da Parte 2, o tratamento também teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: infecção do trato respiratório superior, 68% (n = 28); pneumonia, 39% (n = 16); pirexia, 39% (n = 16); constipação, 20% (n = 8); diarreia, 10% (n = 4) e *rash* maculopapular, 10% (n = 4). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados: pneumonia, 32% (n = 13); bronquiolite, 5% (n = 2); hipotonia, 5% (n = 2) e insuficiência respiratória, 5% (n = 2). Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento foi observado (24).

Toxicidade oftalmológica

Na análise conjunta de 158 pacientes que receberam de forma não mascarada (aberta) o risdiplam, nove pacientes, 5,7% (n = 9/158) tiveram algum efeito adverso oftalmológico codificado em problemas oculares: hiperemia conjuntival, 1,3% (n = 2/158); blefarite, 0,6% (n = 1/158); olho seco, 0,6% (n = 1/158); eczema de pálpebra, 0,6% (n = 1/158); alergia ocular, 0,6% (n = 1/158); cisto macular, 0,6% (n = 1/158); hiperemia ocular, 0,6% (n = 1/158); fotopsia, 0,6% (n = 1/158) e exsudados retiniais, 0,6% (n = 1/158). Três dos eventos (cisto macular, exsudato retinal e hiperemia conjuntival) foram relatados como consequência da própria avaliação oftalmológica e resolvidos mesmo com a manutenção do tratamento com risdiplam. Ao considerar os dados conjuntos de 180 pacientes dos estudos mascarados (*blinded*), 7,2% (13/180) apresentaram pelo menos um evento adverso oftalmológico: olho seco, 3 (1,7%); conjuntivite alérgica, 2 (1,1%); dor ocular, 2 (1,1%); catarata subcapsular, 1 (0,6%); hemorragia conjuntival, 1 (0,6%); prurido ocular, 1 (0,6%); distúrbio da pálpebra, 1 (0,6%); aumento de lacrimejamento, 1 (0,6%); hiperemia ocular, 1 (0,6%); opacificação da cápsula posterior, 1 (0,6%); visão turva, 1 (0,6%) e deficiência visual, 1 (0,6%). Contudo, os autores ressaltam que os

eventos observados não foram sugestivos de toxicidade induzida por risdiplam e foram resolvidos com a manutenção do tratamento com risdiplam. Nenhum evento oftalmológico levou à descontinuação do tratamento.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no quesito de efetividade e moderada no quesito de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados foram provenientes de um único ensaio clínico não randomizado, sem grupo controle e de pequeno tamanho amostral. Apesar disso, quando presente, foi considerado como fator favorável à certeza nas evidências de efetividade a grande magnitude de efeito comparada à história natural da doença (Tabela 2).

Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com risdiplam em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I a partir do sistema GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da qualidade da evidência							№ de participantes	Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risdiplam			
Sobrevida global (seguimento: 12 meses; avaliado com: proporção de mortes)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	Grande magnitude de efeito ⁴	41	92,7% (IC95%: 81,4 a 98,1, n = 38/41) em 12 meses com risdiplam	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida livre de evento (seguimento: 12 meses; avaliado com: proporção de morte ou ventilação permanente)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	Grande magnitude de efeito ⁴	41	85% (IC95%: 70 a 93; n = 35/41) em 12 meses com risdiplam	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	grave ²	grave ³	nenhum	41	56% (IC95%: 40 a 72; n = 23/41) em 12 meses	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: sentar-se sem apoio ≥ 5 segundos)										
1	ensaio clínico não randomizado	grave ¹	não grave	grave ²	grave ³	nenhum	41	29% (IC95%: 16 a 46; n = 12/41) em 12 meses	⊕⊖⊖⊖ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: até 2,5 anos)										
1	ensaio clínico não randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ³	nenhum	158	Sem eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	CRÍTICO

NOTA: ¹ Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão; ² Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS; ³ Pequeno tamanho amostral e intervalos de confiança amplos; ⁴ Grande magnitude de efeito quando comparado à história natural da doença.



6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados nas Partes 1 e 2 do estudo FIREFISH. Apesar do pequeno tamanho amostral, da ausência de um grupo controle e uma comparação direta com as opções disponíveis no SUS, os níveis de resposta observados no desfecho de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), tomado aqui como desfecho mais crítico, foram de grande magnitude e mantidos nos seguimentos de 12 e 24 meses (85% e 82% respectivamente), comportamento diferente daquele observado na história natural da doença, sem o uso de um tratamento farmacológico específico (aproximadamente 29% em 12 meses) ou até mesmo com a terapia específica com nusinersena disponível no SUS (aproximadamente 68% em 12 meses). O estudo também apresentou resultados de efetividade consistentes no desempenho da resposta motora por meio de escalas padronizadas. A imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral implica ainda uma grande amplitude do intervalo de confiança de todos os desfechos analisados, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) no desfecho crítico (sobrevida livre de evento) e MUITO BAIXA ($\oplus\ominus\ominus\ominus$) nos desfechos importantes. Neste aspecto, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, mesmo com a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de risdiplam e com seguimentos de até 2,5 anos, não foram observados eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento. De qualquer forma, em se tratando de um medicamento novo e com disseminação populacional ainda incipiente, reforça-se a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do risco de viés com a ferramenta ROBINS-I e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de alta dose de risdiplam é seguro no tratamento da AME tipo I.

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos importantes, porém imprecisas, do tratamento de uma doença que, se não tratada, leva a uma incapacidade profunda e à morte. Não estão disponíveis comparações diretas entre os medicamentos com uso aprovado atualmente, o que torna ainda mais limitada a discussão. Embora não tenha sido formalmente discutido em termos de preferências dos pacientes ou cuidadores no estudo clínico aqui relatado, também é importante destacar a vantagem da via oral do tratamento em comparação com o atual tratamento disponível no SUS (nusinersena), o qual é realizado por meio de ciclos periódicos de injeções intratecais com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 6 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção Comparador) X	risdiplam vs. nusinersena vs. cuidado de suporte	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes pediátricos com AME tipo I sem ventilação mecânica invasiva permanente	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de Vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	10 anos	Outros modelos, incluindo o apresentado na Conitec para o nusinersena, apresentaram horizontes mais longos como 25 anos.
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida Global, Sobrevida livre de ventilação mecânica invasiva. Transições para: Não senta → Senta → Fica em pé → Caminha	Adequado. As curvas de sobrevida utilizadas foram as mais conservadoras, onde o formato exponencial foi utilizado pois foi o único onde os pacientes morriam antes dos 100 anos de idade.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade para os estados de saúde do modelo obtidas de questionários EQ-5D aplicado a pais de pacientes	Dentre todas as medidas de utilidade apresentadas como opção para modelar a utilizada foi a que apresentou resultados mais conservadores, apesar de contra intuitivamente o estado de saúde “Senta” tem uma utilidade menor que o “Não Senta”,
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos ambulatoriais e hospitalares extraídos de um estudo de microcusteio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizando o método TDABC. Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo extraídos	Adequado.

	<p>do Relatório da Conitec nº 346 de 2018 sobre suporte ventilatório invasivo domiciliar.</p> <p>Custos dos medicamentos Nusinersena extraído do preço proposto no Relatório da Conitec de 2019</p> <p>Preço proposto do risdiplam assumindo isonomia de tratamento tributário com o nusinersena.</p>	
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado
Método de modelagem	Modelo de estados transicionais (Cadeias de Markov)	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de ciclos mensais pressupondo que os pacientes que evoluíam a doença não poderiam regredir. Todos começam no estado “Não Senta” podendo a partir deste evoluir pra “Senta” ou regredir para “Suporte Ventilatório”. Não foram incluídos dados dos eventos adversos por não haver diferenças estatísticas entre os braços.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizado análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)	A análise determinística deixou de fora algumas variáveis importantes como o horizonte temporal e o custo do risdiplam. A análise probabilística não continha curva de aceitabilidade

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-utilidade do risdiplam em comparação ao nusinersena e ao cuidado de suporte apenas nos pacientes pediátricos com AME tipo I sem suporte de ventilação mecânica invasiva. O horizonte temporal da análise foi de 10 anos onde os pacientes iniciavam a simulação com 3 meses de idade, 4,01 kg (19,38) e 100% iniciava no estado de transição “Não Senta”. Considerou-se como desfecho anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e os desfechos econômicos foram os custos médicos diretos.

Um modelo de Markov de ciclos mensais foi construído sob a perspectiva do SUS para simular 6 estados de transição que estão representados na figura 7: “Não senta”, “Senta”, “Fica em pé”, “Caminha”, “Ventilação Permanente” e “Morte”. Esses estados de transição se alinham com os marcos de desenvolvimento motor do desfecho secundário (HINE-2).

