

# **Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q**

*Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde*

Parte econômica

Abril de 2019

## Análise de custo-efetividade

O uso de análises de custo-efetividade (ACEs) no âmbito de drogas órfãs e doenças raras, caso do nusinersena para o tratamento da AME 5q, não é um consenso entre as agências de análise de tecnologia em saúde e a comunidade científica. Dentre as dificuldades encontradas para a realização de estudos de custo-efetividade para o tratamento de doenças raras estão conflitos éticos e limitações técnicas que dificultam uma análise confiável (1).

São encontrados em literatura argumentos de que análises de custo-efetividade, especialmente as que utilizam anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ ou *QALY* – do inglês) como denominador, não devem ser empregadas quando a comparação se dá entre o tratamento e o não tratamento da doença, caso do nusinersena para AME 5q, uma vez que não oferecer uma alternativa terapêutica para estes pacientes seria nega-los do direito individual a prosseguir com suas vidas (2). Além disso, há a dificuldade de aferir desfechos de qualidade de vida em pacientes pediátricos uma vez que as metodologias envolvem o preenchimento de formulários específicos (3,4).

A organização americana *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), uma organização independente sem fins lucrativos, recentemente publicou um relatório técnico acerca do preço e efetividade de drogas para doenças raras. Este relatório reforça a ideia de que uma alternativa para contornar os problemas éticos e técnicos em ACEs é considerar que este tipo de estudo não é apropriado neste contexto e priorizar outros fatores nas análises de cobertura, como nível de necessidade não-atendida e caráter inovador do tratamento (1). Como reflexo dessa dificuldade de se estabelecer ACEs no cenário de doenças raras, algumas agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) responsáveis pela decisão de cobertura ou reembolso de medicamentos em seus respectivos países já não exigem ACEs na análise de tecnologias para doenças raras, como é o caso da Bélgica e Turquia (5,6).

A definição de limiares de disposição a pagar, já difíceis de serem estabelecidos para doenças altamente prevalentes, é ainda mais desafiadora em doenças raras, visto que precisam ser mais abrangentes devido às particularidades dessas doenças. Em diversos países, ampliou-se o limiar para que pudesse abranger medicamentos órfãos, no entanto, esse estabelecimento ainda parece arbitrário e controverso. Mesmo naqueles países em que um limiar é definido, a discussão acerca da avaliação de tecnologias para o tratamento de doenças raras já está mais evoluída, e os critérios passaram a ser muito mais abrangentes do que um simples limiar de custo-efetividade. Na Suécia, por exemplo, entram em pauta temas como o direito do ser humano à dignidade e à igualdade de tratamento, independentemente das suas características pessoais ou classes sociais, e o princípio da solidariedade das necessidades, que estabelece que o estado deveria prover iguais possibilidades de tratamento a

todos e buscar o melhor tratamento a todos, com base nas necessidades individuais (1). Desta forma, considerando as limitações de análise e a baixa confiabilidade que os resultados de análises de custo-efetividade para doenças raras podem gerar, a Biogen considera que ACE não deve ser considerada para o nusinersena pois pode levar a conclusões que não são fiéis à realidade da condição. No entanto, apresentamos, a seguir a análise de custo efetividade realizada para atender às exigências das diretrizes de avaliação de tecnologia vigentes.

## **Análise de custo-efetividade de nusinersena**

### **Introdução**

A ACE apresentada nesta seção visa analisar custos médicos diretos e anos de vida ajustados à qualidade (QALY) de um paciente com AME 5q em uso de nusinersena em comparação com um paciente sem tratamento modificador da doença, por meio de modelo matemático. Para simular a progressão clínica de paciente em uso de nusinersena, foram usados dados clínicos dos estudos pivotais ENDEAR (7) e CHERISH (8).

A análise foi realizada sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e taxas de desconto de 5% foram aplicadas tanto para desfechos de custo quanto de efetividade (9). Mais detalhes da metodologia utilizada são apresentados a seguir.

### **Estrutura do modelo**

Dois modelos foram construídos com base em opiniões coletadas por meio de painel com especialistas: um deles para simular a evolução clínica de pacientes com AME 5q de início precoce, e outro para AME 5q de início tardio, conforme publicado por Zuluaga e col.(10).

#### **AME 5q de início precoce**

Para simular a evolução clínica de pacientes com AME 5q de início precoce, um modelo de Markov foi construído no *software* Microsoft Excel(10). Este modelo conta com oito estados de saúde, baseados no atingimento de marcos motores, conforme Figura 1. Os primeiros ciclos têm durações iguais aos períodos de observação do estudo ENDEAR (7). Os demais ciclos têm duração igual ao intervalo entre doses de nusinersena a partir do sexto mês de tratamento, ou seja, quatro meses.

O atingimento dos marcos motores que definem os estados de saúde é baseado nos escores obtidos na escala HINE Seção 2 (HINE-2), mostrada na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Escala Hammersmith Infant Neurological Exam (HINE), seção 2. Tradução não validada. Adaptado de Romeo 2008 (11).

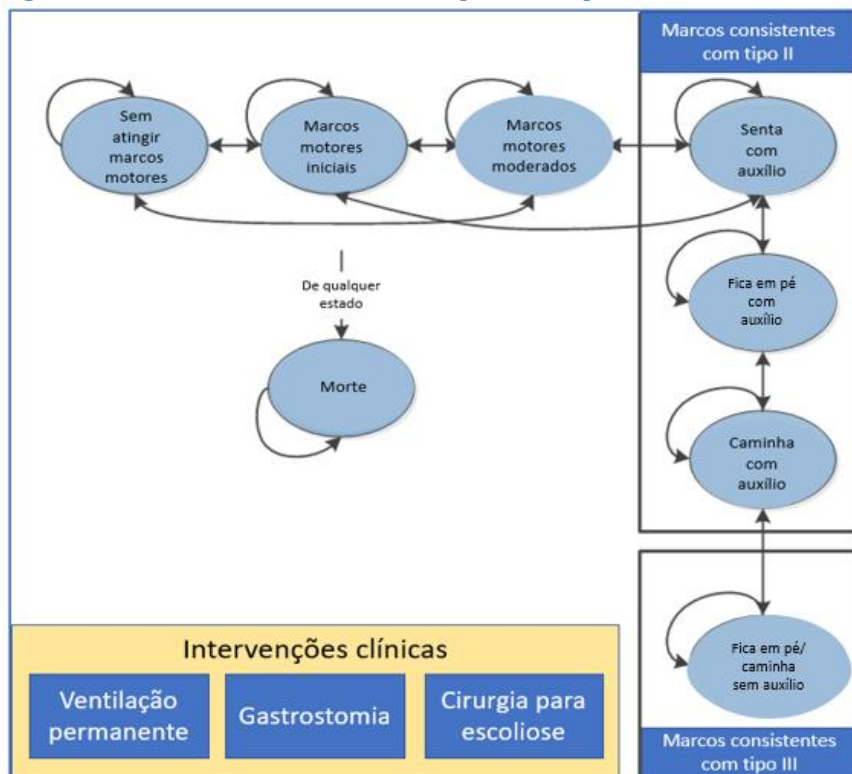
Marcos motores	Escores progressivos				
	0	1	2	3	4
<i>Preensão palmar</i>	Sem preensão	Usa a mão inteira	Dedo indicador e polegar, com preensão imatura	Preensão em pinça	
<i>Chutar em posição supina</i>	Não chuta	Chuta horizontalmente, pernas não sobem	Chute para cima (vertical)	Toca as pernas	Toca os dedões do pé
<i>Controle de cabeça</i>	Não mantém cabeça reta	Controle instável	Controle total		
<i>Rolar</i>	Não rola	Rola para o lado	Rola de pronado para supino	Rola de supino para pronado	
<i>Sentar</i>	Não senta	Senta com suporte no quadril	“props”	Senta de forma estável	Senta e gira pivotalmente
<i>Engatinhar</i>	Não levanta a cabeça	Nos cotovelos	Na mão espalmada	Com apoio no abdomen	Nas mãos e joelhos
<i>Ficar de pé</i>	Não sustenta o peso	Sustenta o peso	Fica de pé com suporte	Fica de pé sem suporte	
<i>Andar</i>	Não anda	“Bouncing”	Anda com suporte	Anda sem suporte	

Os estados são definidos conforme descrição abaixo:

- Sem atingimento de marcos motores: pacientes têm escore 0 em todos os itens da escala HINE-2;
- **Marcos motores iniciais:** pacientes têm escore 1 em pelo menos um dos seguintes itens: controle de cabeça, habilidade de chutar ou habilidade de engatinhar, e têm escore 0 nos outros itens.
- **Marcos motores moderados:** pacientes têm os seguintes escores em pelo menos um dos seguintes itens:
  - Controle de cabeça = 2; habilidade de sentar = 1; habilidade de chutar = 2 ou 3; habilidade de rolar = 1 ou 2; habilidade de engatinhar = 2; capacidade de ficar de pé = 1.
 Adicionalmente, o paciente tem escore 0 no item caminhar.
- **Senta com suporte:** paciente tem escore 2 ou 3 no item sentar e escore menor que 2 no item ficar de pé. Qualquer escore nos outros itens, exceto caminhar.
- **Fica de pé com auxílio:** paciente tem escore 2 no item ficar de pé. Qualquer escore nos outros itens, exceto caminhar.
- **Caminha com auxílio:** paciente tem escore 2 no item caminhar. Qualquer escore nos outros itens.
- **Fica de pé/caminha sem auxílio:** paciente tem escore 3 no item ficar de pé ou caminhar. Qualquer escore nos outros itens.

