

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 II e IIIa

Brasília - DF

2021

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

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.

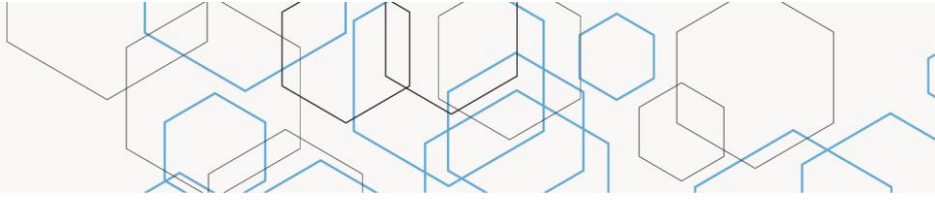
Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, 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



Conitec



TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...18	18
Tabela 2. Perfil de evidências sobre o tratamento com risdiplam em pacientes com atrofia muscular espinhal tipo II e III a partir do sistema GRADE.....28	28
Tabela 3. Distribuição dos pacientes nos estados do modelo.32	32
Tabela 4. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo <i>multiestado</i> para obtenção de probabilidades de transição no braço "risdiplam".33	33
Tabela 5. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo <i>multiestado</i> (IC de 95%).34	34
Tabela 6. Resultados do grupo focal de especialistas sobre probabilidades de sobrevivência35	35
Tabela 7. Ajuste estatístico da curva de sobrevida35	35
Tabela 8. Riscos relativos calculados entre nusinersena e risdiplam.....36	36
Tabela 9. Valores de utilidade utilizados no modelo36	36
Tabela 10. Custos mensais dos estados de transição do modelo37	37
Tabela 11. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal.....38	38
Tabela 12. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.....39	39
Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida.....40	40
Tabela 14. Resultados da avaliação econômica excluindo dominância estendida41	41
Tabela 15. Resultado da avaliação econômica considerando o preço sem desoneração de impostos.....43	43
Tabela 16. Estimativa da prevalência prévia para AME.45	45
Tabela 17. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência prévia de casos de AME tipo II no Brasil46	46
Tabela 18. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência prévia de casos de AME tipo III no Brasil46	46
Tabela 19. Cenários de market share para AME tipo II utilizados no modelo.47	47
Tabela 20. Cenários de market share para AME tipo III utilizados no modelo48	48
Tabela 21. Custo e distribuição dos pacientes ao longo dos estados do modelo50	50
Tabela 22. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo II.....51	51
Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo III.....51	51
Tabela 24. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo II.52	52
Tabela 25. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo III.52	52



QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q	13
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	17
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	19
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipos II e III.	54

FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME).	13
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q..	14
Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2.....	23
Figura 4. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 meses de tratamento.....	25
Figura 5. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 e 24 meses de tratamento.....	25
Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH.....	26
Figura 7. Esquema de estados de transição do modelo de Markov.	32
Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas.....	34
Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes <i>estatísticos</i>	35
Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam	41
Figura 11. Diagrama de Tornado	42
Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística	43
Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar <i>desoneração</i> de impostos.....	44

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	8
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	9
4.	INTRODUÇÃO.....	12
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	12
	4.2 Tratamento recomendado	14
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	16
	5.1 Preço proposto para incorporação.....	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	18
	6.2 Caracterização da evidência clínica	20
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia.....	24
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
	6.3 Certeza geral da evidências (GRADE)	27
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia.....	29
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	30
	7.1 Avaliação econômica	30
	7.2 Impacto orçamentário.....	44
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	53
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	56
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	58
13.	REFERÊNCIAS	59
14.	APÊNDICES	62

1. APRESENTAÇÃO

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

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Risdiplam (Evrysdi®)

Indicação: Tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II e IIIa

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Introdução: A atrofia muscular espinhal (AME) é uma desordem genética caracterizada pela degeneração de neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, o que resulta em fraqueza muscular progressiva e atrofia. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações nas cópias do gene SMN1 localizado no cromossomo 5 (forma 5q). O gene SMN1 produz 100% da proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, *survival motor neuron* – SMN). Na ocasião de produções menores da proteína SMN regular, devido a mutações no gene SMN1, observa-se a degeneração e morte dos neurônios motores, o que resulta em atrofia muscular progressiva e afeta a expectativa e qualidade de vida dos indivíduos acometidos. A AME tipo I, forma mais grave da doença, corresponde a aproximadamente 58% dos casos de AME 5q incidentes e sua manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade. Em relação ao tipo II e III, seu início é tardio, na infância. Nesses subtipos, o alcance de marcos motores é bem distinto, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente. A AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos 3a (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e 3b (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida). O principal alvo das terapias direcionadas ao tratamento da AME é aumentar a presença da proteína SMN regular, seja por expressão exógena do SMN1 ou pela regulação positiva da produção por meio do gene SMN2 (cópia quase idêntica ao SMN1). Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal ainda restringe seu escopo ao tipo I. Todavia, em junho de 2021, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 26/2021, tornou-se pública a decisão de incorporar o medicamento nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico específico do Ministério da Saúde. A mesma Portaria tornou pública a decisão de não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O referido PCDT específico encontra-se, portanto, em fase de atualização para contemplar as novas recomendações de tratamento da AME tipo II.

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

Evidências clínicas: As evidências disponíveis de efetividade do risdiplam no tratamento de AME tipo II e III são provenientes do estudo clínico SUNFISH, multicêntrico, randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, com pacientes com AME Tipo II ou III e idade de 2 a 25 anos. O estudo foi organizado em duas Partes. A Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica em diferentes regimes de dose de risdiplam (estudo clínico de fase II). Neste primeiro momento, o estudo incluiu de forma sequencial 51 indivíduos, sendo que 73% tinham o diagnóstico de AME tipo II e 27% com AME tipo III. A Parte 2 do estudo (em andamento) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da dose selecionada da Parte 1 de risdiplam em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante. Neste segundo momento, o estudo incluiu 180 indivíduos, 71,1% com AME tipo II e 28,9% com AME Tipo III, tendo como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Ao final de 12 meses, 56% dos pacientes da Parte 1 do estudo SUNFISH atingiram uma mudança de pelo menos 3 pontos na pontuação total MFM-32, e ao final de 24 meses 54% dos participantes obtiveram essa mudança mínima. Na Parte 2, após 12 meses de acompanhamento, 38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59) no grupo placebo: um Risco Relativo (RR) de 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174; p-valor = 0,05503) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174). A comparação indireta com nusinersena no desfecho de resposta com a escala RULM (mudança ≥ 2 pontos) obteve uma estimativa de OR: 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25) por meio de meta-análise bayesiana. Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento. Os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no desfecho crítico de efetividade e moderada no desfecho crítico de segurança, sendo as principais limitações a incerteza quanto ao tamanho de efeito, precisão e evidência indireta.

Avaliação econômica: Foi construído modelo de Markov com 6 estados de transição baseado nos marcos motores da doença. Dados de efetividade foram extraídos de uma metanálise em rede que comparou o nusinersena com o risdiplam. O comprador de base da análise foi o cuidado de suporte. A perspectiva adotada foi do SUS com horizonte temporal da vida toda do paciente. O nusinersena sofreu dominância estendida e foi excluído da análise onde o risdiplam obteve uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 75.938.549,34/QALY. Ao desconsiderar a desoneração de impostos o nusinersena não é dominado e o risdiplam fica com uma RCEI de R\$172.606.460,67/QALY. A análise de sensibilidade probabilística apresentou um resultado incoerente com a determinística onde o nusinersena tem efeito pior que o tratamento de suporte. Não foi possível refazer essa análise

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi realizada separadamente para os subtipos II e III, onde nesse último foi feito um recorte populacional e apenas foram considerados pacientes com AME do subtipo IIIa. O modelo levou em consideração a incidência, a prevalência prévia e a prevalência nova formada pelos casos incidentes do ano anterior. O *market share* para o AME tipo II considerou que ao final de 5 anos, 45% dos pacientes estariam usando nusinersena, 45% risdiplam e 10% estariam fazendo tratamento suporte. Para AME tipo IIIa apenas risdiplam e tratamento suporte foram considerados e ao final de 5 anos 90% estariam fazendo risdiplam e 10% tratamento de suporte. O impacto orçamentário total para os dois tipos de AME somados foi de R\$509.090.285,15 ao final de 5 anos. Ao ignorar a desoneração de impostos, o impacto somado vai para R\$ 926.688.841,65 ao final de 5 anos.

Experiências internacionais: O NICE (Reino Unido) emitiu parecer não recomendando devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e aos benefícios de longo prazo que são incertos. No SMC (Escócia), CADTH (Canadá), INFARMED (Portugal) e no PHARMAC (Nova Zelândia) o medicamento ainda está em análise. No PBS (Austrália) o medicamento está disponível segundo alguns critérios específicos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipos II e III. Onasemnogene abeparvovec é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de indivíduos com AME tipo II e III. Reldesemtiv é um ativador de troponina I e T do músculo esquelético. Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME tipo II, III e IV em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, sendo administrado como suspensão oral duas vezes ao dia. Apitegromab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo imunoglobulina G4 (IgG4) que inibe a ativação do precursor de miostatina latente. Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME de início tardia (tipo II e III) em indivíduos com idade entre 2 e 21 anos, sendo administrado no ensaio clínico por via intravenosa a cada quatro semanas. Pyridostigmine inibe a degradação enzimática natural da acetilcolina, aumentando sua disponibilidade biológica na junção neuromuscular. Está em fase 2 de desenvolvimento para tratamento de indivíduos (idade igual ou superior a 12 anos) com AME tipos II, III e IV, sendo administrado quatro vezes ao dia por via oral.

Considerações finais: O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo II e III possui evidências de efetividade favoráveis, porém incertas em relação ao tamanho de efeito e precisão no desfecho crítico de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala diferença na escala MFM-32. A ausência de uma comparação direta com o tratamento disponível no SUS (nusinersena) e a imprecisão relacionada à amplitude dos intervalos de confiança são as principais limitações da evidência disponível. Os resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentam uma RCEI para o risdiplam de R\$ 75.938.549,34/QALY onde o nusinersena sofre dominância estendida e é excluído do ranking final de custo-efetividade incremental. A análise de sensibilidade probabilística possui problemas apresentando resultados incoerentes onde o tratamento de suporte seria mais efetivo que o nusinersena. O impacto orçamentário somado as duas indicações seriam de R\$509.090.285,15 ao final de 5 anos. O valor é elevado considerando o pequeno número de pacientes tratados.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 42/2021 foi aberta de 23/06/2021 a 07/07/2021 e oito pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente para fazer o relato da experiência foi feita a partir de definição consensual por parte do grupo de inscritos. No relato, a participante descreveu a sua experiência com os medicamentos risdiplam e nusinersena. Em que pese o fato de ter percebido efeitos benéficos no uso de ambos, a representante coloca que o risdiplam traz contribuições importantes para a autonomia e qualidade de vida, já que é administrado por via oral. No caso dela, que foi submetida a uma cirurgia para escoliose, isso foi especialmente