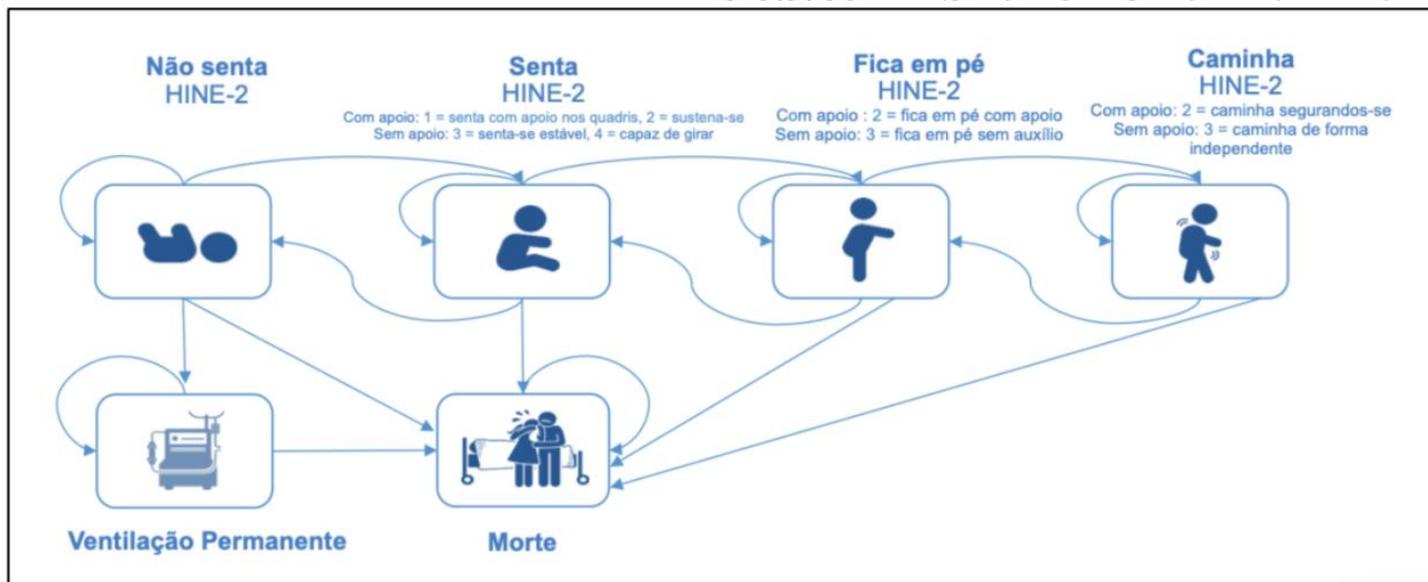


Figura 7. Esquema dos estados de transição do modelo de Markov.

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”;

Um modelo multiestado de tempo contínuo foi construído para a obtenção das probabilidades de transição entre os marcos de desenvolvimento motor. Esse tipo de modelo é útil para obter estimativas em intervalos de tempo menores a partir de estados de saúde observados em intervalos de tempo maiores, como no caso da aquisição ou perda de marcos motores, que pode acontecer em um intervalo de tempo menor que 4 meses (a avaliação da escala HINE-2 foi realizada a cada 4 meses no estudo FIREFISH) (12,17,19,39).

As transições de probabilidade para “Morte” e para “Suporte Ventilatório Permanente” representadas na figura 4 foram estimadas através de curvas Kaplan-Meier a partir do banco de dados primário original do estudo FIREFISH (19). 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.

Tabela 3. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo multiestado para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”.

De / Para	Não senta	Senta	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

Fonte: Dossiê do demandante.

Tabela 4. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo multiestado (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

Fonte: Dossiê do demandante.

A distribuição exponencial foi selecionada para análise do caso-base tanto para a sobrevida livre de suporte ventilatório quanto para a sobrevida total. Essa distribuição foi a mais conservadora de todas as estimativas. Mesmo que ela não apresentasse as menores estimativas de AIC e BIC ela foi a distribuição que apresentou resultados mais conservadores para a análise e, portanto, foi a escolhida.

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. 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. As tabelas 5 e 6 fornecem os resultados de adequação de AIC e BIC para ambas as curvas e as figuras 5 e 6 a comparação entre as curvas de Kaplan-Meier com cada distribuição (12,13,17,40,41).

Tabela 5. Parâmetros de AIC e BIC para as curvas de sobrevida livre de suporte ventilatório permanente.

Distribuição paramétrica	AIC (ranqueamento)	BIC (ranqueamento)
Exponencial ^[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)

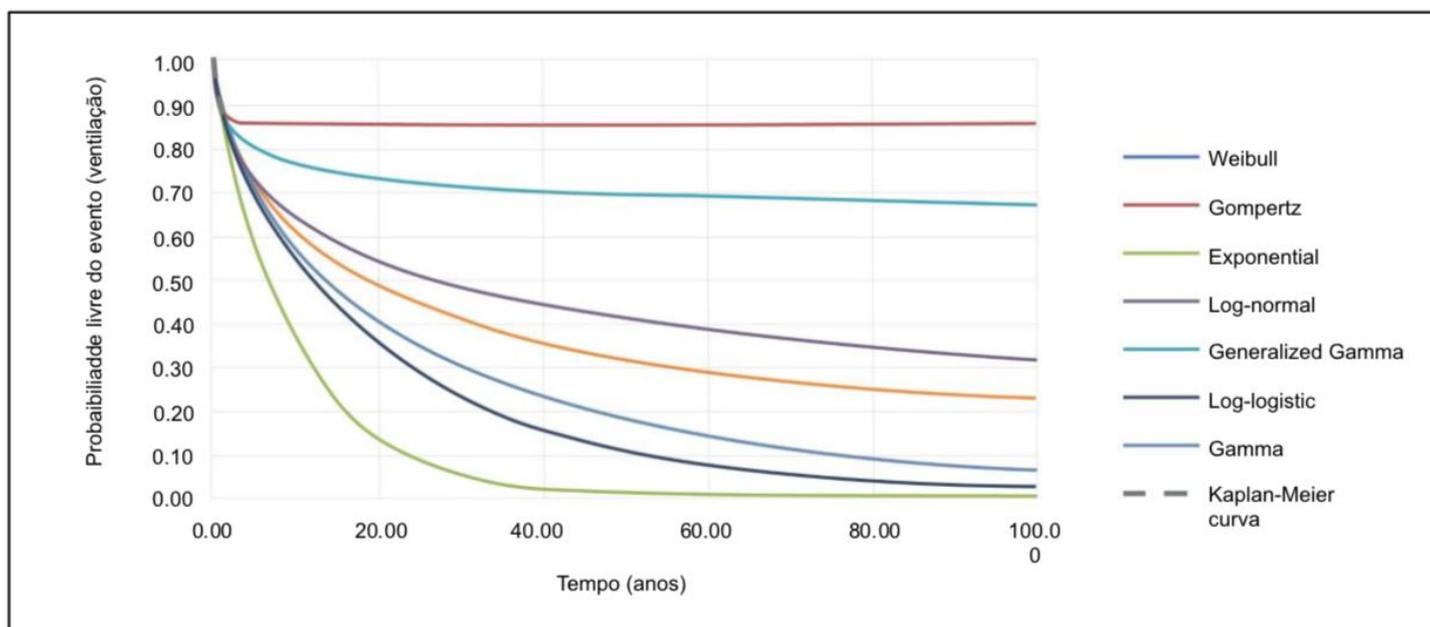


Figura 8. Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de eventos com extrapolações paramétricas.

Tabela 6. AIC e BIC para sobrevida total, com o ranqueamento entre parênteses.

Distribuição paramétrica	AIC (ranqueamento)	BIC (ranqueamento)
Exponencial ^[SEP]	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)

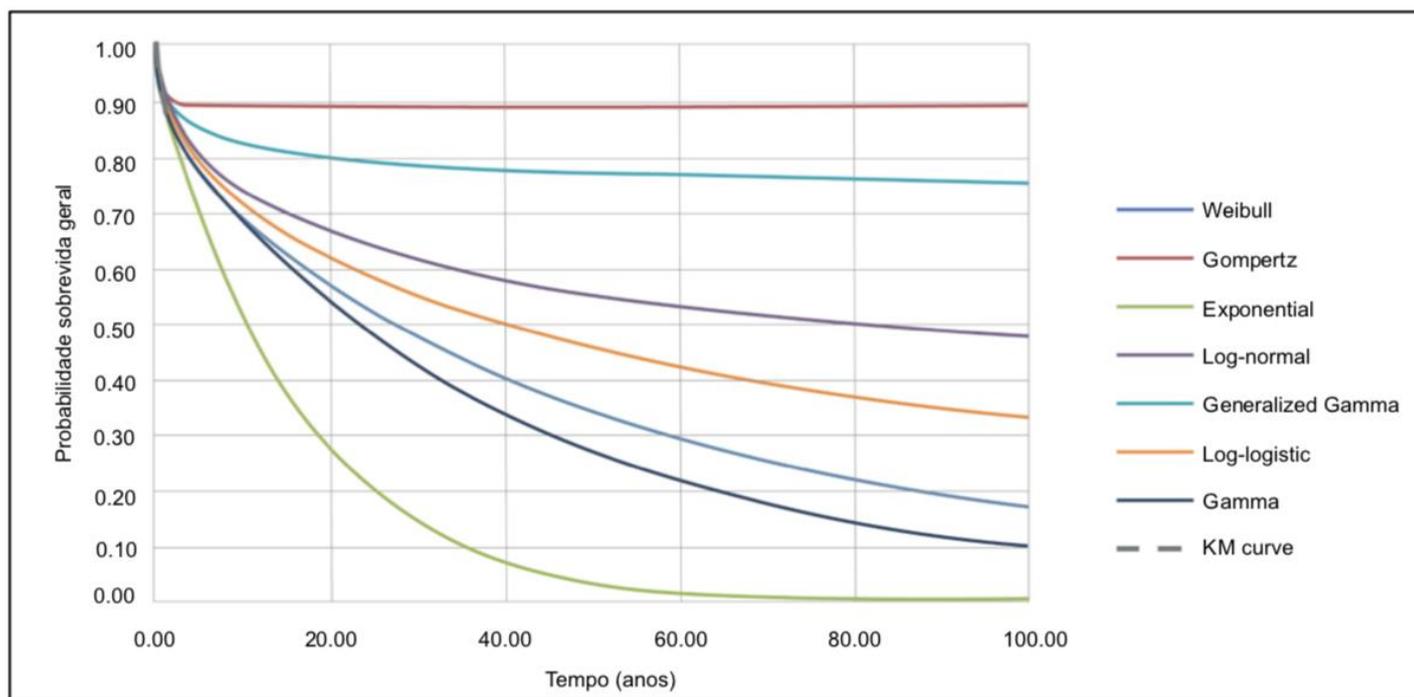


Figura 9. Comparação da curva de Kaplan-Meier de sobrevivência total com extrapolações paramétricas.