Possíveis intervenções, como utilização de suporte ventilatório permanente, utilização de gastrostomia ou cirurgia para escoliose, podem ocorrer a cada ciclo. Estas intervenções têm impacto em custo.

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov para início precoce

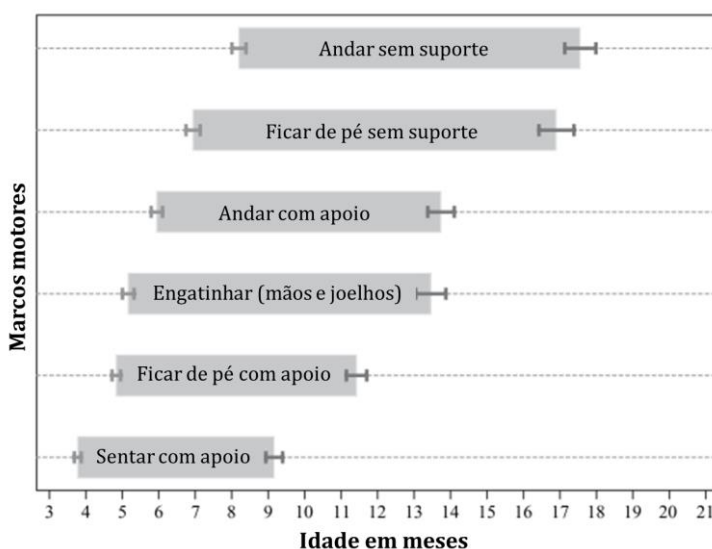


### AME 5q de início tardio

O modelo para simulação da evolução dos pacientes com início tardio, também de Markov, construído em Microsoft Excel, possui sete estados de saúde (Figura 3). Estes estados foram baseados na escala HFMSE, mostrada de forma resumida na Tabela 2, e também nos critérios de marcos motores da Organização Mundial da Saúde (OMS), mostrada na Figura 2.

**Tabela 2.** Escala Hammersmith Function Motor Scale Expanded (HFMSE). Tradução não validada. Adaptado de Glanzman 2011 (12).

Função motora	Itens	Pontuação
Sentar	1 - 4	<b>0 = sem resposta</b> <b>1 = resposta parcial</b> <b>2 = resposta completa</b>
Rolar	5 - 9	
Transição- Engatinhar	10 - 17	
Ficar de pé/Dar passos	18 - 20	
Transição - Ajoelhar	21 - 27	
Agachar/Pular	28 - 29	
Descer e subir escada	30 - 33	
<b>Total</b>	<b>33 itens</b>	<b>Escore total: 0 a 66 pontos</b> <b>Escores mais altos indicam melhor função motora</b>



**Figura 2.** Janelas de atingimento de marcos motores de acordo com idade. Adaptado de WHO 2006 (13).

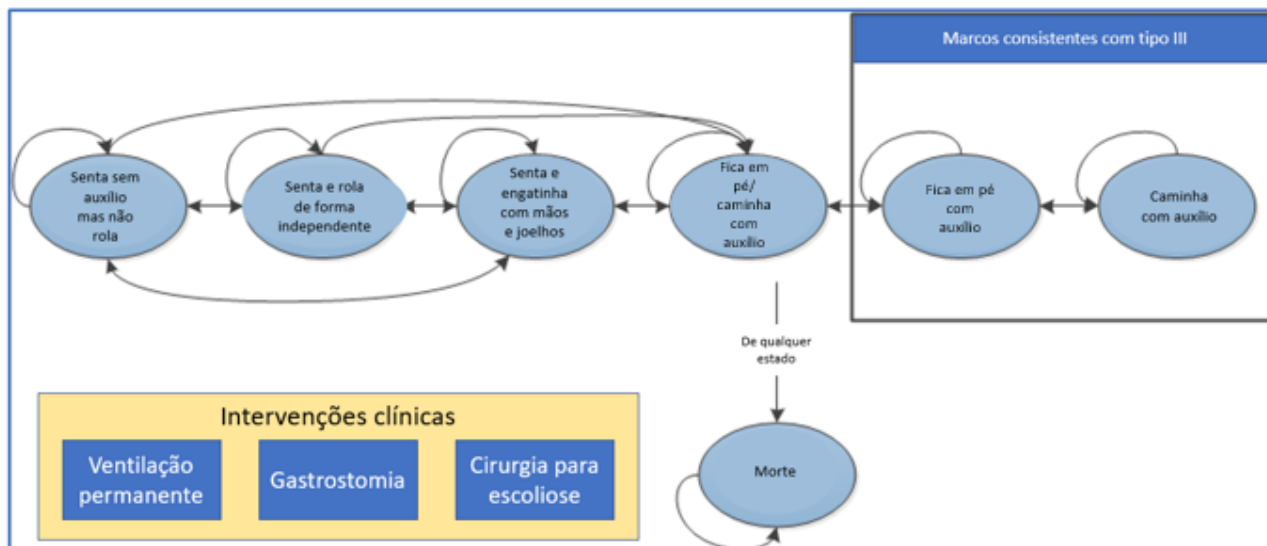
Da mesma forma que o modelo para início precoce, também podem ocorrer intervenções clínicas que têm impacto em custo.

Descrição de estados:

- **Senta com auxílio, mas não rola:** paciente senta, de acordo com critério da OMS, e não rola em supino para direita e para esquerda de forma completa, pontuando menos que 2 nesses itens na escala HFMSE.
- **Senta e rola de forma independente:** paciente senta, de acordo com critério da OMS, e consegue rolar em supino para direita e para esquerda de forma completa, pontuando 2 nesses itens na escala HFMSE.

- Senta e engatinha com mãos e joelhos e estados com marcos motores mais avançados são definidos de acordo com critério da OMS.

Figura 3. Estrutura do modelo de Markov para início tardio



### Horizonte de tempo

A análise foi realizada assumindo-se horizonte temporal igual ao tempo de vida. No caso da AME 5q de início precoce, o horizonte de tempo assumido é de 25 anos, com base nas curvas de sobrevida a serem descritas abaixo. No caso de AME 5q de início tardio, o horizonte assumido é de 80 anos.

### Dados de sobrevida

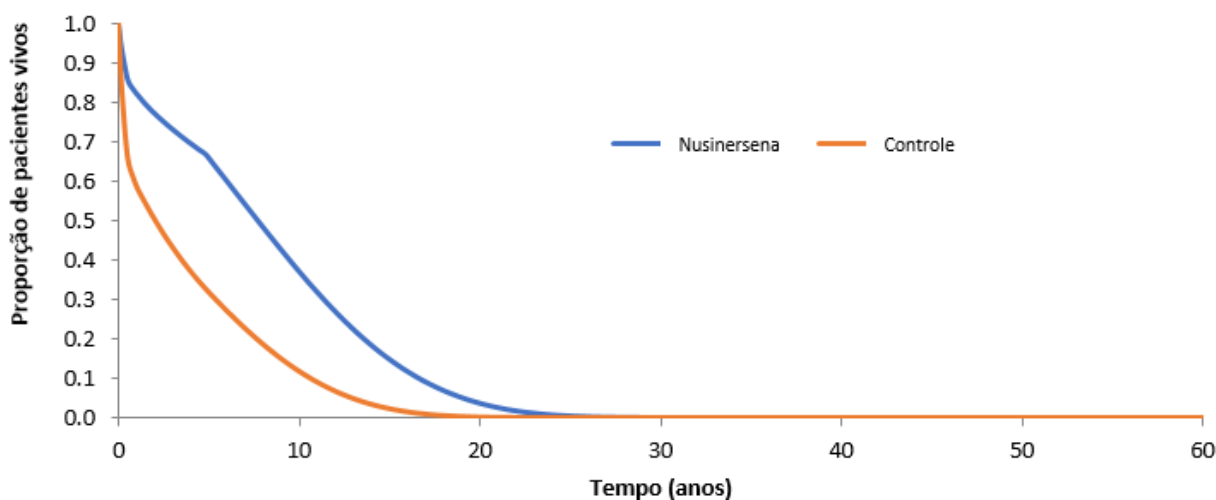
#### AME 5q de início precoce

Para os 13 primeiros meses de análise, período de acompanhamento do estudo ENDEAR (7), os dados de sobrevida são aqueles observados neste estudo clínico. A curva de sobrevida do braço controle foi ajustada a uma função paramétrica Weibull com um nó (função que se mostrou mais adequada dentre as experimentadas: Gompertz, log-normal, Weibull, Weibull com um nó, Weibull com dois nós) e foi aplicado *hazard ratio* de 0,37 para estimativa da sobrevida do braço nusinersena, conforme estudo ENDEAR (7).