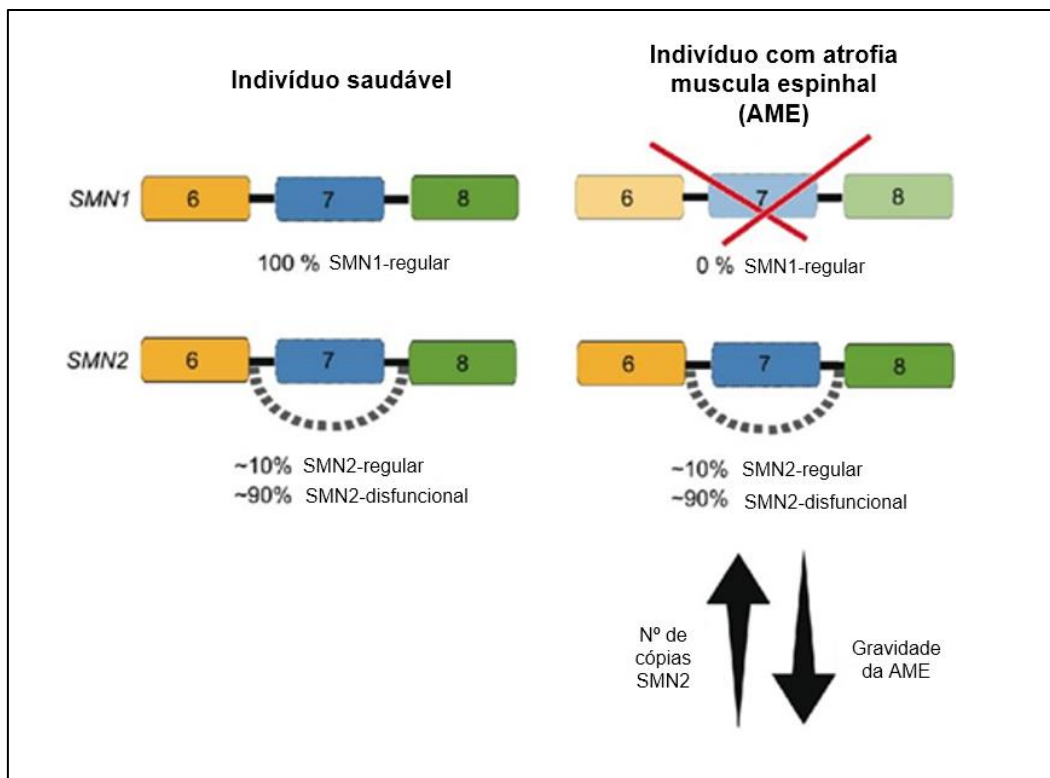
importante, já que as aplicações de nusinersena eram mais dolorosas e difíceis de realizar e ela utiliza o risdiplam de forma praticamente autônoma.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Plenário da Conitec presentes em sua 102ª reunião ordinária, no dia 06 de outubro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento da AME tipos II e IIIa. O Plenário considerou que apesar das evidências científicas analisadas serem de boa qualidade, há uma grande incerteza quanto a magnitude e precisão do efeito nos desfechos considerados críticos. O impacto orçamentário mostrando um alto valor ao final de cinco anos, também foi concludente para a recomendação. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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



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

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

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

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

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

Fonte: Brasil, 2020 [2]

Da mesma forma, as manifestações clínicas da AME também depende do tipo da doença, incluindo fraqueza em membros inferiores e superiores, distúrbios de movimento (exemplo: dificuldade para se sentar, engatinhar ou andar), contração muscular ou tremores, problemas ósseos e articulares (exemplo: escoliose), problemas de deglutição e dificuldades respiratórias [1,2,4]. Indivíduos acometidos com o tipo I apresentam os sintomas mais graves, com morte na infância se a ventilação invasiva não for implementada, enquanto os tipos II e III possuem um início tardio na infância e estão associados à sobrevivência na idade adulta e potencial de manter uma vida normal apesar da deficiência física [4]. Nesses subtipos, o alcance de marcos motores é bem distinto, sendo que o tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, onde os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente [2]. De acordo com a idade de início e gravidade dos sintomas, a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, pode ser subclassificada em tipos IIIa (início antes de 3 anos de idade e com algum prejuízo da função motora, conseguindo deambular com assistência até os 20 anos) e IIIb (início após os 3 anos de idade e sem prejuízo da função motora, conseguindo deambular por toda sua vida)[9]. Apesar dos indivíduos com AME tipo III representarem uma população menos vulnerável do que indivíduos com

AME tipo II quanto à vulnerabilidade respiratória ou nutricional, a história natural da doença indica a perda da capacidade deambulatória a uma parcela importante dos indivíduos com AME tipo IIIa ao longo de suas vidas [10].

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

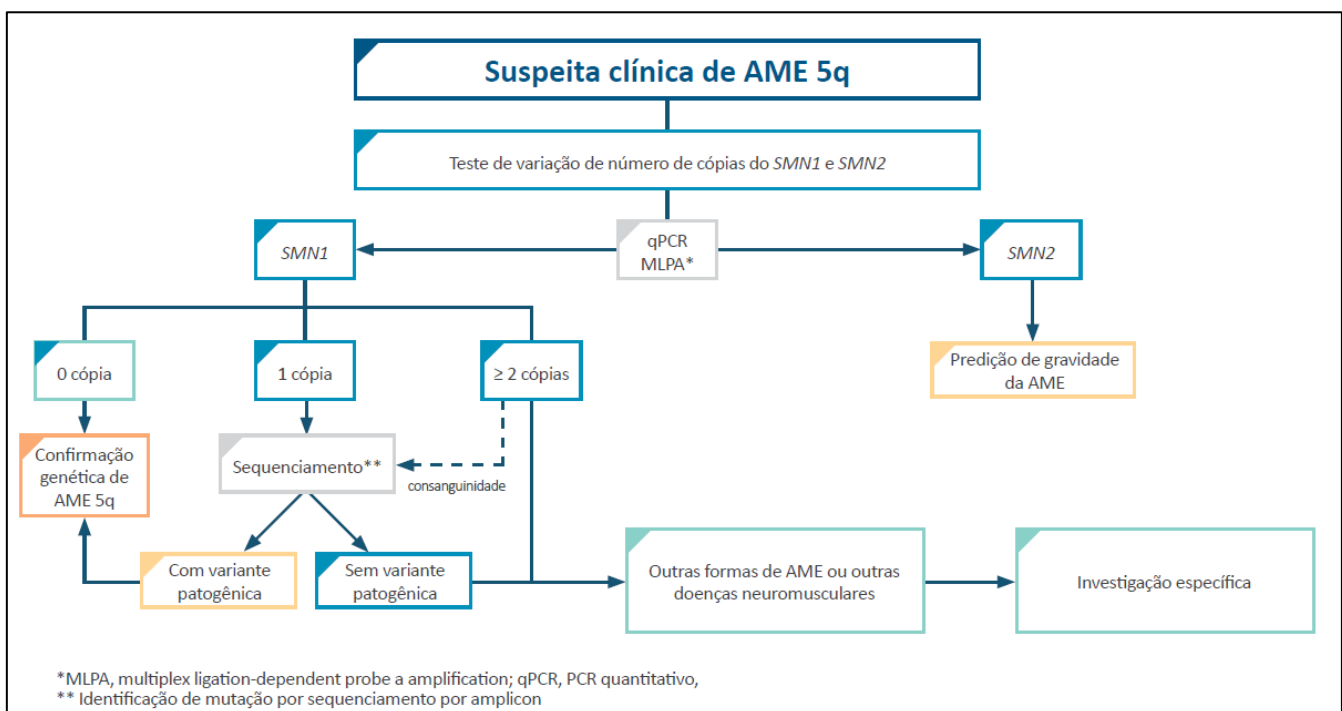


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020[2].

4.2 Tratamento recomendado

Em sua versão vigente, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal ainda restringe seu escopo ao Tipo I [2]. Todavia, em junho de 2021, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 26/2021, tornou-se pública a decisão de incorporar o medicamento

nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico específico do Ministério da Saúde. A mesma Portaria também tornou pública a decisão de não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. O referido PCDT específico encontra-se, portanto, em fase de atualização para contemplar as novas recomendações de tratamento da AME tipo II.

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

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

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

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

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

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

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O risdiplam é um modificador do *splicing* (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME causada por mutações no gene SMN1 presente no cromossomo 5q que levam à deficiência na síntese da proteína SMN. Ao corrigir o *splicing* de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promove um aumento na produção da proteína SMN em sua forma funcional e estável [8]. Considera-se o primeiro tratamento específico para AME a ser administrado por via oral [11]. Após absorvido, o fármaco ultrapassa a barreira hematoencefálica e aumenta os níveis da proteína SMN funcional [8].

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

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

Fonte: Bula do fabricante [8] e Documento Principal [11]

Contraindicações [8]:

- Contraindicado em pacientes com pacientes com hipersensibilidade conhecida a risdiplam ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções [8]:



A administração do medicamento está associada com [12]:

- Toxicidade embriofetal foi observada em estudos em animais. Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose para pacientes do sexo masculino
- Efeitos reversíveis na fertilidade masculina. Pacientes do sexo masculino não devem doar 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. O produto não possui atualmente isenção de ICMS, PIS e COFINS;

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

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

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

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

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

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

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

População	Pacientes AME tipo II ou III
Intervenção (tecnologia)	Risdiplam
Comparador	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
Desfechos (Outcomes)	Desfechos clínicos de eficácia, segurança ou qualidade de vida relacionada à saúde.
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos comparativos não-randomizados.

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

De forma coerente, o demandante incluiu como comparador não apenas o tratamento de suporte como a opção terapêutica, mas também o medicamento nusinersena recomendado pela Conitec para pacientes com AME tipo II no SUS. A partir da pergunta de pesquisa, o demandante relata ter conduzido uma revisão sistemática identificando 6 publicações que preencheram seus critérios de inclusão (Figura 2).

Apesar de não ser indicado o registro público do protocolo de revisão sistemática, relata-se de forma transparente a estratégia de busca, os critérios de seleção dos estudos acompanhados da indicação dos estudos excluídos e os motivos de exclusão, e, por fim, é afirmado que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente. A reprodução da estratégia de busca apresentada pelo demandante alcançou resultados semelhantes. A busca na base de registros de ensaios clínicos *Clinicaltrials.gov* também não identificou novos estudos do risdiplam além daqueles citados em dossiê de submissão.

No dossiê do demandante [11], observa-se que das 6 referências incluídas, quatro publicações eram referentes ao estudo clínico SUNFISH [13–16], uma versava sobre uma análise secundária dos dados sobre a segurança do risdiplam [17], e outra era referente a uma meta-análise de comparação indireta não publicada [18]. Após a análise dos achados,

as referências descritas no Quadro 4, com destaque para os dados relatados do estudo SUNFISH, foram consideradas na discussão de evidências do presente relatório de recomendação.

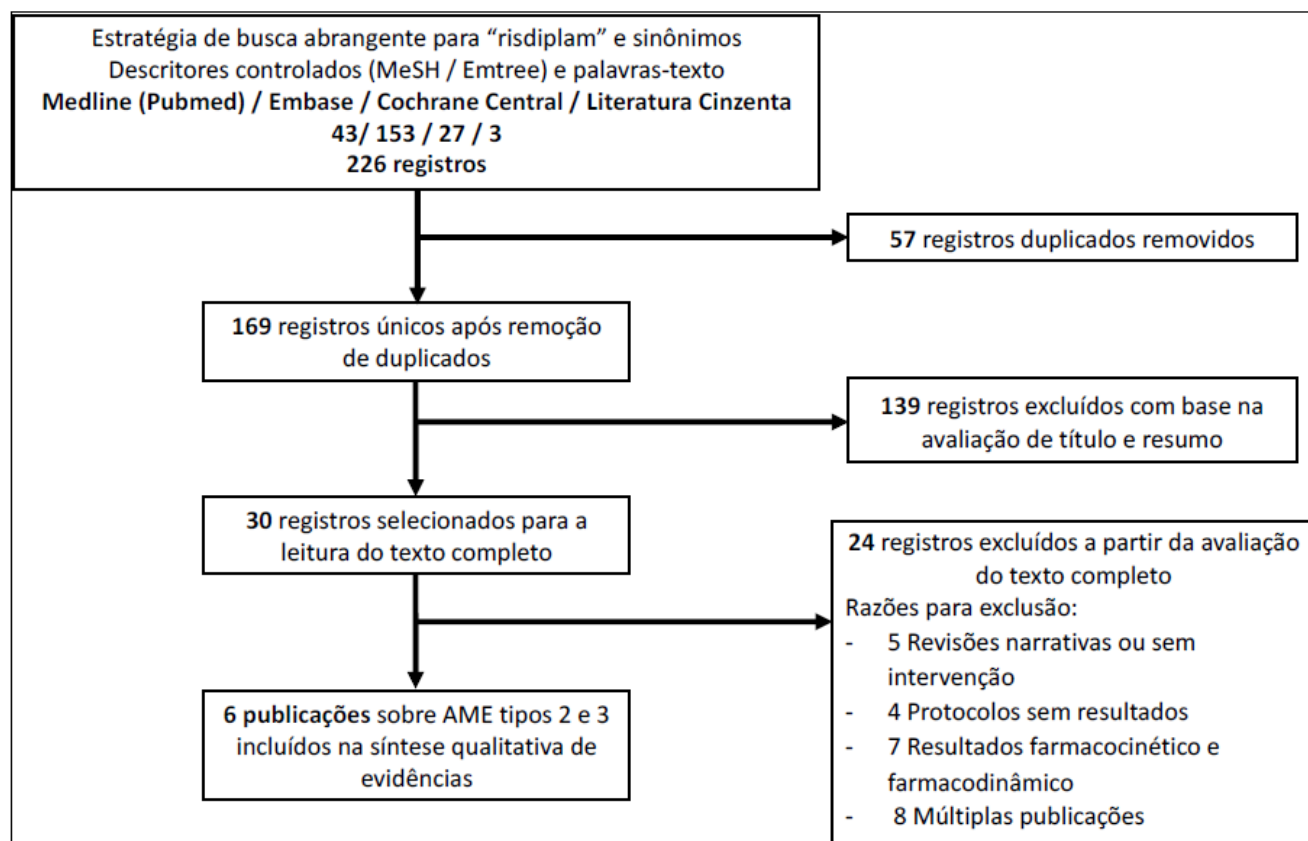


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante [11].