As probabilidades de transição mensais entre os estados do desenvolvimento motor dos comparadores nusinersena e tratamento de suporte, e as probabilidades referentes ao risdiplam foram pela razão de chances (OR) derivadas da meta-análise de comparações indiretas que apresentou os desfechos da resposta de HINE-2 no período de 12 meses (16).

Para a sobrevivência total e probabilidade de suporte ventilatório permanente, a meta-análise de comparação indireta obteve os *hazard ratios* (HRs) comparativos entre risdiplam, nusinersena e tratamento de suporte. Esses HRs foram utilizados como multiplicador para obtenção das estimativas dos comparadores a partir da sobrevivência projetada para pacientes em uso do risdiplam com base nos resultados observados no estudo FIREFISH. A análise dos resíduos de Schoenfeld para sobrevivência total e probabilidade de suporte ventilatório permanente indicou que o pressuposto de riscos proporcionais está adequado para a estimativa das HRs.

Tabela 7. Efetividade relativa dos comparadores do estudo.

Transições do modelo	Nusinersena relativo a risdiplam	Cuidado de suporte relativo ao risdiplam
Morte (HR)	0,261	0,095
Ventilação permanente (HR)	0,197	0,091
Não Senta → Senta (OR)	3,096	159,05
Senta → Fica em pé (OR)	2,135	3,058
Transições de piora do marco motor (OR)	1	1

Os valores de utilidade foram baseados na aplicação do EQ-5D aos pais de pacientes participantes de um estudo transversal de carga da AME. A Tabela 8 fornece os resultados dos estudos com valores de utilidade para os estados de transição do modelo. O dado apresentado mostra uma incoerência ao apresentar um valor de utilidade para o paciente que senta, inferior ao paciente sem esse desenvolvimento motor. Os dados apresentados estão coerentes com o apresentado no artigo publicado e referenciado. No arquivo do modelo há opções de utilizar um conjunto de dados de mais de uma publicação de estudos de qualidade de vida. Os conjuntos de dados utilizado retornou o resultado mais conservador. Não foi possível simular valores diferentes de utilidade no arquivo do modelo apresentado pelo demandante. Essa incoerência representa uma limitação importante do modelo (42,43).

Tabela 8. Valores de utilidade utilizados no modelo pelo demandante.

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

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Como fonte de dados foi utilizado um estudo de microcusteio realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital da Clínicas de Porto Alegre. Uma coorte de 43 pacientes portadores de AME-5q com fenótipos classificados como tipos I a IV 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). Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach (2016) e foram considerados custos mensais compatíveis ao ciclo do modelo (44,45).

Tabela 9. Custos mensais dos estados de transição do modelo.

Estados de	Não senta*			Suporte Ventilatório**			Senta com ou sem apoio*			Fica em pé*			Caminha*		
	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)	Valor	Min (-25%)	Max (+25%)
Hospitalização	R\$704	R\$528	R\$881	R\$856	R\$642	R\$1.070	R\$279	R\$208	R\$348	R\$46	R\$34	R\$57	-	-	-
Ambulatório	R\$147	R\$110	R\$183	R\$94 ^{§§}	R\$71	R\$118	R\$114	R\$85	R\$142	R\$78	R\$58	R\$97	R\$102	R\$76	R\$127
Suporte ventilatório (respirador e insumos)	-	-	-	R\$3.176	R\$2.382	R\$3.970	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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

** Relatório CONITEC "Ventilação mecânica invasiva domiciliar" (2018) (94)

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

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

O preço proposto para incorporação é de R\$ 25.370,00 por frasco (sem impostos e contribuições). O preço máximo de venda ao governo (PMVG) 18% de ICMS aprovado para EVRYSDI® é de R\$ 44.173,00.

Risdiplam não possui atualmente isenção de ICMS, tampouco de PIS e COFINS. Portanto, vale destacar que, sendo incorporado ao SUS, o demandante diz ser necessário a desoneração dos mencionados tributos para o medicamento. Do contrário, a Roche fará incidir sobre o preço ora proposto para incorporação os tributos devidos a tempo e modo, uma vez que toda a análise foi realizada com base no preço sem impostos de R\$ 25.370,00 por frasco.

Tabela 10. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal.

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

Legenda: § Assumindo isonomia de tratamento tributário com nusinersena.

* Preço proposto para submissão à Conitec e incorporação em 2019.

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

Como análise de sensibilidade determinística foi construído um diagrama de Tornado onde os parâmetros foram variados de acordo com seus intervalos de confiança. Foi relatado uma análise de sensibilidade variando o horizonte temporal entre 5 e 25 anos, mas não foi relatado esse resultado no dossiê. O horizonte temporal de 25 anos foi o mais comum encontrado em outras avaliações econômicas do medicamento. Ao aumentar o horizonte temporal e por consequência o tempo de tratamento com a tecnologia é possível observar o comportamento do ICER com outros estudos que utilizaram metodologia similar usando esse valor para o horizonte.

O valor do risdiplam não foi variado na análise de sensibilidade, porém é uma das variáveis que mais impactam o modelo. Uma simulação com o valor do risdiplam onerado com preço PMVG 18% foi realizada para observar o comportamento do ICER nessa situação. A tabela 11 fornece os valores utilizados no diagrama de Tornado.

Tabela 11. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade.

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 demandante apresentou o resultado dessa análise por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), em um horizonte temporal de 10 anos, como mostra a Tabela 12.

Tabela 12. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	21.483,26	0,26	-	-	
Nusinersena	2.166.935,03	0,56	2.145.451,77	0,3	7.237.221,12
Risdiplam	3.227.472,67	0,89	1.060.537,75	0,33	3.185.834,17

Nessa simulação inicial, o nusinersena sofre dominância estendida do risdiplam, ou seja, ao oferecer esse medicamento a uma proporção da população e cuidado de suporte a outra parcela, o nusinersena seria uma alternativa mais cara e menos efetiva. Assim o nusinersena foi excluído e uma nova simulação foi feita apenas com risdiplam e Cuidado de Suporte Tabela 13 e figura 7.

Tabela 13. Resultado da avaliação econômica excluindo as alternativas com dominância estendida

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI(R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	21.483,26	0,26	-	-	
Risdiplam	3.227.472,67	0,89	3.205.989,52	0,63	5.094.220,37

A partir do modelo do demandante foi calculado um cenário com um novo horizonte temporal e tempo de tratamento. Em um horizonte temporal de 25 anos com duração de tratamento de 25 anos, excluindo o nusinersena que sofre dominância estendida o RCEI é de R\$ 5.150.827,58/QALY.

As variáveis que compuseram o diagrama de tornado que mais impactaram o modelo foram o valor de utilidade do estado “senta”, e do “suporte ventilatório” e a probabilidade mensal de transição “senta” → “fica em pé”. A RCEI variou de R\$1.700.000/QALY até R\$ 6.200.000/QALY.