Após o período de 13 meses, a curva de sobrevida do braço controle foi estimada com base na história natural de pacientes que fazem uso de suporte ventilatório não invasivo, relatada em estudo de Gregoretti et al. (14). Neste caso, a função que mais se adequou aos dados de sobrevida do estudo foi a exponencial. Utilizou-se a curva de suporte ventilatório não-invasivo por ser uma prática que, apesar de apresentar piores resultados em termos de ganho de sobrevida em comparação com o suporte invasivo (14), tem maior poder de preservar a capacidade de falar da criança com AME 5q tipo I (15), levando a menor perda de qualidade de vida. No estudo de Bladen et al. (16), o uso de suporte ventilatório não invasivo foi o mais comum.

De acordo com especialistas consultados, pacientes que atingem marcos motores condizentes com os tipos II (sentar sem apoio) e III (caminhar sem apoio) da doença tendem a ter maior sobrevida. Recomendou-se a aplicação de curvas de sobrevida de pacientes com tipo II àqueles com AME 5q de início precoce que atingissem marcos motores consistentes com os tipos menos graves da doença. A curva de sobrevida relatada por Zerres et al. (17) foi utilizada para estimar a sobrevida destes pacientes. Como existe incerteza acerca do efeito do atingimento destes marcos motores na mortalidade, um fator de correção foi aplicado. O fator, que varia de 0 a 1, pode aproximar a sobrevida de pacientes com AME 5q de início precoce à de pacientes com o tipo I da doença (quando o fator se aproxima de 0) ou à de pacientes com tipo II (quando o fator se aproxima de 1). Assumiu-se fator de 0,5, que foi variado na análise de sensibilidade.

**Figura 4. Curvas de sobrevida utilizadas no modelo de início precoce**



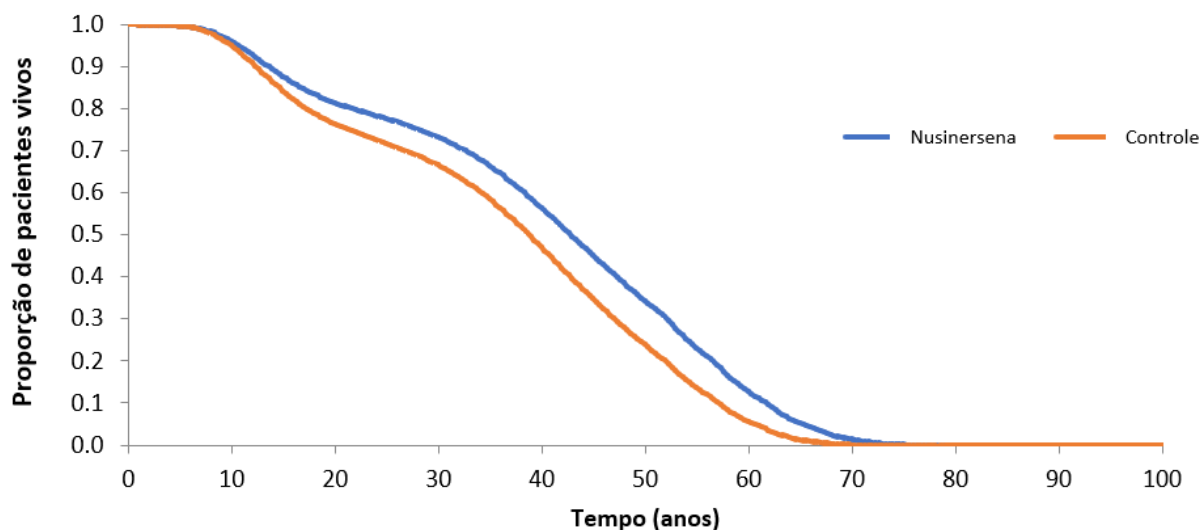
#### **AME 5q de início tardio**

No estudo CHERISH (8), não foram observadas mortes, portanto, não foi necessária fazer parametrização de curvas de sobrevida para os primeiros 15 meses de análise (período de acompanhamento do estudo). Para o período após os quinze primeiros meses, foi utilizado o estudo de Zerres et al. (17) para estimar a sobrevida de pacientes com AME de início tardio.

Assumiu-se a mesma mortalidade nos dois braços, tratado e controle, para pacientes que não atingem marcos motores condizentes com o tipo III da doença (caminhar sem suporte); no entanto, para os pacientes que atingem estes marcos, assume-se que estes pacientes podem ter a mesma sobrevida da população geral. Analogamente ao fator aplicado no modelo de início precoce, aplicou-se fator de 0,5, que torna a sobrevida intermediária entre a observada para pacientes de tipo II e população geral, resultando nas curvas da Figura 5.



Figura 5. Curvas de sobrevida utilizadas no modelo de início tardio



### Probabilidades de transição

#### AME 5q de início precoce

A distribuição de pacientes por estado de saúde segue a linha de base dos estudo ENDEAR (7). Nos treze primeiros meses de análise (período de duração do estudo ENDEAR (7)), as probabilidades de transição entre os estados seguem as observadas no ensaio, de acordo com o mensurado por meio da escala HINE-2.

Já no longo prazo, foi utilizada a escala CHOP INTEND, única escala motora avaliada no estudo CS3A (18), em que houve pacientes que atingiram marcos motores mais avançados. Para fazer uma correlação entre escores desta escala e estados de saúde, foram observadas nos estudos ENDEAR e CS3A a pontuação média de pacientes com atingimento de marcos motores referentes aos estados do modelo (Tabela 3).

Com base em dados não publicados do estudo ENDEAR, estima-se que pacientes em uso de nusinersena tenham aumento de 1,09 ponto na escala CHOP-INTEND por mês, enquanto pacientes no grupo controle têm redução de 1,58 ponto ao mês. A partir destes dados e dos presentes na Tabela 3, é possível calcular as probabilidades de transição de longo prazo entre estados.

Tabela 3. Escores da escala CHOP-INTEND para cada estado de saúde – início precoce

Estado	Escore CHOP-INTEND; Média (DP) – braço nusinersena	Escore CHOP-INTEND; Média (DP) – braço controle	Fonte
Sem atingimento de marcos motores	24.6 (0.93)	20.2 (1.07)	ENDEAR
Marcos motores iniciais	33.0 (0.78)	26.8 (1.43)	ENDEAR
Marcos motores moderados	41.4 (0.90)	37.1 (2.37)	ENDEAR

Senta sem suporte	46.7 (1.43)	48.0	ENDEAR
Levanta sem auxílio	52.7 (0.67)	52.7 (0.67)*	CS3A
Caminha sem auxílio	63.0 (1.00)	63.0 (1.00)*	CS3A

\*Sendo o CS3A um estudo de braço único, assume-se o mesmo valor do braço nusinersena

**Tabela 4. Probabilidades de transição entre estados – doença de início precoce**

	Nusinersena	Controle
Sem atingimento de marcos motores para		
Sem atingimento de marcos motores	100%	100%
Marcos motores iniciais	0%	0%
Marcos motores moderados	0%	0%
Marcos motores iniciais para		
Marcos motores iniciais	52%	29%
Sem atingimento de marcos motores	0%	71%
Marcos motores moderados	48%	0%
Senta sem suporte	0%	0%
Marcos motores moderados para		
Marcos motores moderados	29%	31%
Marcos motores iniciais	0%	69%
Sem atingimento de marcos motores	0%	0%
Senta sem suporte	71%	0%
Senta sem suporte para		
Senta sem suporte	27%	0%
Fica de pé com auxílio	73%	0%
Marcos motores moderados	0%	100%
Fica de pé com auxílio para		
Fica de pé com auxílio	58%	0%
Senta sem suporte	0%	100%
Caminha com auxílio	42%	0%
	0%	0%
Caminha com auxílio para		
Caminha com auxílio	58%	39%
Fica de pé com auxílio	0%	61%
Fica de pé/caminha sem auxílio	42%	0%
	0%	0%
Fica de pé/caminha sem auxílio para		
Fica de pé/caminha sem auxílio	100%	39%
Caminha com auxílio	0%	61%

### **AME 5q de início tardio**

A distribuição de pacientes por estado de saúde segue a linha de base do estudo CHERISH (8).