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

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Autor, ano		
Oskoui, 2021 [13]	X	
Day, 2021 [14]	X	
Sergott, 2021 [17]	X	
Mercuri, 2020 [15]	X	
Winnie, 2021 [16]	X	
Ribeiro, 2020 [18]	X	

Além dos materiais encaminhados, adota-se aqui como referência do estudo SUNFISH o seu protocolo com resultados publicado na base Clinicaltrials.gov sob o registro NCT02908685, o qual pode ser acessado em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>. Na ausência de intervalos de confiança para as estimativas de



desfechos obtidos nos estudos originais ou no dossiê encaminhado, foram calculados os respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%) adotando o método exato de Fisher com aproximação binomial (*mid-P*)[19]. Quando disponível apenas em gráficos, os dados foram extraídos com o método de digitalização de imagens com auxílio do software livre *webplotdigitizer* (<https://automeris.io/WebPlotDigitizer>). Para a análise do risco de viés de acordo com os critérios da ferramenta *RoB 2*, adotou-se a planilha padronizada pelo Laboratório de Estudos Farmacêuticos da UNB – LEFAR, disponível em: <https://doi.org/10.17632/j74kr3hgzh>

6.2 Caracterização da evidência clínica

Ensaio clínico (SUNFISH)

A partir das evidências identificadas, é aqui discutido o estudo SUNFISH (NCT02908685), principalmente a partir dos resumos e posters publicados por Day, 2021 [14], Oskoui, 2021 [13], Mercuri, 2020 [15] e nos resultados disponíveis em seu registro NCT02908685 [20]. Trata-se de um estudo multicêntrico, randomizado, controlado por placebo (2:1, risdiplam: placebo), duplo-cego, com pacientes com AME tipo II ou III e idade de 2 a 25 anos. O estudo, ainda em andamento (sem novos recrutamentos) de acordo com sua última atualização na base *Clinicaltrials.gov* em agosto de 2021 [20], foi organizado em duas Partes, descritas a seguir.

Parte 1

A Parte 1 teve o objetivo de avaliar a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de diferentes níveis de dose de risdiplam (estudo clínico de fase II) em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante (definido como incapacidade de andar sem ajuda por pelo menos 10 metros) a fim de determinar a dose adequada para a Parte 2 do estudo. O estudo incluiu neste primeiro momento, de forma sequencial, 51 indivíduos. A idade mediana na inclusão no estudo foi de 7 anos (amplitude de 2 a 24), 53% eram do sexo feminino, a pontuação MFM-32³ média foi de 42,9 (desvio padrão: 15), sendo que 73% tinham o diagnóstico de AME tipo II e 27% com AME tipo III. Os dados do estudo permitiram algumas análises exploratórias *post-hoc*⁴ de eficácia.

³ Escala Medida da Função Motora - 32 (MFM32): escala validada para avaliar quantitativamente a função motora compreendendo 32 itens, incluindo avaliações estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões (Fonte: <https://doi.org/10.1590/S1413-35552008000500012>)

⁴ Uma análise *post hoc* consiste em análises estatísticas que foram especificadas depois que os dados já foram coletados, ou seja, que não foram planejados antes do experimento.



Parte 2

A Parte 2 avaliou a eficácia e segurança da dose selecionada da Parte 1 de risdiplam em pacientes com AME Tipo II e Tipo III não ambulante. Os indivíduos foram tratados com risdiplam ou placebo após serem randomizados (2:1, risdiplam: placebo) e avaliados de forma duplo-cega. Neste segundo momento, o estudo incluiu 180 indivíduos e teve como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Como desfechos secundários, o estudo também avaliou mudanças nas escalas RULM⁵ e HFMSE⁶. A idade mediana no início do acompanhamento foi de 9 meses (amplitude de 2 a 25), e 50,6% eram do sexo feminino, 71,1% possuíam AME tipo II e 28,9% possuíam AME Tipo III, a maioria dos participantes possuía três cópias de SMN2 (87,8%), a pontuação MFM-32 média foi de 46,1 (desvio padrão: 11,5), a média da pontuação RULM foi de 16,7 (desvio padrão: 6,97) e a média da pontuação HFMSE foi de 16,3 (desvio padrão: 12,3).

Análises secundárias

Partindo de uma evidência da associação entre o tratamento com risdiplam e toxicidade oftalmológica em animais (degeneração de fotorreceptores periféricos e degeneração macular microcistóide na retina central após 5 - 6 meses de tratamento), Sergott et al. (2021)[17] conduziram uma análise combinando os dados dos estudos de indivíduos com AME (tipo I, II e III) tratados com risdiplam com objetivo de avaliar a segurança oftalmológica do tratamento. O estudo incluiu um total de 278 pacientes que receberam risdiplam e 60 pacientes que receberam placebo dos ensaios clínicos: FIREFISH (AME tipo I, idade entre 1 a 7 meses), SUNFISH (AME tipo II ou III, idade entre 2 a 25 anos) e JEWELFISH (AME tipo I, II ou III, e idade de 6 meses a 60 anos, previamente tratados com outros agentes). O estudo fez uso dos dados de exames oftalmológicos coletados periodicamente nos estudos primários, incluindo laudos clínicos e exames de imagem (exame clínico, autofluorescência e fotografia de fundo de olho, tomografia de coerência óptica de domínio espectral - SD-OCT). Ao todo, 245 indivíduos tratados com risdiplam concluíram com sucesso as avaliações SD-OCT programadas por pelo menos 2 meses, concluíram as avaliações: 15 pacientes tiveram avaliações com SD-OCT por 2,5 anos; 52 pacientes por 2 anos; 143 pacientes por 1 ano e 233 pacientes por 6 meses.

Meta-análise de comparação indireta

⁵ *Revised Upper Limb Module* (RULM): escala validada para avaliar a função de membros superiores em pacientes com AME consistindo em 19 itens que refletem vários domínios funcionais (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27701745>)

⁶ Escala Motora Funcional de Hammersmith Expandida (HFMSE): escala validada para avaliação de habilidades físicas em AME tipo II e III (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17658255>)



O demandante compartilhou em sua submissão os resultados de um estudo não publicado de revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre risdiplam e outros comparadores no tratamento da AME tipos I, II ou III nos desfechos de: sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP-INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Relata-se a condução de buscas nas bases de dados Medline, Embase e Cochrane CENTRAL, *Clinicaltrials.gov*, resumos de conferências especializadas em doenças neuromusculares, listas de referências e nove agências de ATS internacionais. Após as buscas, foram incluídos na rede de evidências os dados dos estudos clínicos SUNFISH (risdiplam, n = 180) e CHERISH (nusinersena, n = 126).

Apesar da rede de evidências disponível possa ser classificada como “ancorada”, sendo ambos os estudos incluídos randomizados contra placebo ou procedimento *sham*, foram identificados importantes desbalanceamentos em variáveis preditoras da função motora quando comparadas as características basais dos participantes dos dois estudos. Assim, a análise indireta adotou o método de comparações indiretas ajustadas por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*). Tal técnica faz uso de dados individualizados (*individual patient data* – IPD) e consiste na ponderação por escores de propensão com o objetivo de ajuste para diferenças entre os ensaios nas características basais dos indivíduos, a fim de identificar um conjunto coerente de estimativas de efeito relativas onde os métodos padrão de comparação indireta não são capazes [21]. Para tanto, pacientes do estudo SUNFISH foram pareados aos pacientes do estudo CHERISH (nusinersena) por meio das variáveis com impacto em desfechos: idade na triagem, número de cópias de SMN2 e escore de função motora na linha de base. O pareamento implicou uma perda de 45% do tamanho total da amostra do subconjunto SUNFISH (N = 68). Os desfechos avaliados por metanálise de comparações indiretas foram: desfecho relacionado à função motora (RULM) e desfechos de segurança (quaisquer eventos adversos considerados sérios). A escolha do RULM baseou-se no fato de ser comum aos dois estudos, sendo aferido e relatado de forma comparável.

Mesmo não se tratando de um método formal indicado nas diretrizes metodológicas comparações indiretas tradicionais vigentes [22–24], trata-se de um dos métodos que tem sido proposto no cenário de evidências limitadas [25]. O mesmo método já foi abordado na comparação indireta de outros tratamentos, inclusive em situações não ancoradas (braço único), como a comparação entre nusinersena e onasemnogene abeparvovec em pacientes com AME tipo I recentemente publicada [26]. Contudo, como observado, nas situações de pequeno tamanho amostral, limita-se a capacidade de ajuste de fatores de confusão. Considerando a incerteza metodológica envolvida na situação, além da comparação indiretas ajustadas por pareamento (MAIC), foi realizada a meta-análise em rede bayesiana com modelo dos efeitos aleatórios (NWM, *network meta-analysis*) e a comparação indireta não ajustada (método de Bucher)

Avaliação do risco de viés

Dado que a evidência disponível sobre a efetividade e segurança do uso de risdiplam para o tratamento de AME tipo II e III é proveniente de um estudo clínico randomizado (SUNFISH), fez-se uso da ferramenta preconizada pela Colaboração Cochrane para a avaliação do risco de viés de estudos RoB-2 em relação ao desfecho mais crítico (proporção

de pacientes que alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32 e eventos adversos). Apesar de ter feito uso da ferramenta em seu dossiê, o demandante não deixou os motivos que fundamentaram o julgamento do risco de viés em cada um dos domínios. Assim, apresenta-se aqui a análise do risco de viés realizada internamente pela Secretaria-Executiva da Conitec do estudo SUNFISH (Parte 2).

A Figura 5 apresenta o julgamento final do risco de viés e a avaliação de cada domínio da ferramenta Rob-2. O detalhamento da avaliação em item da ferramenta encontra-se disponível no Apêndice deste relatório (Quadro S1). Em resumo, foram identificadas apenas algumas preocupações devido à ausência de uma publicação completa. Contudo, os relatos disponíveis possuem elementos que fortalecem a confiança em seu rigor metodológico.