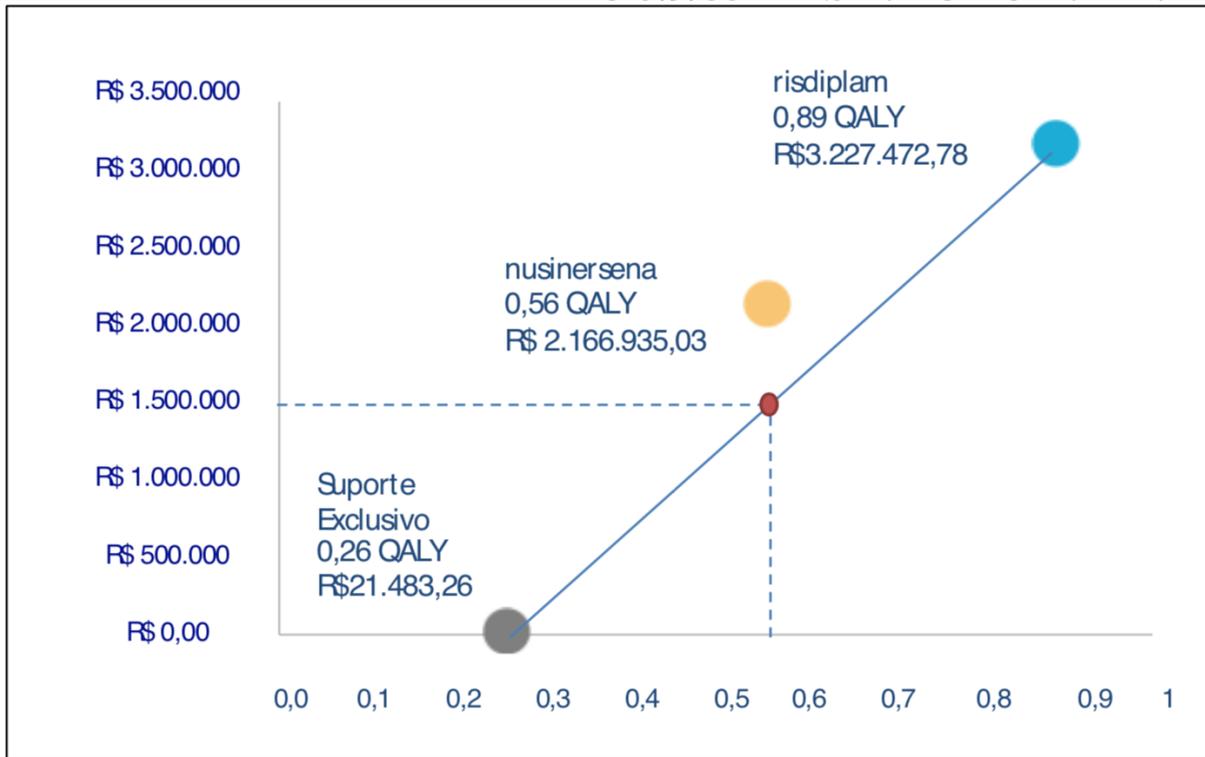


Figura 10. Gráfico de custo-efetividade.

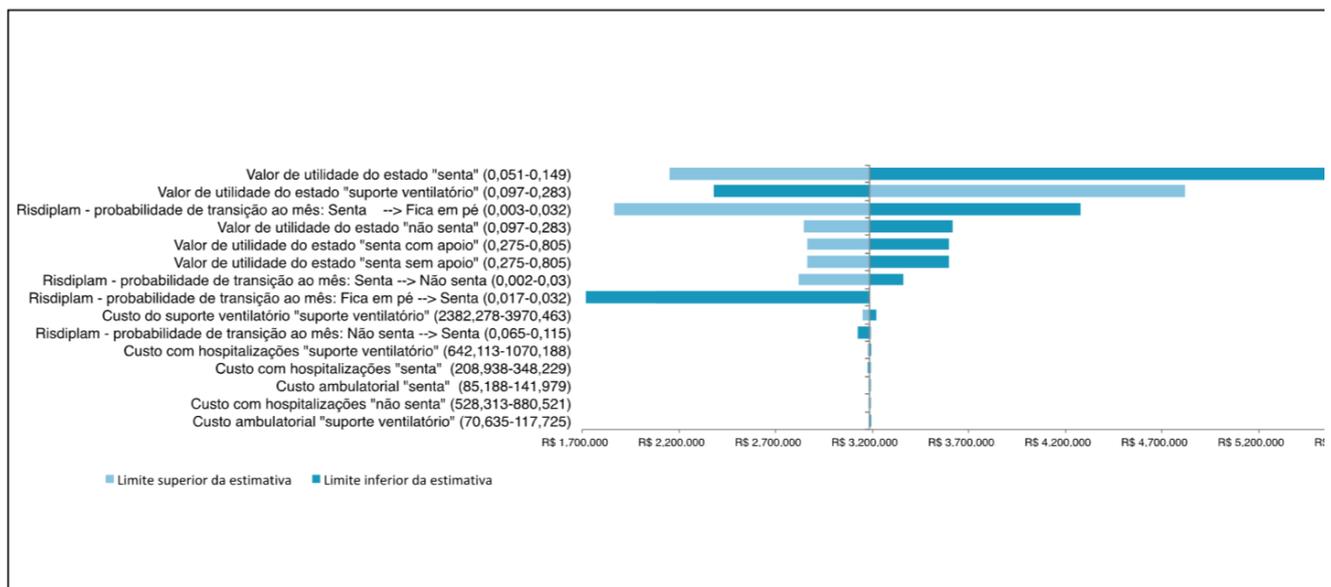


Figura 11. Diagrama de Tornado.

Na análise de sensibilidade probabilística 93% das simulações do risdiplam foram mais efetivas com um custo maior em relação ao nusinersena; em 3,3% das simulações risdiplam foi mais efetivo e menos custoso do que o nusinersena e em 2,8% risdiplam foi menos efetivo e mais custoso do que o nusinersena. Não foi possível rodar a análise de sensibilidade probabilística com o novo horizonte temporal pois os resultados do cuidado de suporte ao alterar esse

parâmetro, resultam em números de ordem de grandeza incoerentes. Possivelmente o modelo possui falhas nessa programação (Figura 12).

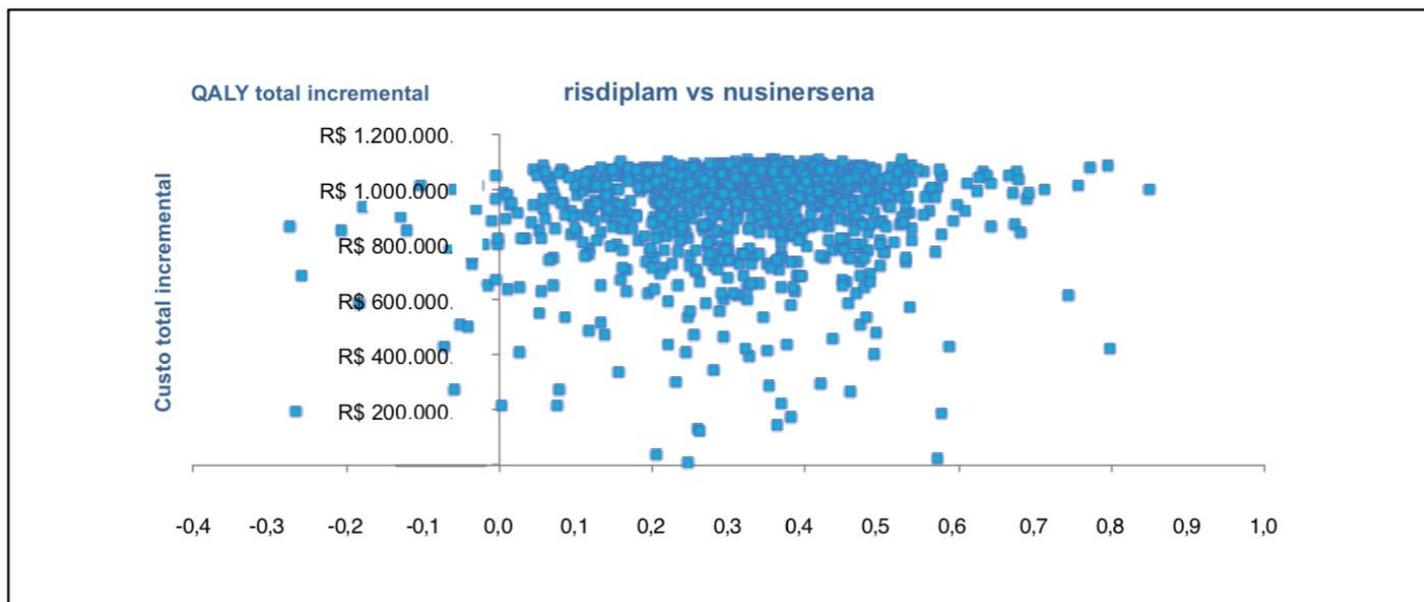


Figura 12. Gráfico de dispersão.

Ao analisar o modelo com o preço do risdiplam correspondente ao PMVG 18% (R\$ 44.173,02), o nusinersena deixa de sofrer dominância estendida. A RCEI do risdiplam em relação ao nusinersena é de R\$ 10.328.654,04/QALY. A tabela 14 e a figura 10 mostra os resultados dessa análise.

Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade desconsiderando a desoneração de impostos.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	21.483,26	0,26	-	-	
Nusinersena	2.166.935,03	0,56	2.145.451,77	0,3	7.237.221,12
Risdiplam	5.575.390,52	0,89	3.408.455,83	0,33	10.328.654,04

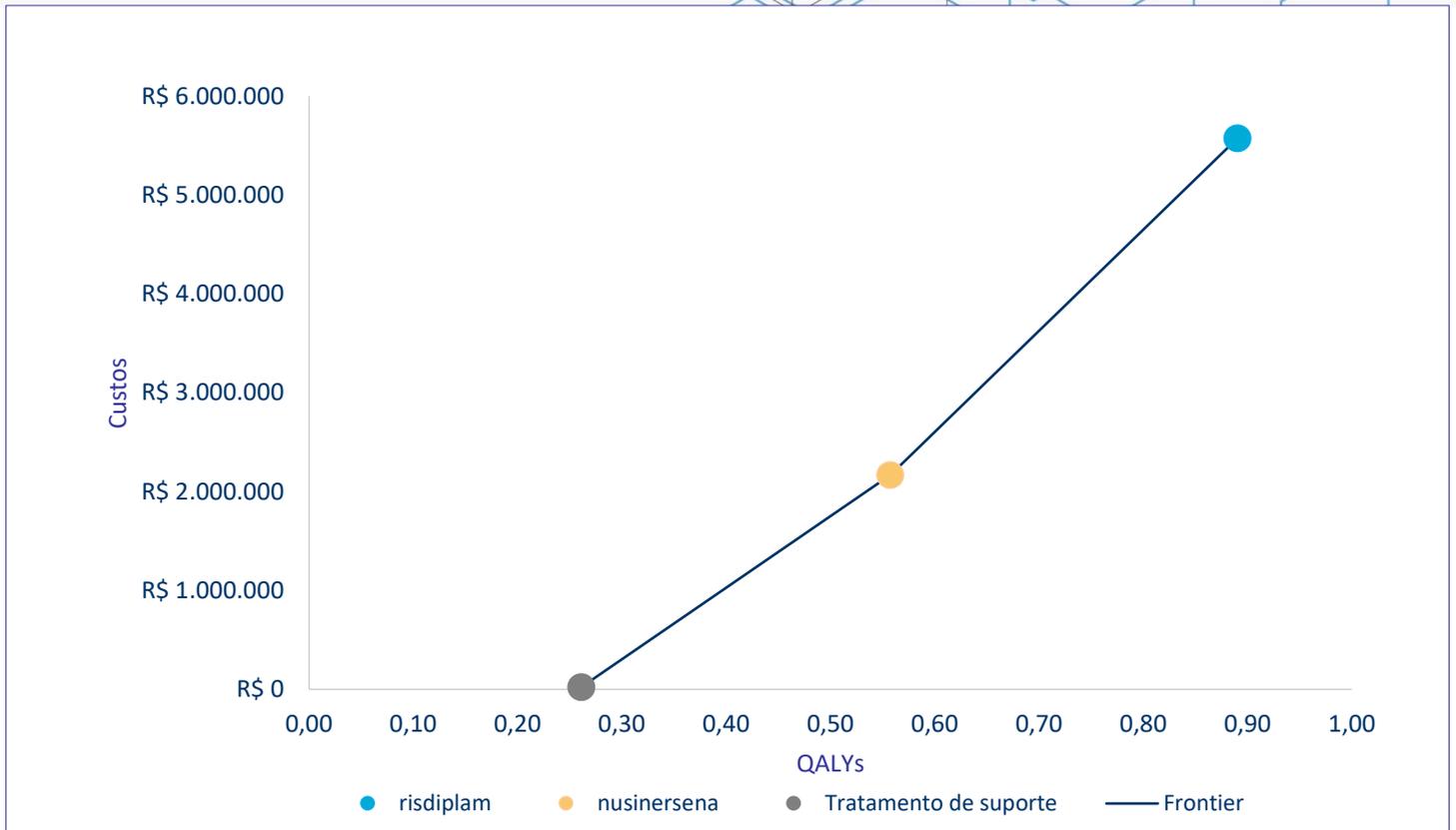


Figura 13. Gráfico de custo-efetividade desconsiderando a desoneração de impostos.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do risdiplam para tratamento de AME tipo I sem ventilação mecânica invasiva permanente, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO). Para a análise a população alvo foi dividida em três categorias: (1) casos incidentes, (2) prevalência prévia e (3) prevalência nova. Além disso o demandante construiu 4 cenários para a análise com horizonte temporal de 5 anos.

A prevalência prévia é a quantidade de casos previamente existentes ao período de análise do presente estudo de impacto orçamentário. As frequências anuais 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 (46,47). Utilizando-se a mediana dos extremos de prevalência descritos na literatura (0,1 a 0,28 casos de AME tipo I por 100.000 habitantes), foi estimada uma prevalência total entre 408 e 419 para o período de 2022 até 2026. Aplicando-se uma estimativa de um estudo epidemiológico para sobrevida livre de suporte ventilatório invasivo permanente (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 (48). Esse valor foi utilizado para a prevalência prévia, correspondente a casos atualmente em tratamento com nusinersena pelo SUS.

Tabela 15. Estimativas da prevalência prévia de AME tipo I 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

A prevalência nova são os casos incidentes e livres de ventilação de um ano que originam os casos de prevalência nova do ano subsequente. A cada ano, foi 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 (13,48).

Tabela 16. 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

A incidência foi calculada a partir das projeções do IBGE para o número de nascidos vivos no Brasil entre os anos de 2022 a 2026 e de estimativas epidemiológicas da incidência de AME em geral, que relatam incidência entre um 1/6.000 até 1/11.000 nascidos vivos (46,47,49) o que resulta em uma incidência entre 375 a 360 casos em cinco anos, com tendência de decréscimo. A proporção esperada de casos de AME tipo I entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 58%, o que resulta numa estimativa de 218 a 209 casos de AME tipo I 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 (50). Os dados do FIREFISH Parte 1, informa a proporção de pacientes livres de SVIP por ocasião do diagnóstico (76%). Assim foi estimada uma incidência fora de SVIP entre 165 até 159 casos no período analisado, que corresponde a uma média de 162 casos ao ano sem suporte ventilatório (13,48).

Tabela 17. Estimativas para a incidência de AME tipo I 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

O cenário 1 representa a continuidade da incorporação do nusinersena no SUS considerando uma progressão linear de incorporação de 40% até 90% com os pacientes que ainda não estariam recebendo o nusinersena, fazendo tratamento de suporte exclusivamente. O demandante considerou a prevalência prévia de 117 pacientes estimado da literatura (2,51,52) baseados em dados de compra do SIASG.

O cenário 2 considerou a incorporação do risdiplam entre 20% a 45% nos casos de incidência e prevalência nova.

O nusinersena também foi considerado nos casos de incidência e prevalência nova nas mesmas proporções com o restante dos pacientes sem medicamento (60% a 10% ao longo dos 5 anos) fazendo tratamento de suporte exclusivamente.

O cenário 3 considerou hipoteticamente que 100% dos pacientes estavam usando nusinersena ao longo dos 5 anos. Ele foi utilizado para comparar com o cenário 4 onde 100% dos pacientes estavam usando o risdiplam. No cálculo do risdiplam em todos os cenários foi realizado o ajuste para o peso médio esperado a cada mês durante o horizonte de 5 anos. A tabela 18 resume os cenários analisados.

Tabela 18. Cenários para as distribuições das cotas de utilização de diferentes intervenções para o tratamento da AME tipo I 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%



Para os custos do risdiplam foi considerado para os pacientes que estavam em prevalência prévia (idade inicial de 4 anos e 9 meses) a dose máxima do risdiplam prevista para pacientes acima de 20kg (5mg/dia). A partir do preço proposto de R\$25.370,00 por frasco de 60mg, o valor total anual fixo calculado foi de R\$761.100,00. Para os casos incidentes e de prevalência nova, foi considerado pacientes com três meses de idade, com peso de 4,01kg e uma dose inicial de 0,2mg/kg/dia. Foi realizado o ajuste de dose por peso ao longo do tempo mensalmente. Foi calculado o valor de R\$422,83 por miligrama segundo o preço proposto pelo demandante. Para cada caso novo de AME, o custo anual médio nos primeiros 5 anos é calculado em R\$412.498,44.

O tratamento com nusinersena foi calculado a partir de um custo unitário de R\$159.000,00 por frasco contendo 12mg. Para os casos prevalentes foram consideradas 4 doses de 12mg ao ano conforme bula do medicamento (36). Os casos incidentes foram tratados com seis doses no primeiro ano, correspondendo a 4 doses de ataque, seguidos de uma dose a cada 4 meses. Esses custos foram ponderados pela proporção de casos prevalentes e incidentes. O custo da administração do medicamento de R\$2.046,00 também foi considerado (44). Assim, o primeiro ano de tratamento com o nusinersena custaria para o paciente médio o valor de R\$966.276,00. Para os anos de manutenção o custo anual por paciente é a soma das três doses com os custos de administração que resulta num valor anual de R\$483.138,00. Para cada caso novo de AME considerando doses de ataque e manutenção, o custo anual médio nos primeiros 5 anos foi calculado em R\$579.765,60.

Os custos relacionados ao tratamento de suporte estão presentes na proporção de pacientes que não faz nenhum tratamento medicamentoso, tanto no braço do nusinersena quanto no do risdiplam. O uso desses medicamentos modifica a distribuição da coorte em diferentes estados de desenvolvimento motor ao longo do tempo, impactando, inclusive, na necessidade ou não de suporte ventilatório. O custo do suporte ventilatório varia significativamente entre as três situações terapêuticas consideradas e a distribuição da coorte nesses estados de saúde seguiu as encontradas no modelo de custo-utilidade. O quadro 7 fornece essas distribuições e os custos relacionados aos estados de saúde para cada tratamento ao longo dos 5 anos.

Quadro 7. Estimativas do custo anual médio por paciente incorrido com tratamento de suporte.