Nos primeiros quinze meses de análise (período de duração do estudo CHERISH (8)), as probabilidades de transição entre os estados seguem as observadas no ensaio, de acordo com o mensurado por meio da escala HFMSE.

Após este período, as probabilidades foram calculadas com base no escore médio observado em pacientes atingindo determinados marcos motores (Tabela 5) e no aumento ou redução mensal dos escores no braço nusinersena (aumento de 0,26) e no braço controle (redução de 0,07), conforme observado no estudo CHERISH (dados não publicados).

**Tabela 5. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde – início tardio**

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

### **Critérios de abandono de terapia**

Não existem critérios claros para interrupção da terapia com nusinersena, portanto, os critérios para interrupção no modelo são baseados em premissas. No caso da doença de início precoce, assume-se que pacientes abandonam o tratamento quando realizam cirurgia para escoliose ou quando, no período de treze meses, não atingem marcos motores. No caso da doença de início tardio, assume-se interrupção de tratamento quando ocorre cirurgia de escoliose ou não se atinge, no período de quinze meses, marcos além de sentar sem suporte mas não rolar.

Importante ressaltar que estes critérios são apenas premissas utilizadas na ausência de recomendações acerca de critérios para interrupção do tratamento. A escolha sobre manutenção ou não do tratamento varia caso a caso e deve ser discutida entre a equipe de cuidados, liderada por profissional de medicina, e família. A adoção das premissas dessa análise ocorreu apenas para fins de modelagem.

Quando se abandona a terapia, assume-se que o paciente passa a ter resposta igual ao do grupo controle.

**Tabela 6. Probabilidades de transição entre estados – doença de início tardio**

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

### **Necessidade de intervenções clínicas**

Assume-se que 43% dos pacientes com atingimento de marcos motores consistentes com doença de início tardio passam por cirurgia de escoliose (16), no entanto, com base em estudo de Haaker e Fujak (19), assume-se que pacientes em uso de nusinersena que não caminham levam 12 meses para necessitar de cirurgia, enquanto pacientes do grupo controle levam 10 meses. Já para pacientes que caminham, assume-se que levem 15 meses para necessitar da cirurgia.

De acordo com Bladen et al. (16), assume-se que apenas 1% dos pacientes com doença de início tardio necessitem de suporte ventilatório permanente (independentemente do uso ou não de terapia modificadora da doença, devido à inexistência de dados que comparem nusinersena com controle de procedimento simulado para este desfecho). Já para pacientes com início precoce, a estimativa de pacientes é baseada em análise de tempo para evento, realizada a partir de curvas do estudo ENDEAR (7).

Por fim, a proporção de pacientes com doença de início precoce que necessitam de gastrostomia é baseada em dados não publicados do estudo ENDEAR (32% no grupo nusinersena, versus 41% no grupo controle). Já para pacientes com doença de início tardio, também com base no estudo de Bladen et al. (16), assume-se que 14% necessitem de gastrostomia, independentemente do uso ou não de

terapia modificadora da doença, devido à inexistência de dados que comparem nusinersena com controle de procedimento simulado para este desfecho.

### **Custos**

Os custos utilizados no modelo foram:

- Custo de aquisição de nusinersena: R\$ 372.185,41 por dose (preço fábrica com ICMS 18%), com posologia de acordo com a bula brasileira (20);
- Custo de administração ambulatorial: R\$ 183,65, de acordo com custo do procedimento “4.03.09.16-9 punção lombar com manometria para coleta de líquido cefalorraqueano” da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (21).
- Custo de administração hospitalar: R\$ 939,65, assumindo que o custo seria a soma dos custos de punção lombar e diária média hospitalar não crítica, conforme dados da da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (21) e Planisa (consultoria especializada em custos hospitalares) (22), respectivamente.
- Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 129.368,17. Em virtude da ausência de informações para a saúde suplementar, foram utilizados dados do sistema público de saúde, o que pode subestimar os valores: o componente hospitalar do custo foi obtido por meio da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatadas por Tulinius e col. (23) multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela CONITEC em relatório de suporte ventilatório domiciliar (24). Já o componente ambulatorial foi obtido neste mesmo relatório da CONITEC (24). Os valores foram corrigidos para valores de 2019 com base na Variação de Custo Médico-Hospitalar (VCMH) (25). Importante ressaltar que o período de hospitalização relatado por Tulinius se refere apenas a hospitalizações por motivos respiratórios em pacientes com AME 5q de início precoce. O dado foi extrapolado para o modelo de início tardio devido à ausência de informações específicas para esta população.
- Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 67.145,33 (26), encontrado em busca simples na internet, uma vez que este custo não foi encontrado em outras fontes de dados usualmente utilizadas. O valor foi corrigido para valor de 2019 com base na Variação de Custo Médico-Hospitalar (VCMH) (25).
- Custo de gastrostomia: R\$ 622,63. Assumiu-se a média dos custos dos procedimentos “3.10.02.05-6 gastrostomia confecção / fechamento”, “4.02.02.28-3 gastrostomia endoscópica” e “4.08.13.83-5 gastrostomia percutânea orientada por RX ou TC”

conforme Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (21).

Visto que, nos estudos clínicos, não foram observados eventos adversos provavelmente causados pela terapia, estes não são contabilizados nos custos.

### Valores de utilidade

Nesta análise, são levados em conta tanto os dados de qualidade de vida dos pacientes quanto dos cuidadores. Os valores são apresentados na Tabela 7 e na

Tabela 8. Os valores de qualidade de vida dos cuidadores foram obtidos por meio da subtração dos valores de perda de qualidade de vida relatados no estudo de Bastida et al. (27) da qualidade de vida da população geral (28).

Os dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio de um estudo não publicado, encomendado pela Biogen, que consistiu em entrevistas com cinco especialistas e na estimativa de utilidade com base no questionário EQ-5D-Y.

No ciclo em que ocorre a morte de pacientes, é computado um valor de perda de qualidade de vida ao cuidador, decorrente do luto, equivalente a -0,042 (29).

**Tabela 7. Valores de utilidade utilizados no modelo de doença de início precoce**

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Sem atingimento de marcos motores	-0,240	0,484
Marcos motores iniciais	-0,120	0,556
Marcos motores moderados	-0,170	0,628
Senta sem suporte	-0,040	0,700
Fica de pé com auxílio	0,040	0,771
Caminha com auxílio	0,520	0,843
Fica de pé/caminha sem auxílio	0,710	0,915

**Tabela 8. Valores de utilidade utilizados no modelo de doença de início tardio**

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Senta sem suporte mas não rola	0,040	0,484
Senta e rola de forma independente	0,040	0,592
Senta e engatinha	0,100	0,700
Fica de pé/caminha com auxílio	0,390	0,807
Fica de pé sem auxílio	0,720	0,915
Caminha sem auxílio	0,720	0,915

## Resultados

### AME 5q de início precoce

Os custos totais calculados do braço nusinersena após aplicação da taxa de desconto foram de R\$ 6.761.710,76, versus R\$ 302.884,59 no grupo controle. Por outro lado, pacientes no braço nusinersena tiveram 1,79 QALY ao fim dos 25 anos de horizonte temporal versus -0,74 do grupo

controle. Cuidadores de ambos os braços tiveram valores negativos de QALYs (-1,87 no braço nusinersena versus -2,80 no braço controle).

A RCEI calculada foi de R\$ 1.868.541,53/QALY ganho, considerando-se QALYs tanto de pacientes quanto de cuidadores. Computando apenas QALYs de pacientes, a RCEI passa a ser R\$ 2.552.029,02/QALY.

#### **AME 5q de início tardio**

Os custos totais calculados do braço nusinersena após aplicação da taxa de desconto foi de R\$ 10.406.533,00, versus R\$ 63.418,45 no braço controle. Pacientes no braço nusinersena tiveram 5,74 QALY ao fim dos 80 anos de horizonte temporal versus 0,93 do grupo controle. Cuidadores de ambos os braços tiveram QALYs totalizando valores negativos (-7,51 no braço nusinersena versus -12,55 no braço controle).

A RCEI calculada foi de R\$ 1.049.957/QALY ganho. Caso a RCEI não levasse em conta a qualidade de vida dos cuidadores, o resultado seria R\$ 2.151.783/QALY ganho.