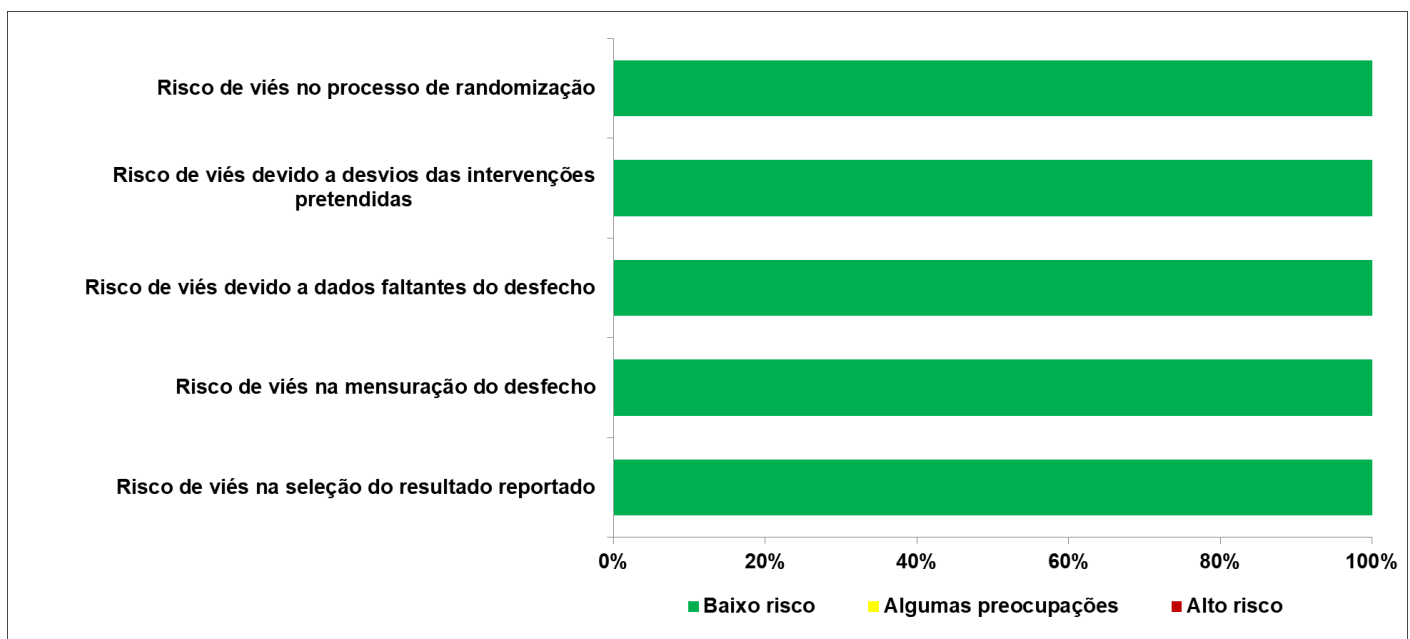


Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2. Fonte: Elaboração própria

Considerando a avaliação geral dos desfechos críticos identificados, considera-se o risco de viés como baixo pelo fato de se tratar de um estudo randomizado, duplo-cego pautado por desfechos relevantes para a tomada de decisão. A seguir, são descritos os achados nos desfechos analisados.

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

sistemática de qualidade moderada. A análise completa dos critérios AMSTAR 2 está disponível nos apêndices deste relatório (Quadro S2).

6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta motora

Ao final de 12 meses, 56% dos pacientes da Parte 1 do estudo SUNFISH atingiram uma mudança de pelo menos três pontos na pontuação total MFM-32⁷, e ao final de 24 meses 54% dos participantes obtiveram essa mudança mínima. Para efeitos de comparação, cita-se que a história natural da doença (estudo NatHis-SMA, NCT02391831, n = 78) implicaria em apenas 27% e 17% dos pacientes atingindo este marco em 12 e 24 meses, respectivamente. Em relação aos níveis de SMN, o tratamento com risdiplam levou a um aumento médio de duas vezes nos níveis de proteína SMN no sangue após 4 semanas de uso, mantido por ≥ 12 meses. Não foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento que levaram à descontinuação do tratamento ao longo dos 24 meses de seguimento [13,14].

Na Parte 2, ao final de 12 meses, 38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59) no grupo placebo. Apesar de não apresentado pelos autores, tal proporção reflete um Risco Relativo (RR) de 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174; p-valor = 0,05503) e um Número Necessário para Tratar (NNT) de 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174) para se obter este benefício. Dentro do mesmo período, 69,6% (IC95%: 60,7 a 78,4 n = 80/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54,2% (IC95%: 40,7 a 67,8; n = 32/59) dos que receberam placebo (p = 0,043), o que confere ao risdiplam um RR de 1,28 (IC95%: 0,98 a 1,67; n = 174; p-valor = 0,04978) e um NNT de 7 (IC95%: 3 a 1156; n = 174).

⁷ Mudança minimamente importante (MFM-32): existem evidências de que uma mudança 2,5 pontos na pontuação total da MFM-32 pode ser considerada clinicamente importante. (Fonte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166523>)

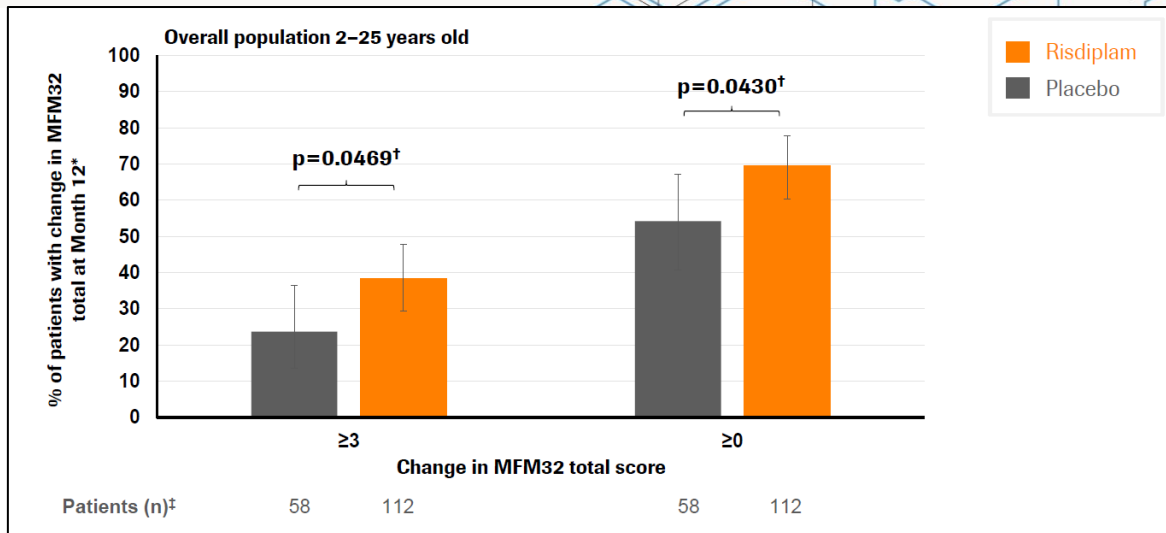


Figura 4. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 meses de tratamento. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

No acompanhamento de 24 meses, agora não mais seguido pela comparação com um grupo placebo, 32% (IC95%: 23,8 a 41,6; $n = 33/103$) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32. Dentro do mesmo período, 58% (IC95%: 48,6 a 67,5; $n = 60/112$) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32.

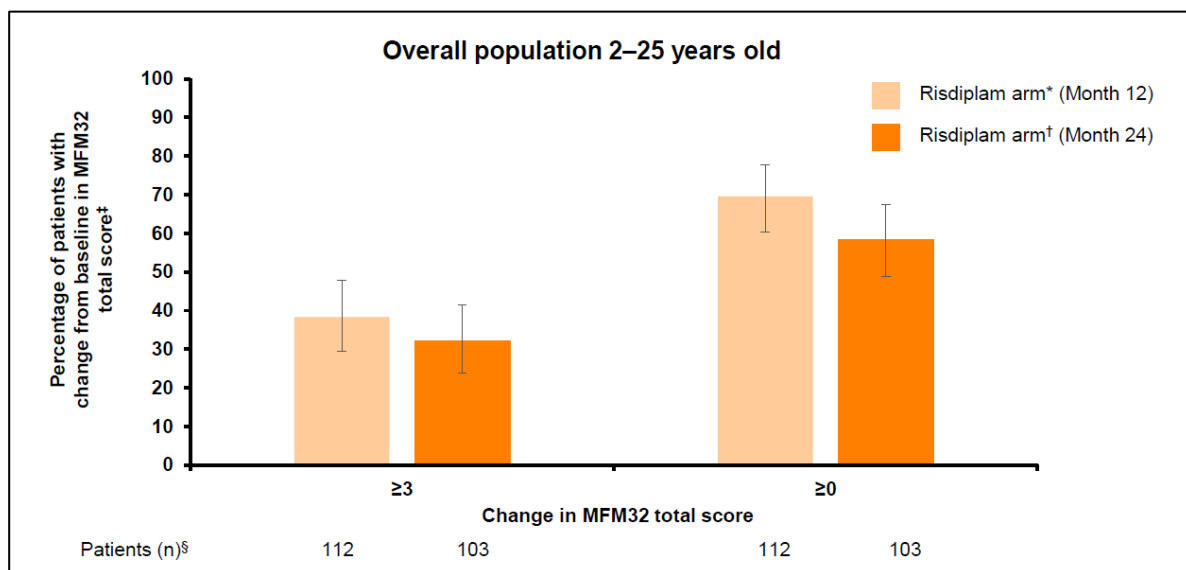


Figura 5. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 e 24 meses de tratamento. Fonte: Mercuri, 2020[15]

Tais achados foram consistentes com aumentos médios nas pontuações das demais escalas avaliadas ao longo do tempo (Figura 6).

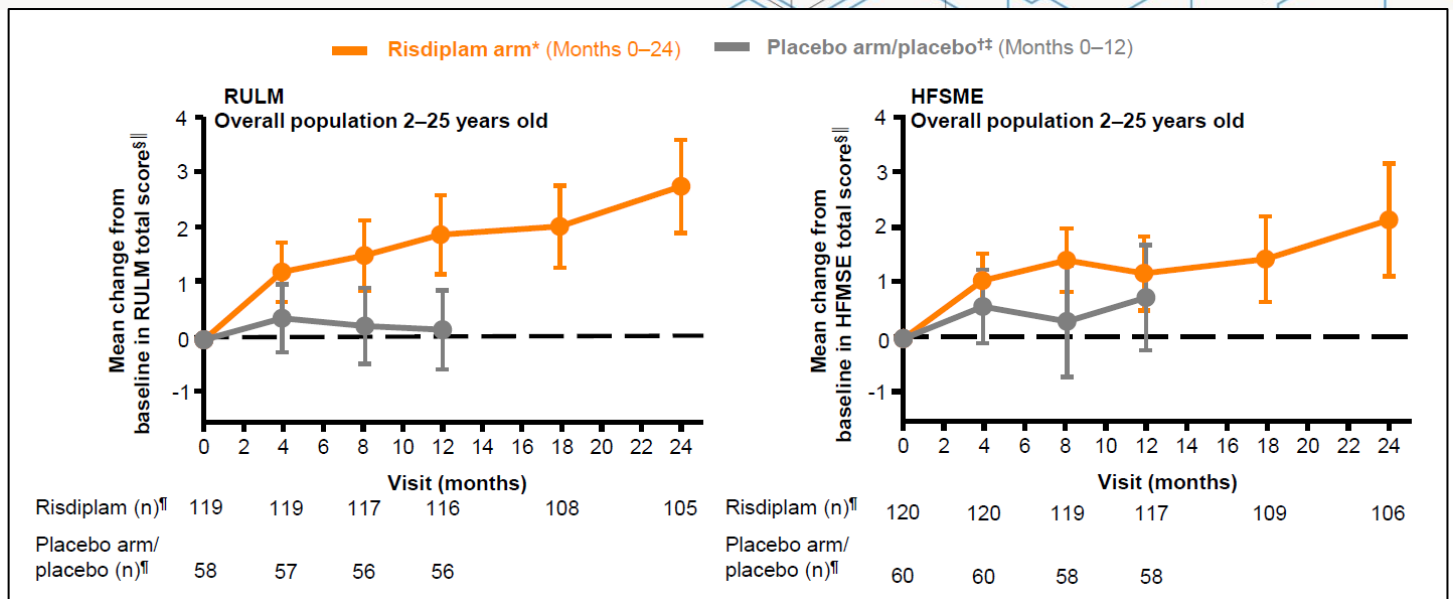


Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

Para fins de comparação, o esperado pela história natural seria de não haver qualquer ganho e até seguir uma tendência de perdas de pontos ao longo do tempo [13].