Tratamento de suporte exclusivo							
Proporção de pacientes em cada estado de desenvolvimento motor	Não Senta	Suporte e Ventil	Senta	Fica em pé	Caminha	Morte	
Ano 1 - mês 6	0,5700	0,2400	0,0100	0,0000	0,0000	0,1800	
Ano 2 - mês 18	0,1899	0,3571	0,0105	0,0002	0,0000	0,4423	
Ano 3 - mês 30	0,0631	0,3062	0,0084	0,0002	0,0000	0,6221	
Ano 4 - mês 42	0,0212	0,2289	0,0058	0,0002	0,0000	0,7440	
Ano 5 - mês 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 - mês 6	R\$ 5821,41	R\$ 11.884,90	R\$ 47,06	R\$ -	R\$ -	R\$ -	R\$ 17.753,37
Ano 2 - mês 18	R\$ 1938,96	R\$ 17.685,95	R\$ 49,51	R\$ 0,28	R\$ -	R\$ -	R\$ 19.674,69
Ano 3 - mês 30	R\$ 644,95	R\$ 15.161,18	R\$ 39,35	R\$ 0,29	R\$ -	R\$ -	R\$ 15.845,76
Ano 4 - mês 42	R\$ 216,89	R\$ 11.333,58	R\$ 27,13	R\$ 0,22	R\$ -	R\$ -	R\$ 11.577,82
Ano 5 - mês 54	R\$ 74,38	R\$ 8038,35	R\$ 17,66	R\$ 0,16	R\$ -	R\$ -	R\$ 8.130,54
Tratamento de suporte concomitante ao uso de risdiplam							
Proporção de pacientes em cada estado de desenvolvimento motor	Não Senta	Suporte e Ventila	Senta	Fica em pé	Caminha	Morte	
Ano 1 - mês 6	0,5375	0,0393	0,3835	0,0088	0,0000	0,0308	
Ano 2 - mês 18	0,1836	0,0701	0,6196	0,0371	0,0000	0,0896	
Ano 3 - mês 30	0,0896	0,0788	0,6376	0,0492	0,0000	0,1449	
Ano 4 - mês 42	0,0624	0,0814	0,6084	0,0511	0,0000	0,1968	
Ano 5 - mês 54	0,0526	0,0821	0,5704	0,0494	0,0000	0,2455	
Rsdipam - Custo anual médio ponderado por estado de saúde							Custo médio por paciente por ano
Ano 1 - mês 6	R\$ 5489,68	R\$ 1946,01	R\$ 1.804,98	R\$ 13,11	R\$ -	R\$ -	R\$ 9.253,78
Ano 2 - mês 1	R\$ 1874,81	R\$ 3472,98	R\$ 2.915,90	R\$ 55,07	R\$ -	R\$ -	R\$ 8.318,76
Ano 3 - mês 30	R\$ 914,78	R\$ 3901,35	R\$ 3.000,52	R\$ 73,09	R\$ -	R\$ -	R\$ 7.889,74
Ano 4 - mês 42	R\$ 636,83	R\$ 4029,88	R\$ 2.862,99	R\$ 76,00	R\$ -	R\$ -	R\$ 7.605,70
Ano 5 - mês 54	R\$ 537,25	R\$ 4065,92	R\$ 2.684,46	R\$ 73,35	R\$ -	R\$ -	R\$ 7.360,98
Tratamento de suporte concomitante ao uso de nusinersena							
Proporção de pacientes em cada estado de desenvolvimento motor	Não Senta	Suporte e Ventil	Senta	Fica em pé	Caminha	Morte	
Ano 1 - mês 6	0,1496	0,6016	0,1783	0,0020	0,0000	0,0686	
Ano 2 - mês 18	0,0084	0,6276	0,1672	0,0049	0,0000	0,1920	
Ano 3 - mês 30	0,0044	0,5575	0,1344	0,0047	0,0000	0,2990	
Ano 4 - mês 42	0,0035	0,4925	0,1081	0,0040	0,0000	0,3918	
Ano 5 - mês 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 - mês 6	R\$ 1.527,64	R\$ 29.791,73	R\$ 838,98	R\$ 2,91	R\$ -	R\$ -	R\$ 32.161,26
Ano 2 - mês 18	R\$ 85,91	R\$ 31.078,39	R\$ 786,80	R\$ 7,21	R\$ -	R\$ -	R\$ 31.958,30
Ano 3 - mês 30	R\$ 45,14	R\$ 27.605,48	R\$ 632,54	R\$ 7,01	R\$ -	R\$ -	R\$ 28.290,18
Ano 4 - mês 42	R\$ 35,78	R\$ 24.391,23	R\$ 508,84	R\$ 5,90	R\$ -	R\$ -	R\$ 24.941,75
Ano 5 - mês 54	R\$ 28,80	R\$ 21.514,67	R\$ 409,78	R\$ 4,81	R\$ -	R\$ -	R\$ 21.958,06

O resultado do impacto orçamentário do caso base é de uma economia de R\$262.395.692,94 ao final de 5 anos comparando o cenário 2 (risdiplam + nusinersena) com cenário 1 (nusinersena) no *market share* proposto (Tabela 19).

Tabela 19. Impacto orçamentário incremental da incorporação da tecnologia em análise.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$ 125.471.397,75	R\$ 98.782.914,98	- R\$ 26.688.482,76
2023	R\$ 180.235.997,51	R\$ 137.056.658,86	- R\$ 43.179.338,65
2024	R\$ 241.644.438,34	R\$ 185.215.399,10	- R\$ 56.429.039,24
2025	R\$ 315.100.145,14	R\$ 249.950.582,81	- R\$ 65.149.562,34
2026	R\$ 382.442.698,06	R\$ 311.493.428,10	- R\$ 70.949.269,96
Total em 5 anos	R\$ 1.244.894.676,79	R\$ 982.498.983,85	- R\$ 262.395.692,94

Na comparação de cenários onde 100% dos pacientes estariam usando nusinersena ou risdiplam, a economia foi maior e foi calculada em R\$586.760.270,89 (Tabela 20).

Tabela 20. Resultado da comparação do cenário 4 (risdiplam 100%) com o cenário 3 (referência, nusinersena 100%), sem curva de incorporação.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$ 164.196.116,77	R\$ 118.094.544,10	- R\$ 46.101.572,67
2023	R\$ 285.016.552,94	R\$ 151.337.529,44	- R\$ 133.679.023,50
2024	R\$ 336.215.627,83	R\$ 193.401.509,95	- R\$ 142.814.117,88
2025	R\$ 387.079.491,69	R\$ 249.765.284,04	- R\$137.314.207,65
2026	R\$ 417.418.591,88	R\$ 290.567.242,69	- R\$ 126.851.349,20
Total em 5 anos	R\$ 1.589.926.381,12	R\$ 1.003.166.110,23	- R\$ 586.760.270,89

Ao fazer a análise para horizontes mais longos e mantendo as projeções de utilização dos medicamentos (*market-share*) prevista para o quinto ano, a economia produzida pela incorporação do risdiplam se manteria até o sétimo ano, e no oitavo produziria um impacto de R\$14 milhões. Isso acontece principalmente pois o custo do risdiplam depende do peso do paciente, o que produz uma economia em relação ao nusinersena nos casos novos de crianças recém diagnosticadas. O custo médio do risdiplam é menor do que o nusinersena em pacientes de até 18kg. Com o avançar dos anos e o aumento da prevalência prévia, essa economia se transforma em impacto orçamentário e o custo anual de um paciente já em tratamento de manutenção com dose máxima de risdiplam *versus* o paciente equivalente do nusinersena é R\$ 761.100,00 vs. R\$ 483.138,00.

Em um cenário que ignora os custos do tratamento de suporte associado ao uso do risdiplam ou nusinersena e mantendo-se os outros pressupostos a economia produzida com a incorporação é de R\$247,9 milhões. Em outro cenário que não considera a desoneração de impostos a economia produzida é de R\$ 112.707.159,29. Em todos esses cenários até o horizonte de 5 anos a incorporação do risdiplam produz uma economia para o SUS.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Em junho de 2021 o NICE emitiu um parecer não recomendando o risdiplam para AME tipo I, II e III devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e aos benefícios de longo prazo que são incertos. O instituto reconhece a significativa melhora no desenvolvimento motor das crianças e as vantagens posológicas da tecnologia que é administrada via oral.

No *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, no *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, no *INFARMED* de Portugal e no *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)* da Nova Zelândia, o medicamento ainda está em análise sem um resultado publicado.

Na Austrália, o *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)* o medicamento está disponível segundo alguns critérios como a confirmação genética da deleção homozigótica 5q do gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) ou a confirmação genética da exclusão de uma cópia do gene SMN1, além de uma variante patogênica na cópia única restante do gene SMN1. O paciente deve ter experienciado ao menos 2 dos sinais definidos como sintoma da AME tipo I, II ou III antes dos 3 anos de idade. O medicamento deve ser fornecido concomitantemente com o tratamento de suporte e não pode ser combinado com o nusinersena para essa condição.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente. A busca foi realizada no dia 25 de agosto de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials*: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Spinal Muscular Atrophy | Phase 2, 3, 4;
- (ii) *Cortellis*: Current Development Status (Indication (Spinal muscular atrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Type 1" OR "Type 1").