#### **Análise de sensibilidade**

Dadas as diversas incertezas dos parâmetros de entrada do modelo, foi necessário fazer uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.

Como resultado, na análise de pacientes com doença em início precoce, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 2.109.232 a R\$ 3.518.808 considerando-se apenas QALYs de pacientes. Já na análise de doença com início tardio, o intervalo de confiança foi de R\$ 1.925.247 a R\$ 2.728.314.

## **Discussão**

Ainda que análises de custo-efetividade não sejam bons critérios de avaliação de tecnologias de saúde para doenças raras (1), foi apresentada uma análise que buscou utilizar os melhores dados disponíveis na literatura e um modelo que melhor representasse a evolução de pacientes em tratamento com nusinersena.

A análise, assim como qualquer ACE (especialmente aquelas para tratamentos de doenças raras), apresenta importantes limitações, decorrentes da inexistência de dados que totalmente se adequem à estrutura do modelo para alimentá-lo de forma totalmente fidedigna. No entanto, parte das incertezas e limitações são contornadas por meio de análise de sensibilidade probabilística.

# ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

## Objetivo

Esta análise tem como objetivo estimar o impacto que a incorporação da nusinersena para tratamento da AME 5q no Sistema de Saúde Suplementar ocasionaria no orçamento das Operadoras de Saúde.

## Horizonte temporal e taxa de desconto

Esta análise utiliza o horizonte temporal de cinco anos e não é adotada taxa de desconto (30).

## População

### Estimativa do número de casos de AME 5q no Brasil

Diante da falta de estudos epidemiológicos no Brasil e considerando as publicações realizadas até o momento sobre a incidência e prevalência da AME 5q no mundo, optou-se por utilizar dados de prevalência observados por meio de análise de dados do Departamento de Informática do SUS (DataSUS), pois entende-se que estes dados são os que refletem a realidade dos pacientes acometidos pela AME 5q que utilizam o SUS. A esse dado foi aplicada a proporção de pacientes que tem plano de saúde em relação à população brasileira total, conforme dados da ANS e IBGE, respectivamente. Assume-se que o número de pacientes que utilizam o SUS é próximo à totalidade de doentes no Brasil, visto que é sabido que, para doenças de baixa prevalência, os pacientes ainda que tenham acesso à saúde suplementar passam em algum momento de sua jornada por especialistas com maior experiência no tratamento de doenças raras, concentrados em geral, em hospitais-escola, majoritariamente relacionados ao SUS (31).

Para o cálculo da prevalência no SUS, foram identificados nas bases do DataSUS entre 2008 e 2017, pacientes com registros dos códigos CID-10 G12.0 e G12.1, referentes à AME 5q de início precoce (subtipo I) e de início tardio (subtipos II e III), respectivamente. Durante o período analisado, foram identificados 2.371 pacientes únicos. No entanto, para a confirmação de AME 5q, existe a necessidade de realização de teste genético, que durante muitos anos tinha seu acesso restrito a um número pequeno de pacientes(32), o que pode levar a registros com o CID-10 de AME 5q cujo diagnóstico foi impreciso e posteriormente alterado diante de um resultado negativo do teste, ou cujo diagnóstico foi feito sem a confirmação genética.

Diante disso, para evitar a superestimativa do número real de pacientes com AME 5q no Sistema de Saúde Suplementar, utilizou-se como premissa um fator de 50% aplicado sobre o número de registros encontrados em 10 anos de análise. Esse fator foi calculado com base na frequência observada resultados positivos nos testes genéticos solicitados através do Programa de Suporte ao Paciente da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»



Biogen, que oferece teste genético para profissionais médicos que o solicitarem. Com isso, o número estimado de pacientes com AME 5q no sistema privado de saúde é de 1.186 pacientes e a prevalência estimada é de 269 pacientes.

Para a incidência, optou-se por usar o estudo de Prior e cols. (33), o mais recente disponível, que utiliza metodologias baseadas em genética da população de afetados e portadores de AME 5q para estimar a incidência da doença. Esta incidência (9,97 casos para cada 100.000 nascidos vivos) foi aplicada à estimativa de nascidos vivos no Brasil para o período da análise como demonstra a

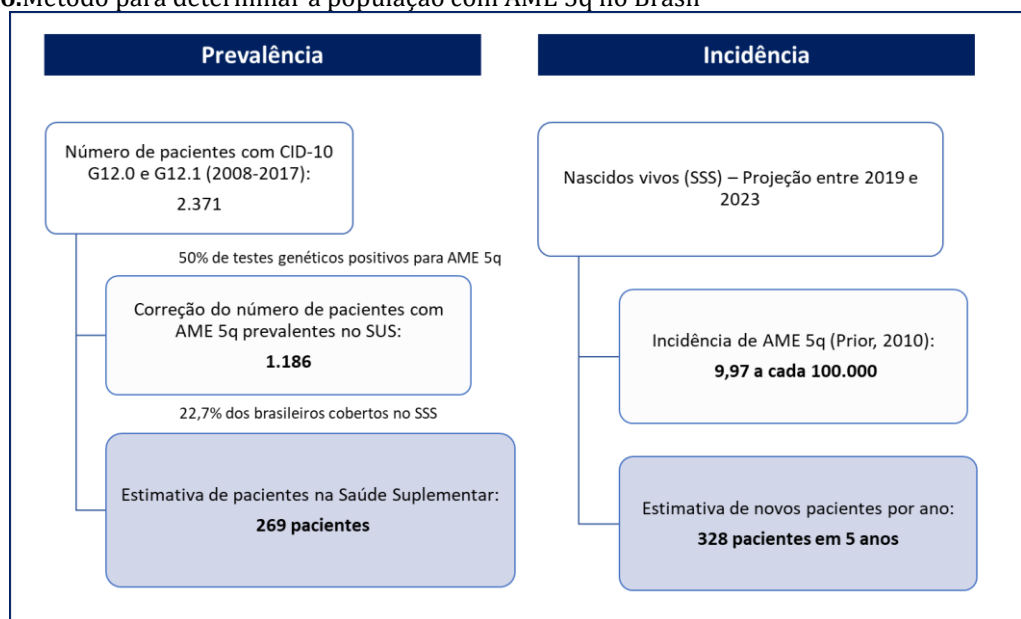
Tabela 9.

**Tabela 9.** Estimativa do número de novos pacientes com AME 5q no Sistema de Saúde Suplementar.

<b>Ano</b>	<b>Nascidos vivos</b>	<b>Nascidos vivos (SSS)</b>	<b>Novos pacientes</b>
2021	2.901.205	658.737	66
2022	2.898.722	658.173	66
2023	2.896.239	657.609	66
2024	2.893.756	657.045	66
2025	2.891.273	656.481	65

O método utilizado para se determinar essa população está esquematizado na Figura 6.

**Figura 6.** Método para determinar a população com AME 5q no Brasil



### Percentual de pacientes recebendo nusinersena

Assume-se que quando há a introdução de um novo tratamento eficaz e disponível pelo Sistema de Saúde Suplementar, o conhecimento sobre a doença deve elevar o número de pacientes diagnosticados progressivamente até se chegar a taxas próximas às de incidência relatadas em literatura, assim como há elevação do número de tratados até se chegar na prevalência observada em dados de vida real.

Para calcular esse efeito sobre o número de novos pacientes sendo diagnosticados adequadamente e, conseqüentemente, elegíveis ao tratamento no Brasil, utilizaram-se taxas progressivas de penetração do tratamento com nusinersena ao longo dos anos. Como estes dados são premissas e não são baseados em literatura, optou-se por adotar três cenários diferentes para endereçar as incertezas deste modelo. A definição de penetração do tratamento foi feita tanto para pacientes incidentes quanto para pacientes prevalentes. Para pacientes incidentes, considerou-se uma penetração mais rápida nos primeiros anos, atingindo até 95% de penetração. Uma curva 10% mais lenta de penetração foi assumida para pacientes prevalentes, uma vez que pode haver uma resistência por parte do profissional de medicina ou de pacientes e familiares em iniciar o tratamento, por fatores como progressão avançada da doença ou forma de administração. Atualmente, estima-se que aproximadamente 31% dos pacientes prevalentes estejam em tratamento com nusinersena, ainda que em um cenário sem acesso, de acordo com dados não publicados da empresa. As curvas estimadas estão expressas na Tabela 10 e na Tabela 11.