Os resultados da comparação indireta em relação à resposta na escala RULM (aumento ≥ 2 pontos em 12 meses) obtiveram estimativas pontuais favoráveis ao risdiplam, porém, com uma imprecisão muito importante: OR: 2,64 (IC95%: 0 a 114,51) com uso da técnica MAIC; OR: 2,59 (IC95%: 0,39 a 17,25) com a meta-análise bayesiana e OR: 2,66 (IC95%: 1 a 8,79) com o método de Bucher. A meta-análise bayesiana identificou uma probabilidade de 87% de que risdiplam seja o melhor tratamento.

6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos

Na Parte 1 do estudo SUNFISH (n = 51), o tratamento com risdiplam teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: pirexia (55%); tosse (35%); vômitos (33%) e infecção do trato respiratório superior (31%). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados: pneumonia (6%) e fratura de fêmur (4%). Não foi relatado nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento e todos os eventos foram avaliados como relacionados à doença subjacente e a idade dos pacientes [14].

Nos dados disponíveis do seguimento de 12 meses da Parte 2 do estudo SUNFISH (n = 180), o tratamento também teve um perfil favorável de segurança, tendo como principais eventos adversos: infecção do trato respiratório superior, 31,7% (n = 38); nasofaringite, 25,8% (n = 31); pirexia, 20,8% (n = 25); cefaleia, 20% (n = 24); diarreia, 16,7% (n = 20), vômitos, 14,2% (n = 17) e tosse, 14,2% (n = 17). Como eventos adversos graves mais comuns, foram observados:



pneumonia, 7,5% (n = 9) e influenza, 1,7% (n = 2). Nenhum evento adverso que levasse à descontinuação do tratamento foi observado [13].

Toxicidade oftalmológica

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

6.3 Certeza geral da evidências (GRADE)

A qualidade das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Em geral, os desfechos tiveram a certeza da evidência julgada como baixa no quesito de efetividade e moderada no quesito de segurança, sendo os principais motivos de rebaixamento do nível de certeza o fato de que os dados disponíveis não permitem uma comparação direta com a terapia disponível no SUS (nusinersena) e ainda possuem um grau importante de incerteza, tendo suas estimativas de efeito relativo (RR e NNT) apresentado intervalos de confiança amplos que incluem valores com impacto para a tomada de decisão (Tabela 4).

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

Avaliação da qualidade da evidência							Nº de participantes		Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Risdiplam	Controle			
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala MFM-32 ≥ 3)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	38,3% (IC95%: 28,9 a 47,6; n = 44/115) vs. 23,7% (IC95%: 12,0 a 35,4; n = 14/59). RR: 1,61 (IC95%: 0,97 a 2,69; n = 174). NNT: 7 (IC95%: 4 a 197; n = 174)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala RULM ≥ 2)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	OR: 2,59 (IC 95% 0,39; 17,25) comparado a nusinersena (meta-análise bayesiana)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA	CRÍTICO
Resposta motora (seguimento: 12 meses; avaliado com: diferença na escala MFM-32 ≥ 0)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	nenhum	120	60	69,6% (IC95%: 60,7 a 78,4 n = 80/115) vs. 54,2% (IC95%: 40,7 a 67,8; n = 32/59). RR de 1,28 (IC95%: 0,98 a 1,67; n = 174). NNT: 7 (IC95%: 3 a 1156; n = 174)	⊕⊕⊕⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves (seguimento: até 2,5 anos)											
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ²	nenhum	278	60	Sem eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento	⊕⊕⊕⊕ MODERADA	CRÍTICO

NOTA: ¹Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS; ²Intervalos de confiança amplos, incluindo limiares com impacto para a tomada de decisão

6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia

Foram observadas respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados nas Partes 1 e 2 do estudo SUNFISH. Apesar disso, há incertezas quanto ao tamanho de efeito e precisão nas estimativas obtidas no desfecho crítico de proporção de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala MFM-32 (diferença ≥ 3): 38% (IC95%: 29 a 48) vs. 24% (IC95%: 12 a 35) e um NNT de 7 (IC95%: 4 a 197). A resposta motora também foi observada em outras escalas validadas com bases nos dados de seguimento. Considerando a influência da imprecisão e da evidência indireta quando comparado à tecnologia disponível no SUS (nusinersena), a certeza da evidência foi julgada como BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) no desfecho crítico (MFM-32 ≥ 3) e importante (MFM-32 ≥ 0). Neste aspecto, destaca-se que o perfil de risco de viés aqui discutido é uma condição comum no contexto de condição rara, onde é pouco provável a existência de ensaios clínicos randomizados de comparação direta e grandes tamanhos amostrais.

Quanto à segurança, mesmo com a análise conjunta dos dados de todos os estudos com pacientes em uso de risdiplam e com seguimentos de até 2,5 anos, não foram observados eventos adversos graves que levassem à descontinuação do tratamento. De qualquer forma, em se tratando de um medicamento novo e com disseminação populacional ainda incipiente, reforça-se a atenção para a necessidade do monitoramento do uso numa eventual disponibilização do tratamento no SUS. Após a análise do risco de viés com a ferramenta Rob-2.0 e do nível de evidência dos eventos adversos graves pelo sistema GRADE, considerou-se MODERADA ($\oplus\oplus\oplus\ominus$) a certeza na evidência de que o regime de alta dose de risdiplam é seguro no tratamento da AME tipo II e III.

Em resumo, as evidências disponíveis mostram estimativas de efeitos favoráveis, porém com incertezas em relação ao tamanho de efeito e imprecisão. Não estão disponíveis comparações diretas entre os medicamentos com uso aprovado atualmente, o que torna ainda mais limitada a discussão. Embora não tenha sido formalmente discutido em termos de preferências dos pacientes ou cuidadores no estudo clínico aqui discutido, é importante destacar também a vantagem da via oral do tratamento em comparação com o atual tratamento disponível no SUS (nusinersena), o qual é realizado por meio de ciclos periódicos de injeções intramedulares com necessidade de acompanhamento em centro de referência.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Avaliação de custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Risdiplam vs. nusinersena vs. Cuidado de Suporte.	Adequado
População em estudo e Subgrupos	Pacientes pediátricos com AME tipo II ou III com idade média de 4 anos de idade e peso médio de 15,9kg	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ajustados por qualidade (QALY)	Adequado
Horizonte temporal	Por toda a vida (85 anos)	Adequado
Taxa de desconto	5% ao ano	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Medidas da efetividade	Sobrevida total. Transições para: Não senta → Senta → Fica em pé → Caminha	Adequado. A sobrevida foi considerada a mesma para a intervenção e o comparador. Para AME tipo II foi projetada a partir de uma metanálise de curvas de sobrevida e para AME tipo III foi igual à da população geral.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Valores de utilidade para os estados de saúde do modelo obtidas de questionários EQ-5D aplicado a pais de pacientes	Adequado. Dados HINE-2 do estudo NatHis-SMA.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos ambulatoriais e hospitalares extraídos de um estudo de micro custeio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre utilizando o método TDABC. Custos relacionados ao suporte ventilatório domiciliar invasivo extraídos do Relatório da CONITEC de 2018 para essa tecnologia. Custos dos medicamentos Nusinersena extraído do preço proposto no Relatório da CONITEC de 2019 Preço proposto ao risdiplam assumindo isonomia de tratamento tributário com o nusinersena.	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Reais	Adequado



Método de modelagem	Modelo de estados transicionais (Cadeias de Markov)	Adequado
Pressupostos do modelo	Modelo de ciclos mensais pressupondo que os pacientes que evoluíam a doença não poderiam regredir. Todos começam no estado “Não Senta” podendo a partir deste evoluir para estados de desenvolvimento motor melhores ou permanecer no mesmo. Não foram incluídos dados dos eventos adversos por não haver diferenças estatísticas entre os braços.	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizado análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e análise de sensibilidade probabilística (Gráfico de Dispersão)	Inadequado. A análise determinística deixou de fora algumas variáveis importantes como o horizonte temporal e o custo do risdiplam. A análise probabilística não continha curva de aceitabilidade e apresentou um resultado incoerente onde o nusinersena obteve efeito menor que o tratamento de suporte. O modelo apresenta erros na programação.

Uma análise econômica foi conduzida com o intuito de avaliar o custo-utilidade do risdiplam em comparação ao nusinersena e ao cuidado de suporte exclusivo nos pacientes pediátricos com AME tipo II e III. O horizonte temporal da análise foi *life-time* (85 anos), onde as características basais dos pacientes refletem aquelas observadas em uma série e em um subgrupo dos pacientes do estudo SUNFISH [16] comparável aos pacientes do estudo CHERISH [27]. A tabela 3 reflete as características dos pacientes e a distribuição inicial deles nos estados do modelo. O peso dos pacientes é atualizado a cada ciclo.

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

Tabela 3. Distribuição dos pacientes nos estados do modelo.

Característica basal	Valor utilizado no modelo
Idade (em anos) *§	4
Proporção do sexo feminino (%) *§§	50%
Peso (Kg) **	15,9
Proporção de pacientes com AME tipo 2 *	33%
Proporção de pacientes com AME tipo 3 *	67%
Proporção em suporte respiratório *	10%
Proporção de pacientes no estado “Não senta” na linha de base (MFM=32 item 9=0)**	0%
Proporção de pacientes no estado “Senta com apoio” na linha de base (MFM-32 item 9=1)**	13%
Proporção de pacientes no estado “Senta sem apoio” na linha de base (MFM-32 item 9=2,3)**	74%
Proporção de pacientes no estado “Fica em pé” na linha de base (MFM 25)**	6%
Proporção de pacientes no estado “Caminha” na linha de base (mais elevado grau de mobilidade)**	7%

* Estimativa baseada em série de casos de pacientes brasileiros portadores de AME tipos 2 e 3, acompanhados em centro especializado (100)

** Conforme observado ao início do estudo SUNFISH (85, 89).

§ Idade média ao início do seguimento de 3,52 anos na coorte de Mendonça e de 3,7 anos no estudo CHERISH e na subamostra do estudo SUNFISH a ele pareada (86, 100)

§§ Proporção média de sexo feminino ao início do seguimento de 48,5% na coorte de Mendonça e de 53% no estudo CHERISH e na subamostra do estudo SUNFISH a ele pareada (100).