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou superior inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectou-se uma tecnologia para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipo I (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipo I.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para AME 5q tipo I
Onasemnogene abeparvovec	Estimulador do gene SMN1	Intravenosa	Fase 3 ^a	<u>ANVISA/ EMA</u> 2020 <u>FDA</u> 2019

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em agosto de 2021.

Legenda: AME – Atrofia Muscular Espinhal; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*

^a Completo

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma; Novartis Gene Therapies) é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN). É constituído por um vetor viral recombinante não replicante (vetor adenoassociado sorotipo 9 ou AAV9) modificado para conter o cDNA do gene SMN1 humano (54). Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de AME em pacientes com idade inferior a dois anos, com mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou mutação bialélica do gene SMN1 e até três cópias do gene SMN2 (55-57). A administração do medicamento deve ser realizada por via intravenosa em infusão única. Em 2021, as agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *National Institute for Health and Care*

Excellence (NICE) concederam recomendação favorável para o tratamento da AME tipo I, mediante determinadas condições, incluindo cumprimento do acordo comercial e redução do preço, respectivamente (58-59).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo I possui evidências favoráveis de efetividade no desfecho crítico de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente), com estimativas de grande magnitude nos seguimentos de 12 e 24 meses (85% e 82% respectivamente). Tais estimativas divergem substancialmente do que se observa na história natural da doença sem o uso de um tratamento farmacológico específico (aproximadamente 29% em 12 meses) ou até mesmo com a terapia específica com nusinersena disponível no SUS (aproximadamente 61% em 12 meses). Adicionalmente, o tratamento também foi efetivo em promover o alcance de marcos do desenvolvimento motor, o que não ocorre na história natural da doença, sendo considerados aqui como desfechos importantes para a tomada de decisão. A ausência de um grupo comparador e a imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral são as principais limitações da evidência disponível, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) no desfecho crítico (sobrevida livre de evento) e MUITO BAIXA ($\oplus\ominus\ominus\ominus$) nos desfechos importantes (resposta motora).

Quanto à segurança, mesmo com a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de risdiplam e com seguimentos de até 2,5 anos, não foram observados eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento. Após a análise do risco de viés da evidência de eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de alta dose de risdiplam é seguro no tratamento da AME tipo I. É importante destacar que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais. Adicionalmente, em termos de valores e preferências dos pacientes e cuidadores, deve-se considerar a discussão sobre a vantagem da via oral do tratamento em comparação com o atual tratamento disponível no SUS (nusinersena), o qual é realizado por meio de ciclos periódicos de injeções intramedulares com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

A avaliação econômica do risdiplam no preço proposto mostrou uma dominância estendida para o nusinersena. Esse cenário não se mantém ao considerarmos um preço sem desoneração. A RCEI resultante é elevada calculada em R\$5.094.220,37/QALY e condizente com o cenário de doenças raras. Variações da análise de sensibilidade do horizonte temporal e outras variáveis não produziram modificações significativas no resultado da avaliação econômica, produzindo um valor mínimo em torno de R\$2 milhões por QALY ao varia a utilidade do estado “Senta”.

O impacto orçamentário nos primeiros 5 anos mostrou um resultado de economia para o SUS. Esse resultado foi majoritariamente devido à dose do risdiplam que é reduzida para os pacientes mais jovens e vai aumentando conforme o crescimento e o ganho de peso das crianças. A partir do oitavo ano, o cenário que vinha se mantendo em economia

para o SUS passa a um impacto em torno de R\$14 milhões devido ao acúmulo de pacientes prevalentes utilizando a dose máxima do risdiplam (para crianças acima de 20kg).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 23/06/2021 a 07/07/2021. Uma pessoa se inscreveu e foi nomeada como relatora titular.

A participante conta que é mãe de um paciente com AME tipo I. No próximo ano, o jovem fará 20 anos de idade. Segundo ela, isso mostra como a manifestação da doença varia, sendo importante observar caso a caso o desenrolar dessa condição de saúde. Ao recordar sobre a dificuldade de receber a notícia do diagnóstico do filho, diz que nunca imaginou que teria em sua casa uma estrutura semelhante à de uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dada a necessidade de manter o paciente traqueostomizado e com ventilação mecânica em tempo integral. Nesse sentido, ela coloca que as escalas para medir marcadores de desenvolvimento motor apresentariam limitações quando se leva em consideração a experiência de vida real com essa condição de saúde.

Ela segue relatando que o filho começou a fazer uso do nusinersena há dois anos e que, ao contrário do que se poderia supor (já que teria começado a utilizar o medicamento anos depois do diagnóstico), ele tem tido ganhos relevantes em sua qualidade de vida. Atualmente, o jovem é capaz de fazer movimentos com o braço direito, com alguns dedos da mão direita e dos pés. Já se tornou possível também colocá-lo sentado, o que, de acordo com a participante, é algo bastante difícil em casos de AME tipo I, mesmo em bebês.

Nesse sentido, ela acredita que o risdiplam oferece vantagens pelo fato de ser um medicamento oral, o paciente pode administrá-lo em casa sem precisar se deslocar a um hospital.

A participante, então, retoma a questão das escalas e dos marcos motores que foram discutidos na apresentação do relatório técnico. Traz que são fatores relevantes, mas ressalta que faltam profissionais no sistema público de saúde que dominem o uso de tais instrumentos. Ela destaca alguns centros de referência na cidade de São Paulo e em Porto Alegre, mas lembra que nas regiões Norte e Nordeste (onde vive), o acesso a tais recursos clínicos é prejudicado. Ela reforça que, para além do acesso aos medicamentos, é importante ter o acompanhamento de uma equipe multidisciplinar. Afirma ainda, por exemplo, que poucos pacientes com AME teriam acesso à fisioterapia no SUS. Seguindo esse raciocínio, a participante destaca que esse acompanhamento é fundamental para que o medicamento prescrito de fato conduza aos benefícios esperados. Além disso, pontua que a rede de serviços de referência para AME do SUS, muito embora tenha profissionais dedicados, “está aquém do que deveria” (sic).

Ela também diz que há, de um lado, pacientes que, se diagnosticados precocemente, podem ser submetidos ao tratamento em um momento mais próximo do início do quadro, podendo eventualmente se tornar assintomáticos ou

apresentar uma mudança importante no curso natural da doença. Por outro lado, existem os pacientes já com mais idade, vivendo com a condição de saúde e sem acesso ao tratamento. Lembra que, em outros países, os pacientes com AME têm acesso ao tratamento, independentemente da idade ou do tipo da doença.

Como mãe de paciente, coloca que jamais desistiu de buscar qualquer tratamento que fosse capaz de minimizar o impacto da doença na vida de seu filho ao longo de 18 anos, momento em que ele começou a fazer uso do nusinersena. Em cerca de dois anos de uso, ela pôde perceber que o quadro de seu filho permanece estável. Por exemplo, o filho consegue ficar horas sem o respirador, o que não era possível antes do nusinersena. Recorda ainda que ele foi traqueostomizado já com quatro meses de vida, isso acarretou prejuízos à qualidade de vida.

A representante ressalta que, na atualidade, muito se tem podido fazer em torno dessa doença, inclusive por parte da associação que ela preside. Com o conhecimento e a experiência adquiridos ao longo do tempo, a participante pôde acolher o sofrimento de famílias e indicar serviços e profissionais qualificados na sua região. Ela diz que isso é muito relevante quando se pensa na situação do familiar que, por exemplo, vê seu ente querido sem conseguir respirar e não saber onde buscar por cuidado.

Dessa forma, a participante ressalta os avanços obtidos no que diz respeito à AME, em especial a partir de 2017. Anteriormente, ela chegou a escutar de um profissional dedicado a essa doença que não havia qualquer perspectiva de tratamento medicamentoso, o que não mais se observa hoje em dia. Seguindo esse raciocínio, traz novamente que os ganhos podem ser observados, independentemente da idade e do tipo de tratamento que esteja sendo feito. Ela cita o exemplo do filho, ao dizer que se ele chegar a ter força nos dedos da mão e conseguir de forma autônoma acessar a internet sem precisar fazer uso de um mouse ocular, o que é algo muito significativo.

A participante também lembra que, há muitos anos, busca parques acessíveis, com brinquedos que o filho pudesse utilizar e ter uma experiência semelhante a de outras crianças. Durante sua infância, isso não foi possível, mas agora eles possuem um balanço. No fim de semana anterior ao relato, ele estava brincando no balanço e não queria descer do brinquedo porque aquilo, segundo ela, significava liberdade para ele. Com esse exemplo, ela procurou demonstrar que para mães e pais de filhos com AME, “o mínimo é mais” (sic). Afora isso, em se tratando de uma doença complexa, que afeta a qualidade de vida não só do paciente, mas de todos aqueles que com ele convivem, a oferta de qualquer alternativa de tratamento já se mostra de grande importância. Nesse sentido, destaca o valor de compreender o dia a dia dos pacientes que fazem uso da tecnologia em avaliação para que se consiga ver na prática os benefícios que podem ser obtidos. Por fim, finaliza sua fala dizendo que espera que o risdiplam seja incorporado ao SUS e que, com a entrada do exame para diagnóstico da AME no teste do pezinho, a doença seja prontamente detectada e o tratamento iniciado o mais precocemente possível.