**Tabela 10.** Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes incidentes

<b>Taxa de tratamento - Incidência</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
<b>Cenário 1</b>	35%	40%	50%	65%	75%
<b>Cenário 2</b>	40%	45%	55%	70%	85%
<b>Cenário 3</b>	45%	50%	65%	80%	95%

**Tabela 11.** Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes prevalentes

<b>Taxa de tratamento - Prevalência</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
<b>Cenário 1</b>	35%	40%	50%	65%	75%
<b>Cenário 2</b>	40%	45%	55%	70%	85%
<b>Cenário 3</b>	45%	50%	65%	80%	95%

Utilizando-se os dados de prevalência e incidência e aplicando as taxas de penetração acima definidas, estimou-se o número de pacientes novos e em tratamento a cada ano do horizonte temporal analisado.

**Tabela 12.** Análise de sensibilidade considerando três cenários de número estimado de novos pacientes em tratamento com nusinersena por ano

<b>Novos pacientes por ano</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
<b>Cenário 1</b>	33	40	60	83	76
<b>Cenário 2</b>	50	43	63	86	96
<b>Cenário 3</b>	67	46	83	93	103

**Tabela 13.** Análise de sensibilidade considerando três cenários de número estimado de pacientes em manutenção de tratamento com nusinersena por ano

<b>Pacientes em manutenção por ano</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
<b>Cenário 1</b>	80	107	140	189	259
<b>Cenário 2</b>	80	123	158	210	281
<b>Cenário 3</b>	80	139	176	246	322

### Taxa de descontinuação

Considerando um cenário em que a única opção terapêutica para AME 5q é nusinersena e devido à falta de dados robustos sobre as taxas de descontinuação de pacientes em terapia, optou-se por considerar, de maneira conservadora, uma taxa anual de 5% de descontinuação do medicamento, número observado em outros países em que há acesso da população ao tratamento (dado não publicado).

### Custos assumidos

Assume-se, para fins de simplificação da análise, que a incorporação da nusinersena não alteraria a prática clínica atual com relação aos cuidados e terapias de suporte já detalhas no capítulo de Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

[Sinais, Sintomas e Manejo Clínico](#) da seção clínica. Assume-se que tais terapias de suporte e cuidados continuarão fazendo parte do manejo dos pacientes com AME 5q afim de potencializar os resultados de nusinersena. Portanto, somente o valor do medicamento, a posologia deste e o número de pacientes tratados foi considerado no AIO.

Pode-se afirmar que esta metodologia tem potencial de superestimar o impacto orçamentário, visto que há evidência de que nusinersena é capaz de reduzir a frequência e duração de hospitalizações (23).

### Custo por dose

Para este modelo propõe-se o preço de R\$372.185,41 (preço fábrica com ICMS 18%) por ampola.

### Doses por ano

Para os novos pacientes entrando em tratamento no modelo, considerou-se uma distribuição homogênea de novos pacientes por mês, de maneira a calcular de maneira mais acurada o número de doses que cada um destes pacientes consumiria por ano (Tabela 14).

Para os pacientes considerados em manutenção, assumiu-se utilização de 3 doses de nusinersena por ano de tratamento.

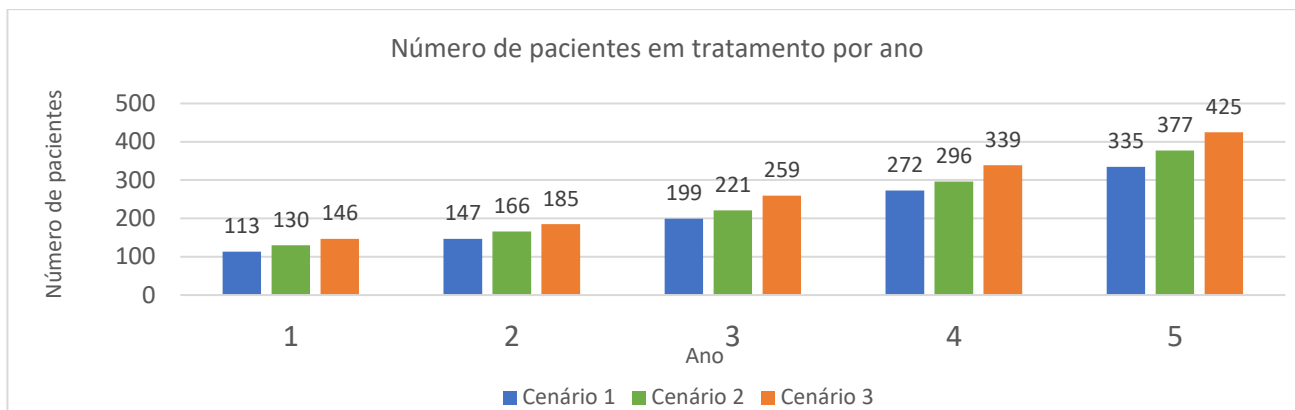
**Tabela 14.** Cálculo de doses por ano por mês de início de tratamento

Cálculo de doses por ano por mês de tratamento							
Mês de início	Dia de aplicação						Doses por ano
1	1	14	28	63	183	303	6
2	31	44	58	93	213	333	6
3	61	74	88	123	243	363	5
4	91	104	118	153	273	393	5
5	121	134	148	183	303	423	5
6	151	164	178	213	333	453	5
7	181	194	208	243	363	483	4
8	211	224	238	273	393	513	4
9	241	254	268	303	423	543	4
10	271	284	298	333	453	573	4
11	301	314	328	363	483	603	3
12	331	344	358	393	513	633	3

## Resultados

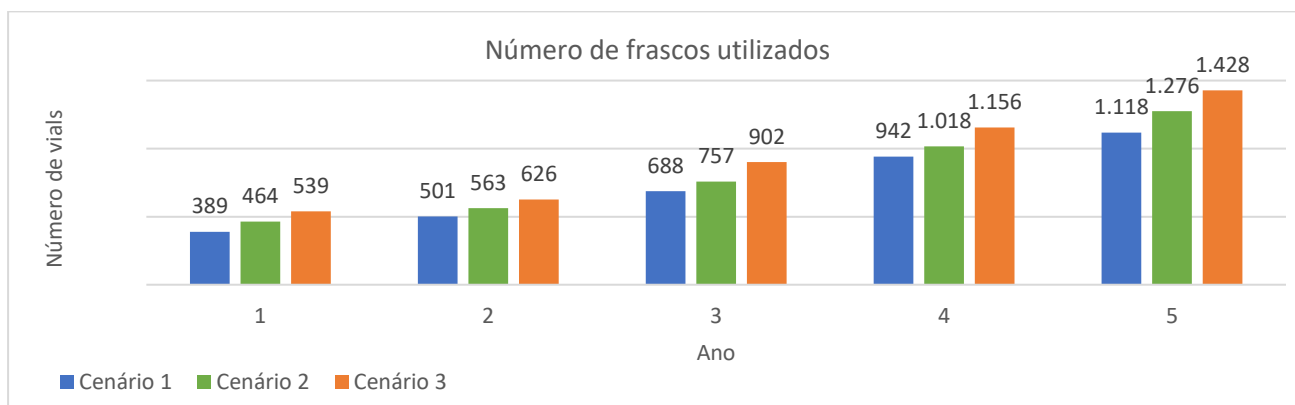
Baseado no delineamento do estudo proposto, obtivemos os resultados que serão descritos nesta seção. Na Figura 7 estão descritas as estimativas de pacientes a cada ano de incorporação nos três cenários de taxa de tratamento conforme já exposto.

**Figura 7.** Número de pacientes em tratamento com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.



Considerando a posologia de nusinersena e a divisão dos novos pacientes entre os meses do ano, além de considerar 3 doses ao ano para os pacientes em manutenção, estimou-se o número de frascos consumidos a cada ano nos três cenários de penetração de tratamento.

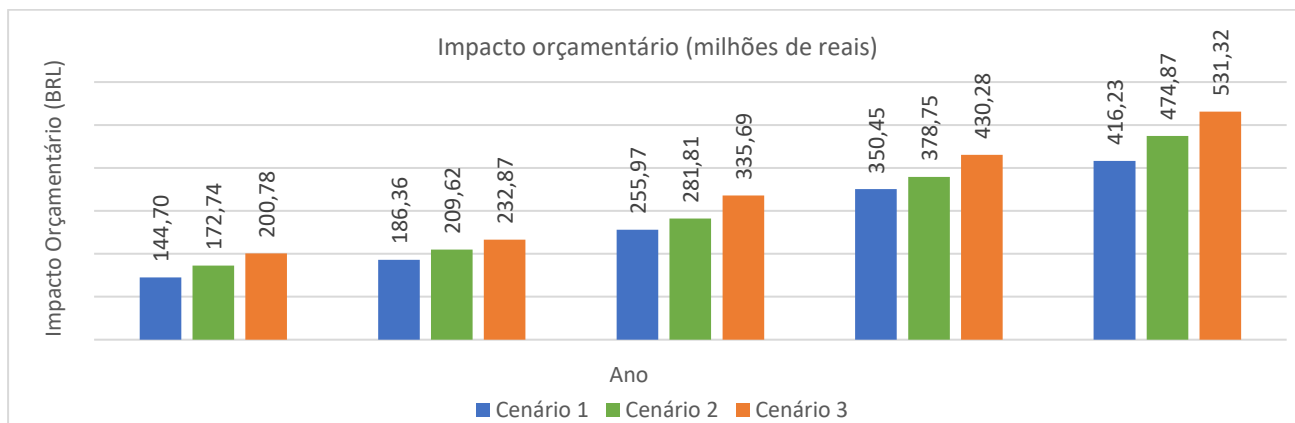
**Figura 8.** Número de frascos utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.



## Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena

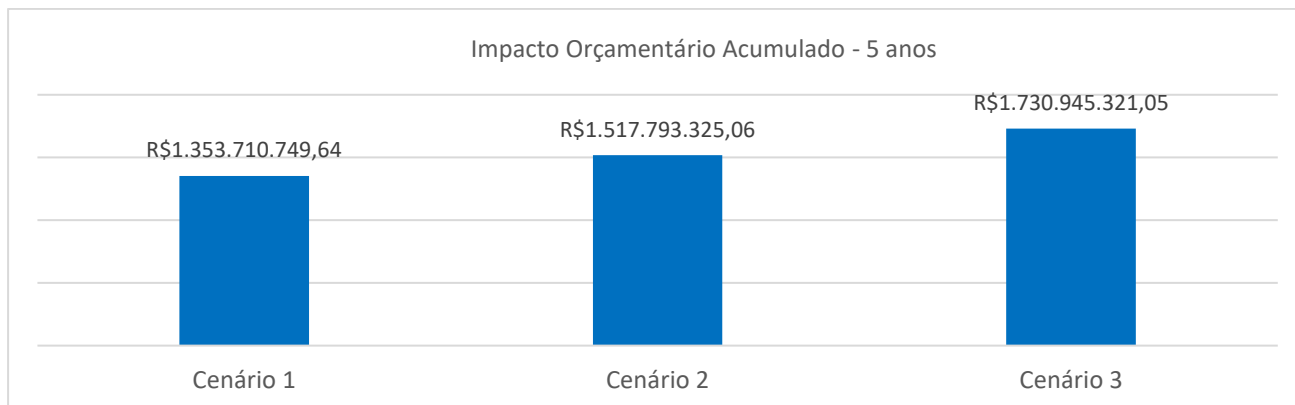
De acordo com os resultados observados na seção anterior e considerando o preço por ampola proposto para o modelo, observa-se o impacto orçamentário da incorporação de nusinersena para pacientes de AME 5q.

**Figura 9.** Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena para AME 5q em 5 anos



Ao olhar para o horizonte de 5 anos, observa-se um impacto orçamentário acumulado que varia de 1,3 a 1,6 bilhões de reais entre os cenários 1 e 3, respectivamente (Figura 10).

**Figura 10.** Impacto orçamentário acumulado em 5 anos de incorporação de nusinersena



Para cerca de 99,7% das operadoras de saúde, o impacto estimado é de inferior a 1% de suas despesas assistenciais, de acordo com dados divulgados pela ANS. Observa-se que, para operadoras com despesas assistenciais per capita superiores a R\$ 1.500, que representam cerca de 65% do total de operadoras de saúde suplementar, o impacto da adoção de nusinersena é inferior a 0,5% de suas despesas atuais (Figura 11).

**Figura 11. Impacto da incorporação de nusinersena com proporção das despesas assistenciais das operadoras de saúde**

		Despesas per capita				
		Até R\$ 1.500	Até R\$ 2.000	Até R\$ 2.500	Até R\$ 3.000	A partir de R\$ 3.000
Número de beneficiários	Até 50 mil	Proporção das operadoras: 29,4% Cenário 1: 0,5% Cenário 2: 0,6% Cenário 3: 0,7%	Proporção das operadoras: 19,1% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 9,4% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 5,9% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 12,6% Cenário 1: 0,1% Cenário 2: 0,1% Cenário 3: 0,1%
	Até 100 mil	Proporção das operadoras: 4,8% Cenário 1: 0,4% Cenário 2: 0,5% Cenário 3: 0,6%	Proporção das operadoras: 3,2% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 2,5% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 0,8% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 1,7% Cenário 1: 0,1% Cenário 2: 0,1% Cenário 3: 0,1%
	Até 150 mil	Proporção das operadoras: 0,8% Cenário 1: 0,5% Cenário 2: 0,6% Cenário 3: 0,7%	Proporção das operadoras: 0,6% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 0,8% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 0,3% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,2%	Proporção das operadoras: 0,2% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,2%
	Até 200 mil	Proporção das operadoras: 0,5% Cenário 1: 0,5% Cenário 2: 0,6% Cenário 3: 0,7%	Proporção das operadoras: 0,5% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 0,8% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 0,3% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,2%	Proporção das operadoras: 0,5% Cenário 1: 0,1% Cenário 2: 0,1% Cenário 3: 0,2%
	Até 250 mil	Proporção das operadoras: 0,3% Cenário 1: 0,9% Cenário 2: 1,0% Cenário 3: 1,2%	Proporção das operadoras: 0,2% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,4% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 0,0%	Proporção das operadoras: 0,3% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 0,3% Cenário 1: 0,1% Cenário 2: 0,1% Cenário 3: 0,2%
	A partir de 250 mil	Proporção das operadoras: 1,2% Cenário 1: 0,4% Cenário 2: 0,5% Cenário 3: 0,6%	Proporção das operadoras: 0,5% Cenário 1: 0,3% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,4%	Proporção das operadoras: 0,5% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,3% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 0,6% Cenário 1: 0,2% Cenário 2: 0,2% Cenário 3: 0,3%	Proporção das operadoras: 1,7% Cenário 1: 0,1% Cenário 2: 0,1% Cenário 3: 0,2%

## Limitações deste estudo

Deve-se ressaltar que esta AIO possui limitações, principalmente devido à raridade da doença e à falta de dados robustos da epidemiologia sobretudo para o cenário brasileiro. Entende-se que devido à raridade da doença, possa haver falta de conhecimento dos profissionais de medicina em relação à AME 5q, o que ocasionaria potenciais erros no diagnóstico e, consequentemente classificação errônea em outros CID-10 que não G12.0 e G12.1.

Não é possível verificar se todos os pacientes classificados na CID-10 possuem confirmação de AME 5q por teste genético.

De maneira a buscar uma maior aproximação da realidade brasileira, assumiram-se curvas de crescimento com taxas progressivas ano-a-ano até que a doença deixe o provável estado de subapontamentos observado nas bases de dados até chegar nas taxas de incidência mais próximas do relatado na literatura. As taxas de penetração do tratamento apresentadas no AIO são projeções estatísticas e não baseados em fontes acadêmicas. Acredita-se que a discussão acerca dos sinais e sintomas da doença, necessidade de confirmação do diagnóstico por meio de testes genéticos e disponibilidade de um novo tratamento efetivo para a AME 5q, poderiam aumentar a conscientização da doença entre a comunidade médica, podendo ainda aumentar o número de casos diagnosticados.

Neste modelo considera-se uma taxa de 5% de descontinuação do tratamento ao ano, sem distinção de mortalidade ou outras razões, número empírico e observado em outros países do mundo em que há acesso ao tratamento com nusinersena.

Ainda assim, pode-se considerar que os resultados obtidos na AIO e sua análise de sensibilidade são suficientemente críveis, uma vez que se baseiam nas melhores evidências disponíveis para descrever a AME 5q no Brasil.

## Incorporação por outras agências

Até o momento, 28 países oferecem acesso amplo à terapia com nusinersena. Entre estes, 13 oferecem acesso a uma população mais abrangente que os estudos clínicos e 15 países garantem acesso amplo e irrestrito para todos os subtipos de AME 5q, sem quaisquer limitações (Tabela 15).

**Tabela 15. Países com acesso amplo à terapia com nusinersena**

Tipo de Acesso	País
Acesso amplo e irrestrito	Alemanha
	Áustria
	Bélgica
	Coreia do Sul
	Escócia
	Espanha
	França
	Hong Kong
	Israel
	Itália
	Japão
	Luxemburgo
	Polônia
	Portugal
	Romênia
Acesso para populações além dos critérios de estudos clínicos	Austrália
	Croácia
	Eslováquia
	Eslovênia
	Estados Unidos
	Finlândia
	Grécia
	Hungria
	Islândia
	Noruega
	República Tcheca
	Suécia
	Suíça



## Critérios utilizados em outras agências para a incorporação de medicamentos para doenças raras

Muitas agências internacionais de ATS têm elaborado estruturas que contemplam outras abordagens além da tradicional análise de custo-efetividade para a tomada de decisão de reembolso para medicamentos órfãos (Tabela 31)(1).