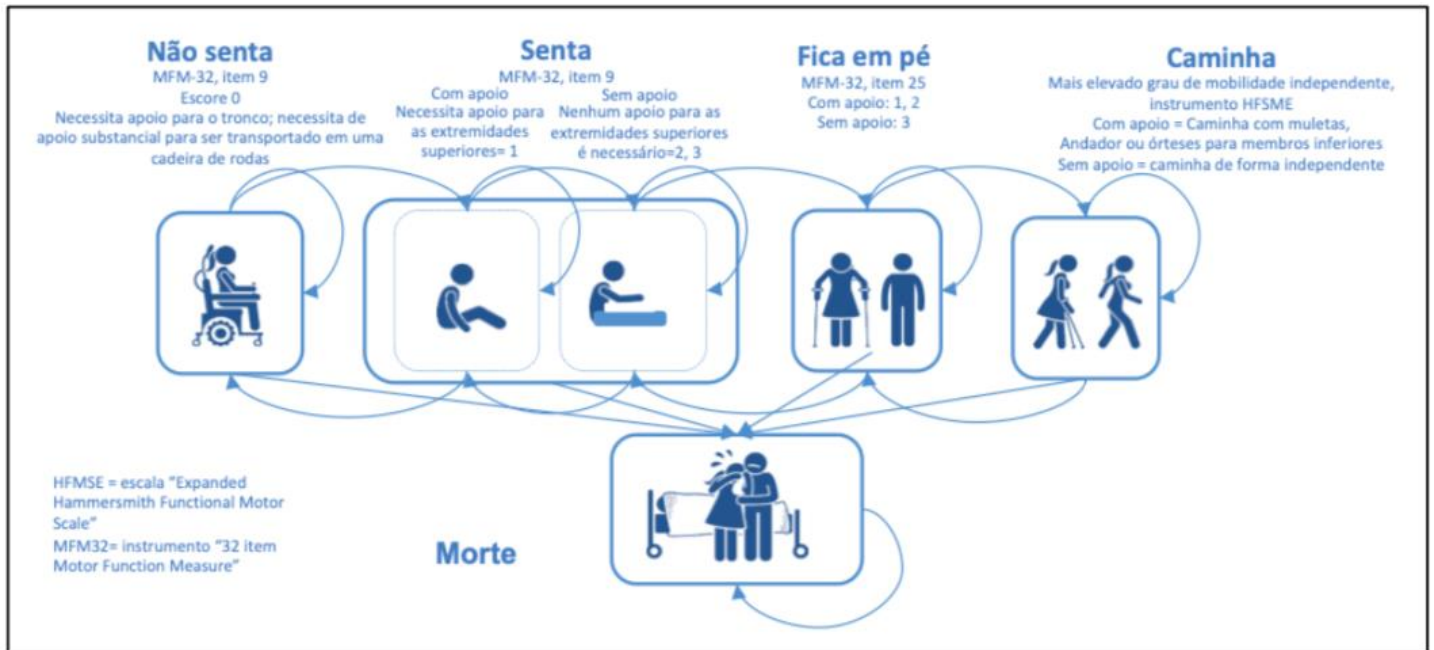


Figura 7. Esquema de estados de transição do modelo de Markov.



O mapeamento dos escores dos itens MFM-32 e HFSME para os estados de saúde da função motora do modelo foram validados com profissionais de saúde em um grupo de foco, e foi descrito da seguinte forma:

- Não senta: MFM-32, item 9, escore 0. Necessita apoio para o tronco e necessita de apoio substancial para ser transportado em uma cadeira de rodas.
- Senta com apoio: MFM-32, item 9, escore 1. Necessita apoio para as extremidades superiores.
- Senta sem apoio: MFM-32, item 9, escores 2 ou 3. Nenhum apoio para as extremidades superiores é necessário.
- Fica em pé: MFM-32, item 25, escores 1, 2 ou 3. Capaz de ficar em pé com ou sem apoio.
- Caminha: HFMSE, mais elevado grau de mobilidade independente obtido, agrupados: caminha com muletas, caminha com andador ou órteses para membros inferiores e caminha de forma independente.

Um modelo multiestado de tempo contínuo foi construído para a obtenção das probabilidades de transição entre os marcos de desenvolvimento motor. Esse tipo de modelo é útil para obter estimativas em intervalos de tempo menores a partir de estados de saúde observados em intervalos de tempo maiores, como no caso da aquisição ou perda de marcos motores, que pode acontecer em um intervalo de tempo menor que 4 meses (a avaliação da escala MFM-32 e HFSME foi realizada a cada 4 meses no estudo SUNFISH).

Tabela 4. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo *multiestado* para obtenção de probabilidades de transição no braço “risdiplam”.

De / Para	Não senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha
Não senta	8	3	1	0	0
Senta com apoio	8	45	8	0	0
Senta sem apoio	4	7	378	5	0
Fica em pé	0	0	6	27	2
Caminha	0	1	3	4	24

Tabela 5. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo *multiestado* (IC de 95%).

De / Para	Não senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha
Não senta	0,8515 (0,1166–0,9747)	0,145 (0,0244–0,8487)	0,0036 (0,0004–0,0542)	0 (0–0,0002)	0 (0–0)
Senta com apoio	0,0635 (0,0314–0,297)	0,8922 (0,6667–0,9366)	0,0442 (0,0182–0,079)	0,0001 (0–0,0003)	0 (0–0)
Senta sem apoio	0,0003 (0,0001–0,0031)	0,0079 (0,0028–0,0153)	0,9863 (0,9766–0,9929)	0,0054 (0,0011–0,0112)	0,0001 (0–0,0002)
Fica em pé	0 (0–0,0001)	0,0003 (0,0001–0,0008)	0,0684 (0,0253–0,138)	0,9087 (0,8318–0,9574)	0,0226 (0–0,0607)
Caminha	0 (0–0)	0 (0–0)	0,0025 (0,0004–0,0091)	0,0687 (0,0249–0,1515)	0,9288 (0,8345–0,9736)

As probabilidades de transição foram consideradas constantes para todo o horizonte temporal. O modelo não considera qualquer efeito do tratamento na sobrevida dos pacientes. Os anos de vida ganhos foram considerados iguais para o risdiplam, o nusinersena e o tratamento de suporte. Mas para determinar essa sobrevida foram identificados 7 estudos cujos resultados foram sintetizados em uma única curva de sobrevida Kaplan-Meier (KM) através do método de pseudodados de pacientes individuais derivados das curvas individuais publicadas. A figura 8 revela essa transformação. Um dos estudos utilizados (Belter, 2018) [28] foi identificado com alto risco de viés e, portanto, foi construído um cenário de curva que considerava e outro que o excluía da análise. Além desses métodos com dados secundários um grupo de foco com 3 especialistas foram consultados para fornecer estimativas de sobrevivência de pacientes com AME tipo II com cuidados de suporte nos anos 15, 30 e 50. A tabela 6 fornece as estimativas dos três cenários. Concluiu-se que o cenário de curvas que excluiu o estudo de Belter, 2018 forneceu as melhores estimativas.

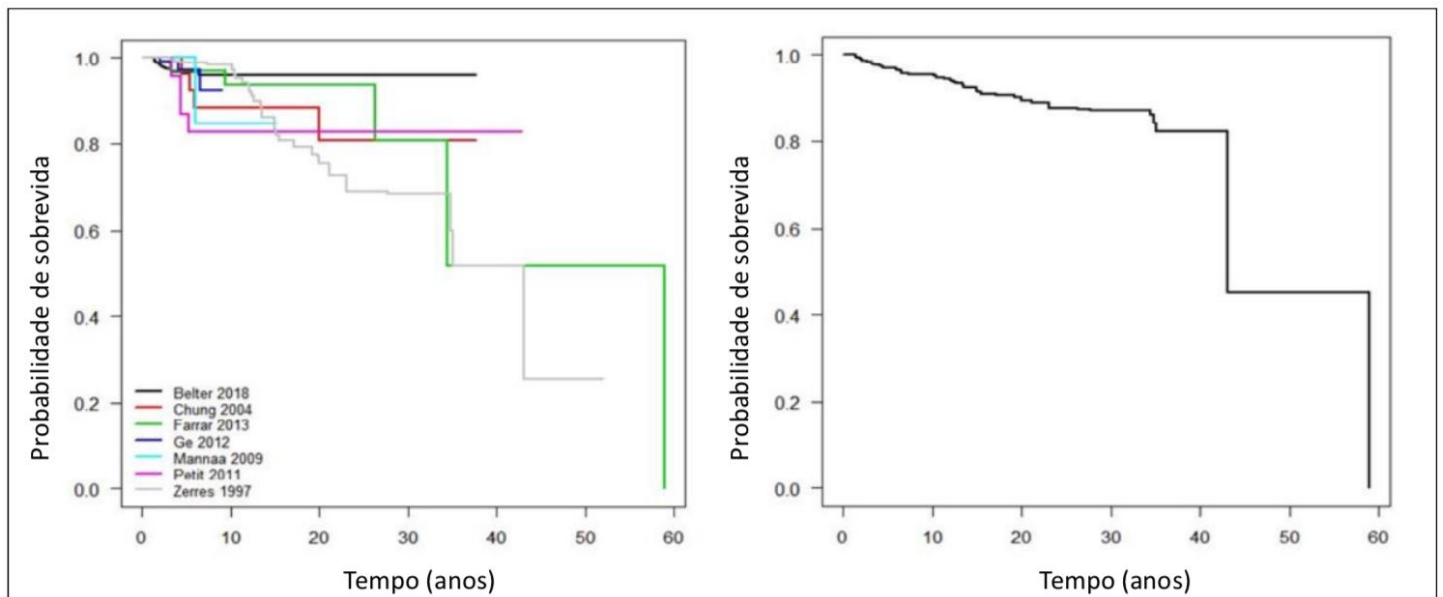


Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas

Tabela 6. Resultados do grupo focal de especialistas sobre probabilidades de sobrevivência

Horizonte de tempo, em anos	Grupo focal de especialistas	Agrupamento de todos os estudos	Agrupamento de todos os estudos, exceto Belter 2018
15	~85%	92%	84%
30	~60%	87%	71%
50	<30%, >10%	45%	31%

A sobrevida foi extrapolada para o horizonte do modelo utilizando critérios de informação de Akaike (Akaike Information Criterion – AIC), o critério de informação Bayesiano (BIC) e avaliação gráfica visual de cada função paramétrica embasadas na curva de sobrevida excluindo o estudo Belter, 2018 [28]. A tabela 7 mostra os resultados onde o melhor ajuste seria obtido usando a distribuição gama generalizada seguido pela Gompertz. Esta última foi escolhida por apresentar uma transição mais suave na cauda em direção ao zero.

Tabela 7. Ajuste estatístico da curva de sobrevida

Distribuição paramétrica	CIA (ranqueamento)	CIB (ranqueamento)
Exponencial	3434,1 (7)	3438,2 (7)
Weibull	3338,0 (3)	3346,1 (3)
Log-normal	3376,9 (6)	3385,1 (6)
Gama generalizada	3314,2 (1)	3326,5 (1)
Log-logística	3363,9 (5)	3372,1 (5)
Gompertz	3328,0 (2)	3336,1 (2)
Gama	3348,3 (4)	3356,4 (4)

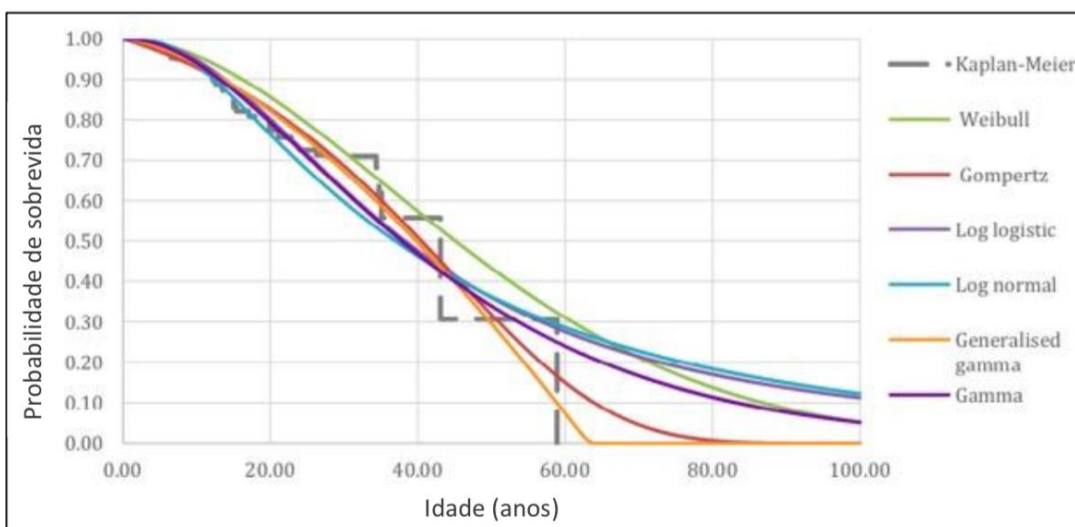


Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes estatísticos.