Após seu depoimento, lhe foi questionado sobre as preferências em relação ao uso do nusinersena e do risdiplam, já que o primeiro exigiria uma intervenção médica mais complexa para ser administrado. Mais especificamente, é perguntado se essa necessidade de injeções periódicas tem algum impacto na vida do paciente e de sua família. Ela conta

que a primeira vez foi mais complicada, pois houve dificuldades de encontrar profissionais capacitados para fazer a aplicação. Tendo sido essa dificuldade superada, o paciente já passou do primeiro ciclo de seis aplicações por ano e agora recebe o medicamento de quatro em quatro meses (três vezes em um ano). De todo modo, ela considera tranquilo o processo para aplicar o nusinersena em contexto hospitalar. No dia da aplicação, ela leva o filho para o hospital de ambulância. Ele não é levado de cadeira de rodas, dada a necessidade de manter o corpo do paciente deitado e com a coluna reta por algum tempo. No hospital, é feita a aplicação e, uma hora depois, eles já estão de volta à sua casa. Segundo ela, o filho manifesta com os olhos (pois não é possível para ele falar) que não sente dor depois do procedimento e que, mesmo tendo cifose e escoliose, isso nunca foi um impeditivo para realizar a aplicação do nusinersena.

O Plenário encaminhou o tema com parecer favorável para consulta pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre os benefícios advindos do uso da tecnologia em avaliação, bem como da alternativa atualmente disponível no SUS, na qualidade de vida dos pacientes e no curso natural da doença.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 102ª reunião ordinária, no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento da AME tipo I.

O Plenário pontuou o fato da evidência de baixa qualidade ser inerente às doenças raras, e que novos dados de qualidade superior provavelmente não surgirão. A magnitude da evidência apresentada foi bastante favorável ao risdiplam, mostrando uma modificação do curso da doença. A análise de impacto orçamentário que mostrou uma economia nos primeiros sete anos de incorporação, também foi um fator decisivo para a recomendação emitida.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



13. REFERÊNCIAS

1. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews®. 1993.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. 33 p.
3. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol.* 6(3):341–50.
4. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017 Aug 1;10(8):943–54.
5. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). *Hum Genet.* 1993 Apr;91(3):295–7.
6. Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology.* 1992;11(1):34–8.
7. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27–32.
8. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.
9. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Risdiplam (Evrysdi®): indicado para tratamento de atrofia muscular espinhal. Dossiê de submissão. 2021. p. 122.
10. Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. ELIGARD® acetato de leuprorrelina. Bula do profissional (aprovada pela ANVISA em 10/11/2020). Brasília: Anvisa; 2020.
11. Baranello G, Bloespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord.* 2020 Oct;30:S122.
12. Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). In: 25th International Annual Congress of the World Muscle Society. 2020.
13. 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 Mar 11;384(10):915–23.
14. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH) [Internet]. NCT02913482. 2021. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482>
15. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Jan 24;8(1):54–65.
16. Ribeiro VA, Sutherland S, Daigl M. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Treatments for Muscular Spinal Atrophy (SMA) Types 1, 2 and 3. Unpublished Report. 2020.
17. Daigl M, Kotzeva A, Gorni K, Evans R, Hawkins N, Scott DA, et al. PRO12 HOW DOES RISDIPLAM COMPARE IN INFANTILE ONSET SPINAL MUSCOLAR ATROPHY (SMA)? PRELIMINARY INDIRECT TREATMENT COMPARISONS BASED ON FIREFISH PART 1 DATA. *Value Heal.* 2019 Nov;22:S843.
18. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – Protocol 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. Report No. 1100385. 2020.

19. SERVAIS L, BARANELLO G, MASSON R, MAZURKIEWICZ-BELDZINSKA M, ROSE K, VLODAVETS D, et al. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). In: 6th Congress of the European-Academy-of-Neurology (EAN). 2020.
20. Servais L, Bloespflug-Tanguy O, Darras B, Day J, Deconinck N, Klein A, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord*. 2020 Oct;30:S126.
21. Servais L, Baranello G, Masson R, Beldzińska M. FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). In: ROCHE in collaboration with SMA Foundation and PTC Therapeutics. 2020.
22. 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 Nov 2;377(18):1723–32.
23. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am Stat*. 1998;52(2):119–26.
24. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021 Jul 29;385(5):427–35.
25. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Mak*. 2018 Feb 19;38(2):200–11.
26. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
27. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Heal*. 2011 Jun;14(4):417–28.
28. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Heal*. 2011 Jun;14(4):429–37.
29. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research. *Value Heal*. 2012 Sep;15(6):940–7.
30. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin*. 2021 Jul 20;1–12.
31. Langham S, Pooley N, Madrigal A. The Challenges of Carrying out an Indirect Comparison with Single-Arm Studies. *Value Heal*. 2015 Nov;18(7):A558.
32. Ouwens M. Inclusion of Comparator Single Arm Trials Used for Ema/Fda Registration In The Network Meta-Analysis Using Matching Adjusted Indirect Comparisons. *Value Heal*. 2017 Oct;20(9):A734.
33. Jiang Y, Ni W. Performance of unanchored matching-adjusted indirect comparison (MAIC) for the evidence synthesis of single-arm trials with time-to-event outcomes. *BMC Med Res Methodol*. 2020 Dec 29;20(1):241.
34. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;i4919.
35. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec 8;82(6):883–91.
36. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA® nusinersena. Bula Profissional. 2020.
37. European Medicines Agency. Evrysdi (risdiplam). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. 2021.
38. de Holanda Mendonça R, Matsui C, Polido GJ, Serafim Silva AM, Kulikowski L, Dias AT, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet*. 2020;6(5).
39. Jackson C. Multi-state modelling with R: the msm package. Cambridge, UK. 2007;1–53.

40. 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). *Eur J Neurol*. 2019;26:310–1.
41. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: Reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12(1):9.
42. Malone D, Dean R, Arunji R, Jensen I, Cyr P, Mille B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *J Mark Access Heal Policy*. 2019;7:13.
43. Thompson R, Vaidya S, Teynor M. The Utility of Different Approachs to Developing Health Utilities Data in Childhood Rare Diseases – A Case Study in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Value Heal*. 2017;20(9):A725–6.
44. Paula A, Etges S, Zanotto BS, Carmanin I, Ferrari RS, Lucia A, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil. 2021;
45. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IE. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. 2018;135.
46. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–15.
47. IBGE. Estimativas da População Residente no Brasil e Unidades da Federação. *Inst Bras Geogr e Estatística*. 2019;(3):119.
48. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O’Hagen J, De Vivo DC, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*. 2007;69(20):1931–6.
49. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr*. 1999;135(2 I):153–61.
50. 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.
51. 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):1–15.
52. Cavalcante M, Jr F, Mileni A, Ritter V, Casarin F. Healthcare resource utilization of spinal muscular atrophy in the Brazilian Unified Health System : a retrospective database study. 2021;13(2):1–15.
53. Novartis Biociências S.A. Zolgensma®(onasemnogeno abeparvoeque). *Bula Profissional*. 2021.



14. APÊNDICE

Quadro S1. Análise do risco de viés na revisão sistemática (AMSTAR-2)

Questão a ser respondida	Avaliação
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO	Sim
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo	Não
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos do estudo para inclusão na revisão	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente de pesquisa bibliográfica	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata	Não
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata	Não
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões	Sim
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RV) em estudos individuais que foram incluídos na revisão	Não
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão	Sim
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do RV em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências	Não
13. Os autores da revisão responderam pelo RV em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão	Não
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão conduziram uma investigação adequada ao viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão	Não
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão	Sim
16. Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento recebido para a realização da revisão?	Sim

Tabela S1. Estimativas agregadas de sobrevida livre de evento (morte ou ventilação permanente) das terapias disponíveis no tratamento de

Tempo (meses)	risdiplam (Parte 1)^a	risdiplam (Parte 2)^a	nusinersena^b	Controle (<i>sham</i>)^b
0	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
1	95,9%	99,9%	99,0%	95,0%
2	94,8%	95,0%	88,5%	81,8%
3	95,1%	90,1%	77,8%	76,5%
4	95,1%	90,0%	74,4%	58,7%
5	95,1%	87,8%	71,9%	53,6%
6	95,1%	87,7%	70,5%	45,1%
7	95,1%	87,7%	70,4%	38,3%
8	90,5%	87,7%	63,5%	34,1%
9	90,3%	87,7%	63,5%	30,3%
10	90,3%	85,3%	58,9%	26,9%
11	90,3%	85,0%	55,4%	26,8%
12	90,3%	85,0%	55,4%	26,7%
13	85,7%		55,4%	26,7%
14	85,4%			
15	85,4%			
16	85,4%			
17	85,4%			
18	85,4%			
19	85,4%			
20	85,3%			
21	85,3%			
22	85,3%			
23	85,3%			
24	85,3%			

Notas: ^aDados digitalizados a partir de EMA, 2021(37); ^bDados digitalizados a partir de Finkel, 2017(22); ^cDados digitalizados a partir de Novartis, 2021(53)