**Tabela 31. Abordagens formalizadas para avaliação e consideração de evidências clínicas e econômicas por agências de ATS selecionadas em todo o mundo**

País	Limiar de custo-efetividade	Fatores contextuais	Outras considerações
<b>Inglaterra/País de Gales</b>	€100.000/QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente/cuidador/impacto familiar</li> <li>• Benefícios que não sejam saúde/sociais</li> <li>• Impacto na prestação de cuidados/treinamento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite a “ponderação” do QALY quando o ganho do QALY excede 10 anos</li> </ul>
<b>Suécia</b>	Nenhum declarado (€ 35.000 a € 100.000/QALY em experiência recente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Princípio da dignidade humana</li> <li>• Princípio da solidariedade das necessidades</li> <li>• Princípio de custo-efetividade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maior grau de incerteza clínica aceito</li> </ul>
<b>Países Baixos</b>	Nenhum declarado (€ 80.000/QALY em discussão)	Nenhum declarado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necessidade médica</li> <li>• Eficácia clínica</li> <li>• Carga de doença</li> <li>• Viabilidade (impacto orçamentário)</li> </ul>
<b>Canadá (Ontário)</b>	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plausibilidade dos efeitos do tratamento</li> <li>• Viabilidade de estudo randomizado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modelagem clínica de longo prazo</li> <li>• Avaliação do impacto orçamentário</li> <li>• “Regras de parada” clínica</li> </ul>
<b>França</b>	Nenhum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risco de vida</li> <li>• Sem alternativas de tratamento</li> </ul>	Nenhum declarado
<b>Alemanha</b>	Nenhum	Nenhum declarado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Níveis mais baixos de significância estatística</li> <li>• Endpoints substitutos aceitáveis</li> </ul>

CE: Custo-efetividade; BI: Impacto orçamentário; QALY: Ano de vida ajustado pela qualidade

Inclusive no Brasil, em 2018, diversos medicamentos para doenças raras foram incorporados ao SUS (34–38), o que demonstra a propensão da CONITEC a disponibilizar medicamentos para populações com alta necessidade médica não atendida, que muitas vezes precisam recorrer a métodos que trazem desgaste aos pacientes e prejuízos ao sistema, como o apelo a ações judiciais.

Também para estas incorporações, critérios além dos tradicionalmente aplicados foram utilizados, conforme trechos abaixo:

- “A recomendação a favor da inclusão sustenta-se, também, pela **ausência de alternativa de tratamento.**”(37)
- “Em relação à **preferência da sociedade, ela é a favor da incorporação** desse tratamento ao SUS (muito clara na reunião de escopo realizada para a elaboração de PCDT), também pela **ausência de alternativa de tratamento.**”(38)
- “...foi levantada uma discussão acerca da **necessidade de se estabelecer critérios específicos para a avaliação de incorporação de medicamentos para doenças raras no SUS.** Nesse contexto, considerando que a HPN foi avaliada como uma doença rara, o plenário **decidiu pela recomendação da incorporação do medicamento.**”(34)
- “...considerando que as evidências científicas em relação às **doenças raras devem ser analisadas de modo diferente** quando comparadas às doenças de alta prevalência.”(35,36)
- “Ainda, diante desta **falta de dados sobre a eficácia,** verificou-se a necessidade de **acompanhamento destes pacientes** para que os resultados do tratamento sejam monitorados e documentados.”(35,36)

São explicitadas as seguintes motivações para a incorporação destes medicamentos: alta necessidade não atendida, disposição da sociedade a arcar com os custos dos tratamentos para doenças raras, reconhecimento da impossibilidade de se ter dados clínicos de altíssima qualidade para todos os perfis possíveis de pacientes e necessidade de se observar a longo prazo o comportamento de diferentes populações com o tratamento.

## Referências

- 1 Ollendorf, D.A.; Chapman, R.; et al. Assessing the Effectiveness and Value of Drugs for Rare Conditions. 2017.
- 2 Hyry, H.I.; Roos, J.C.P.; et al. Orphan drugs: Expensive yet necessary. **Qjm**, v. 108, n. 4, p. 269–272, 2015.
- 3 Prosser, L.A. Comparative Effectiveness and Child Health. **PharmacoEconomics**, v. 30, n. 8, p. 637–645, 2012.
- 4 Pettitt, D.A.; Raza, S.; et al. The Limitations of QALY: A Literature Review. **Journal of Stem Cell Research & Therapy**, v. 06, n. 04, 2016.
- 5 Picavet, E.; Cassiman, D.; et al. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: what (else) matters? **Orphanet journal of rare diseases**, v. 9, p. 139, 2014.
- 6 Zelei, T.; Molnár, M.J.; et al. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 72, 2016.
- 7 Finkel, R.S.; Mercuri, E.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, p. 1723–1732, 2017.
- 8 Mercuri, E.; Darras, B.T.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 7, p. 625–635, 2018.
- 9 Ministério da Saúde **Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica**. Brasília - DF: 2014.
- 10 Zuluaga-Sanchez, S.; Teynor, M.; et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. **PharmacoEconomics**, 2019.
- 11 Romeo, D.M.M.; Cioni, M.; et al. Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 12, n. 1, p. 24–31, 2008.
- 12 Glanzman, A.M.; O'Hagen, J.M.; et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. **Journal of Child Neurology**, v. 26, n. 12, p. 1499–1507, 2011.
- 13 Group, W. multicentre growth reference study; Onis, M. De WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 95, n. SUPPL. 450, p. 86–95, 2006.
- 14 Gregoret, A.C.; Ottonello, G.; et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. 1509–1514, 2013.

15 Bach, J.R. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. **Paediatric respiratory reviews**, v. 9, n. 1, p. 45–46, 2008.

16 Bladen, C.L.; Thompson, R.; et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 1, p. 152–163, 2014.

17 Zerres, K.; Rudnik-Schöneborn, S.; et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 146, n. 1, p. 67–72, 1997.

18 Finkel, R.S.R.; Chiriboga, C.A.C.; et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **Annals of Neurology**, v. 388, n. 16, p. 3017–3026, 2016.

19 Haaker, G.; Fujak, A. Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective. **Application of Clinical Genetics**, v. 6, p. 113–120, 2013.

ANVISA (2017). SPINRAZA™ (nusinersena) - Bula aprovada pela ANVISA.

Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 2018.

Philips Connect Day. Gestão de custos hospitalares: quanto deveria custar? 2018.

23 Tulinius, M.; Bruno, C.; et al. [POSTER] Nusinersen Decreases the Incidence and Length of Hospitalisations in Infants With Spinal Muscular Atrophy: Results From the ENDEAR Study. **SMA Europe's International Scientific Congress on SMA**, v. 377, n. 18, p. 2018, 2018.

24 CONITEC Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. 2018.

Instituto de Estudos de Saúde Suplementar (IESS). Histórico de VCMH. 2018.

G1. Jovem se recupera após cirurgia para corrigir escoliose. 2015.

27 López-Bastida, J.; Peña-Longobardo, L.M.; et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 12, n. 1, p. 141, 2017.

28 Ara, R.; Brazier, J.E. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. **Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research**, v. 13, n. 5, p. 509–518, 2010.

29 Song, J.; Floyd, F.J.; et al. Long-term Effects of Child Death on Parents' Health Related Quality of Life: A Dyadic Analysis. **Family relations**, v. 59, n. 3, p. 269–282, 2010.

30 Ministério da Saúde **Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. 2014.

Melo, D.G., Germano, C.M.R., Porciúncula, C.G.G., Paiva, I.S. de, Neri, J.I. da C.F., Avó, L.R. da S. de, Demarzo, M.M.P., & Galera, M.F. (2017). Qualificação e provimento de médicos no contexto da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS). *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*, 21, 1205–1216.

32 De, A.P.; Ramos, V.G.; et al. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular esphinal. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 145–149, 2005.

33 Prior, T.W.; Snyder, P.J.; et al. Newborn and Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy. p. 1608–1616, 2010.

34 CONITEC Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. v. 403, p. 108, 2018.

35 CONITEC Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI. v. 412, p. 38, 2018.

36 CONITEC Alfaelosulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). v. 411, p. 35, 2018.

37 Ministério da Saúde **Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I**. 2017.

38 Ministério da Saúde **Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II**. 2017.