Para o AME tipo III foi utilizada a tabela nacional de expectativa de vida calculada pelo IBGE para o ano de 2018 [29].

As probabilidades obtidas na meta-análise de comparações indiretas com horizonte de 12 meses foram convertidas para probabilidades mensais. Através delas foi calculada a razão de risco (RR) para nusinersena vs. risdiplam usando a fórmula:

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

O resultado foi um RR de 0,66. Os valores estão demonstrados na tabela 8.

Tabela 8. Riscos relativos calculados entre nusinersena e risdiplam

Comparadores	Proporção de respondedores pelo escore RULM em 12 meses (≥ 2 pontos)	Probabilidade em 1 mês	Razão de riscos
Nusinersena (CHERISH)	66%	8,6%	-
Sham control (CHERISH)	56%	6,1%	-
Risdiplam (SUNFISH)	88%	16,20%	-
Placebo (SUNFISH)	64%	8,16%	-
-	-	-	0,66

Custo e utilidades dos eventos adversos não foram considerados no modelo pois os estudos indicam frequências comparáveis dos eventos em ambos os braços.

Os valores de utilidade foram calculados a partir de dados do HINE-2 do estudo NatHis-SMA [30]. A tabela 9 fornece os resultados dos estudos com valores de utilidade para os estados de transição do modelo

Tabela 9. Valores de utilidade utilizados no modelo

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

O modelo considerou custos médicos diretos sob a perspectiva do SUS. Como fonte de dados foi utilizado um estudo de microcusteio realizado no Serviço de Genética Médica e Unidade de Neurologia Infantil do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Uma coorte de 43 pacientes portadores de AME-5q com fenótipos classificados como tipos 1 a 4 tiveram os custos de seus acompanhamentos ambulatoriais e hospitalares referentes ao ano 2019 avaliados de forma retrospectiva por meio do método *time-driven activity based costing* (TDABC) [31]. Os custos relacionados aos diferentes fenótipos da AME foram atribuídos aos estados de saúde do modelo de acordo com a classificação proposta por Butchbach (2016) e foram considerados custos mensais compatíveis ao ciclo do modelo.

Tabela 10. Custos mensais dos estados de transição do modelo

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 11. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal

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

§ Assumindo isonomia de tratamento tributário com nusinersena

* Preço proposto para submissão Conitec e incorporação em 2019

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

Como análise de sensibilidade determinística foi construído um diagrama de Tornado onde os parâmetros foram variados de acordo com seus intervalos de confiança. O valor do risdiplam não foi variado na análise de sensibilidade, porém é uma das variáveis que mais impactam o modelo. Uma simulação com o valor do risdiplam onerado com preço PMVG 18% foi realizada para observar o comportamento da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) nessa situação. A tabela 12 fornece os valores utilizados no diagrama de Tornado.

Tabela 12. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetros	Limite inferior	Limite superior	Distribuição ASP
Proporção de pacientes do sexo feminino na linha de base	26%	75%	Beta
Peso corporal (kg)	7,4	21,7	Gama
Risdiplam: probabilidade de transição Não senta -> Senta com apoio	0,0248	0,9029	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta com apoio --> Não senta	0,0314	0,2970	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Senta com apoio	0,0029	0,0184	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta com apoio --> Senta sem apoio	0,0182	0,0793	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Fica em pé	0,0011	0,0114	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Fica em pé --> Senta sem apoio	0,0254	0,1388	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Fica em pé --> Caminha	0,0000	0,0607	Beta
Risdiplam: probabilidade de transição Caminha --> Fica em pé	0,0253	0,1606	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Não senta --> Senta com apoio	0,0248	0,8916	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta com apoio --> Não senta	0,0314	0,5497	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Senta com apoio	0,0029	0,0178	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta com apoio --> Senta sem apoio	0,0182	0,0884	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Senta sem apoio --> Fica em pé	0,0000	0,0001	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Fica em pé --> Senta sem apoio	0,0254	0,9049	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Fica em pé --> Caminha	0,0000	0,0001	Beta
Tratamento de suporte: probabilidade de transição Caminha --> Fica em pé	0,0253	0,3428	Beta
Razão de riscos entre nusinersena e risdiplam para probabilidades de transição	0,49	0,82	Log Normal

Custo mensal com hospitalizações: "Não senta" (R\$)	R\$ 528	R\$ 881	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Senta com apoio" (R\$)	R\$ 209	R\$ 348	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Senta sem apoio" (R\$)	R\$ 209	R\$ 348	Log Normal
Custo mensal com hospitalizações: "Fica em pé" (R\$)	R\$ 34	R\$ 57	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Não senta" (R\$)	R\$ 110	R\$ 183	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Senta com apoio" (R\$)	R\$ 85	R\$ 142	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Senta sem apoio" (R\$)	R\$ 85	R\$ 142	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Fica em pé" (R\$)	R\$ 59	R\$ 98	Log Normal
Custo mensal ambulatorial: "Caminha" (R\$)	R\$ 76	R\$ 127	Log Normal
Custo mensal do suporte ventilatório permanente (R\$), esses valores são multiplicados pela proporção de pacientes em uso de ventilação (10%)	R\$ 245	R\$ 408	Log Normal
Valor de Utilidade: "Não senta"	0,4476	0,5251	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Senta com apoio"	0,5096	0,5589	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Senta sem apoio"	0,5096	0,5589	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Fica em pé"	0,50	0,63	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade
Valor de Utilidade: "Caminha"	0,8	0,8712	1 - Gama da utilidade convertida em desutilidade

ST, sobrevida total.

Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Nusinersena	9.551.218	9,73	9.383.125	0,1	96.352.206,05
Risdiplam	14.145.685	9,81	4.594.466,42	0,086	53.004.369,16

Nessa simulação inicial, o nusinersena sofre dominância estendida do risdiplam, ou seja, ao oferecer esse medicamento a uma proporção da população e cuidado de suporte a outra parcela, o nusinersena seria uma alternativa mais cara e menos efetiva. Assim o nusinersena foi excluído e uma nova simulação foi feita apenas com risdiplam e Cuidado de Suporte (Tabela 14 e Figura 10).

Tabela 14. Resultados da avaliação econômica excluindo dominância estendida.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Risdiplam	14.145.685	9,81	13.977.591,12	0,1841	75.938.549,34

Em um horizonte temporal da vida toda, excluindo o nusinersena que sofre dominância estendida a RCEI é de R\$ 75.938.549,34/QALY.

As variáveis que compuseram o diagrama de tornado que mais impactaram o modelo foram: a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “caminha” no braço risdiplam; a probabilidade mensal de transitar do estado “senta sem apoio” para “fica em pé” no braço risdiplam; a probabilidade mensal de transitar do estado “fica em pé” para o estado “senta sem apoio” no braço risdiplam; e a probabilidade mensal de transitar do estado “caminha” para o estado “fica em pé” no braço risdiplam. A RCEI variou de R\$27.491.392,72/QALY até R\$ 140.885.820,43/QALY.

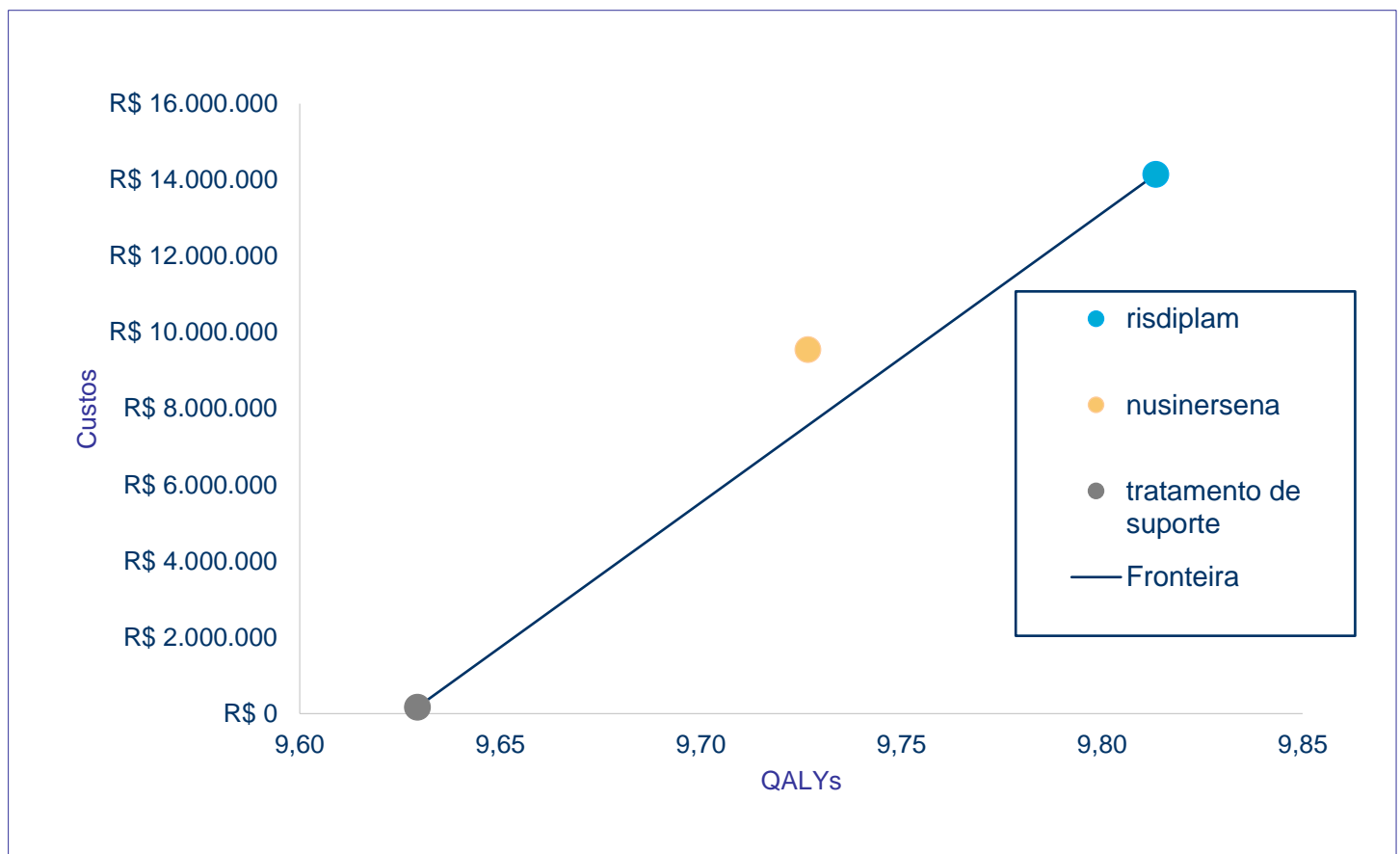


Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam

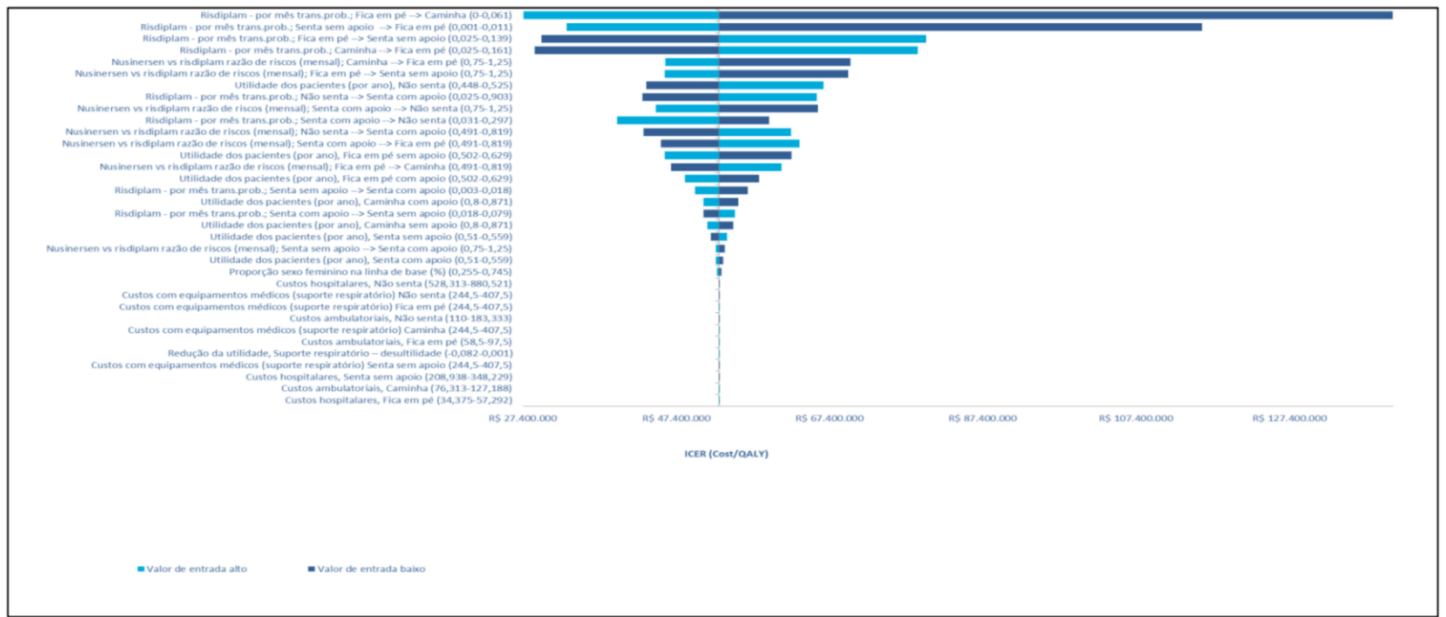


Figura 11. Diagrama de Tornado

Na análise de sensibilidade probabilística 100% das simulações do risdiplam foram mais efetivas com um custo maior em relação ao nusinersena; em 100% das simulações risdiplam foi mais efetivo e mais custoso do que o nusinersena. Na comparação com o tratamento de suporte, em 57,1% das simulações risdiplam esteve associado a maior efetividade a um maior custo, e em 42,9% dos casos, o tratamento de suporte seria mais efetivo a um custo menor. Esse resultado apresentado pelo demandante sugere que o nusinersena é menos efetivo que o tratamento de suporte e está incoerente com a análise determinística que sugere o contrário. O arquivo enviado pelo demandante mostra como resultado da análise de sensibilidade probabilística um resultado médio de efetividade de 9,71 QALYs para o tratamento de suporte e um valor menor para o nusinersena de 9,67. Não é possível rodar novas simulações da análise de sensibilidade probabilística no modelo enviado para tentar se aprofundar na questão.

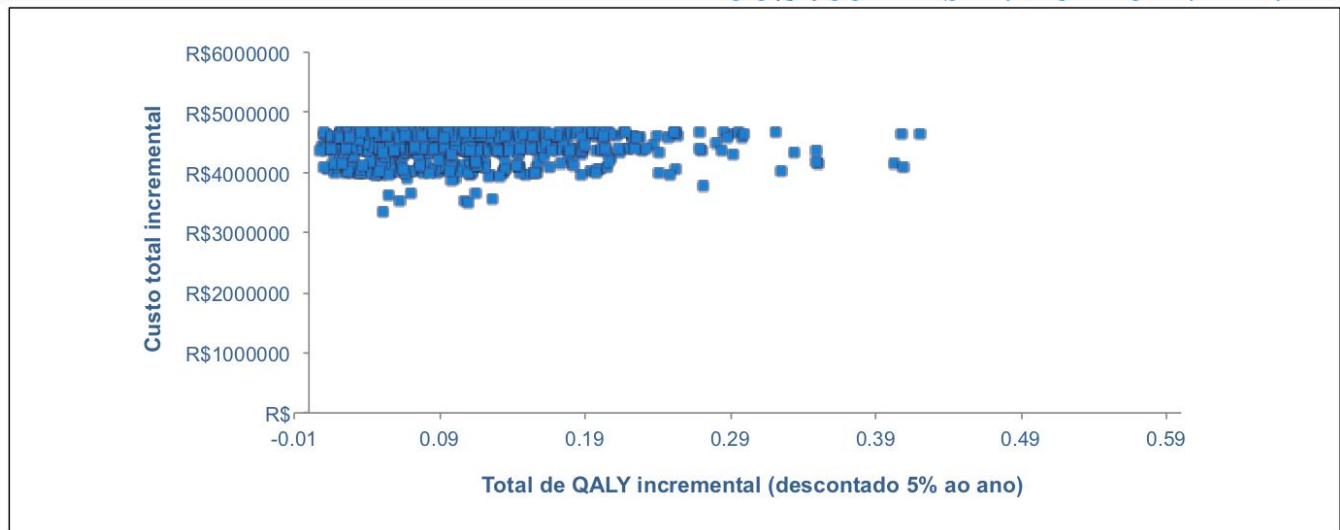


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística

Ao analisar o modelo com o preço do risdiplam correspondente ao PMVG 18% (R\$ 44.173,02), o nusinersena deixa de sofrer dominância estendida. A RCEI do risdiplam em relação ao nusinersena é de R\$ 172.606.460,68/QALY. A tabela 15 e a figura 13 mostram os resultados dessa análise.

Tabela 15. Resultado da avaliação econômica considerando o preço sem desoneração de impostos.

Tecnologia	Custo do tratamento (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental	Efetividade incremental	RCEI (R\$/QALY)
Cuidado de Suporte	168.094	9,63	-	-	
Nusinersena	9.551.218	9,73	9.383.125	0,1	96.352.206,05
Risdiplam	24.512.902	9,81	14.961.683	0,09	172.606.460,67

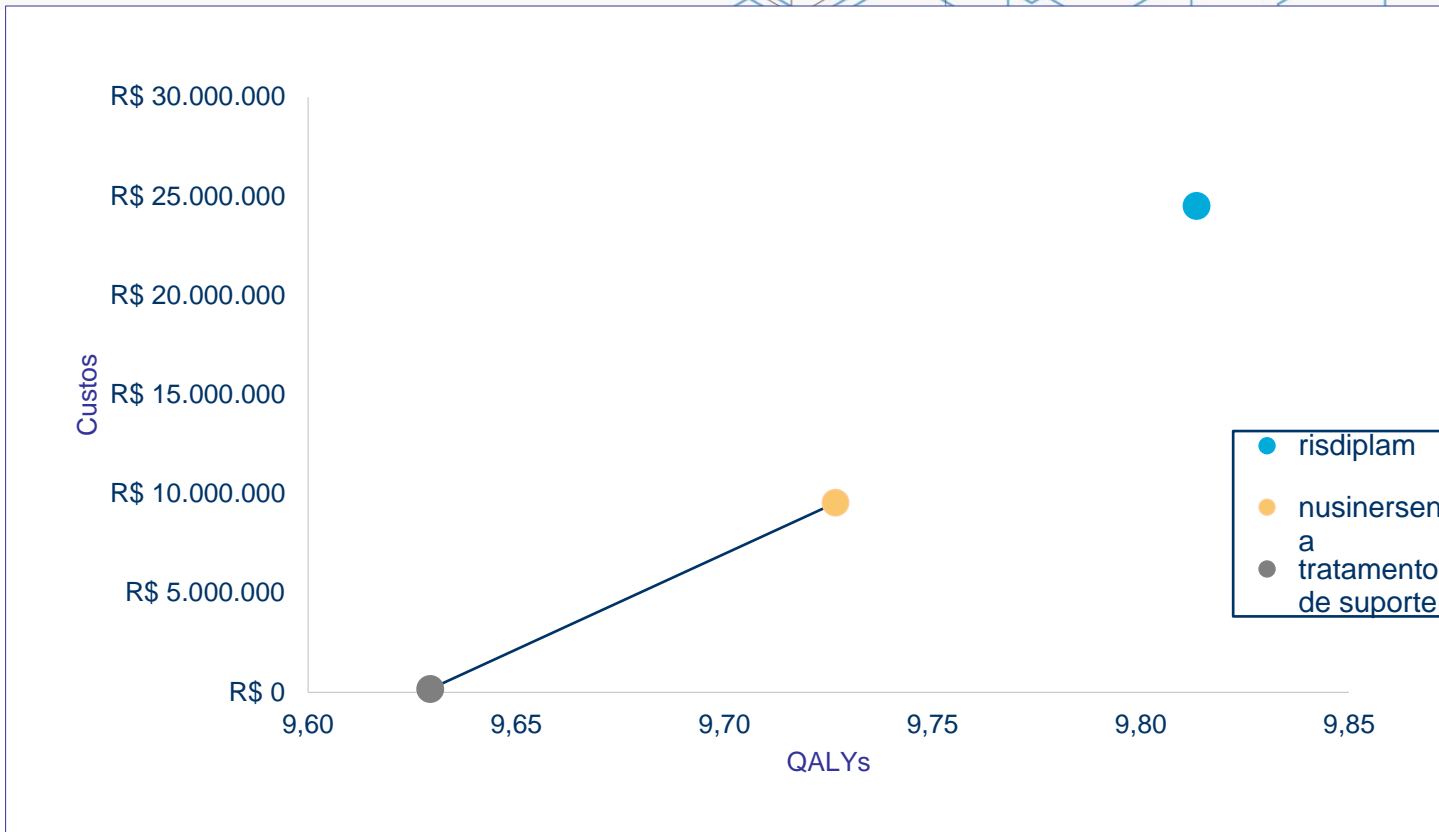


Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar *desoneração* de impostos.

7.2 Impacto orçamentário

Com o objetivo de avaliar o impacto financeiro da incorporação do risdiplam para tratamento de AME tipo II e IIIa, o demandante apresentou uma análise de impacto orçamentário (AIO). A AIO foi dividida e uma análise foi realizada para AME tipo II e outra para AME tipo IIIa. O demandante justifica a seleção do subgrupo de pacientes com AME tipo IIIa à uma priorização proposta que considera dois fatores: (i) necessidade médica não atendida da população de AME tipo III, sendo os pacientes com tipo IIIa de acometimento mais grave; (ii) e o foco na otimização dos recursos restringindo o impacto orçamentário para o SUS. Apesar de construir a análise com essa subpopulação, o demandante impetrou a demanda para incorporar o medicamento com indicação para pacientes com AME tipo II e III independente do subtipo III da AME.

Para a análise a população alvo foi dividida em três categorias: (1) casos incidentes, (2) prevalência prévia e (3) prevalência nova. Além disso o demandante construiu 4 cenários para a análise com horizonte temporal de 5 anos.

A prevalência prévia é a quantidade de casos previamente existentes ao período de análise do presente estudo de impacto orçamentário. Os casos foram estimados a partir de um estudo de *linkage* de bancos de dados do DATASUS que identificou por meio do cruzamento de dados como códigos CID, códigos de pedidos de reembolso de procedimentos

e medicamentos, e pacientes portadores de AME ativos no sistema de saúde no período de outubro de 2019 a setembro de 2020. Para AME tipo II a idade do diagnóstico foi estimada a partir da data do primeiro pedido de reembolso relacionado à AME, sendo a idade ao diagnóstico >6 meses até 18 meses utilizada como proxy para esses pacientes. Para AME tipo IIIa, a idade ao diagnóstico >18 meses até 36 meses foi utilizada como proxy (Tabela 16). A partir da análise das datas dos mais recentes pedidos de reembolso relacionados à AME, o estudo foi capaz de identificar pacientes ativos no sistema, bem como sua idade atual (setembro de 2020) aproximada, o que possibilitou a identificação dos casos de AME tipo II e IIIa com idade atual estimada em até 25 anos. Isso resultou em 266 casos prevalentes de AME tipo II e 215 do tipo IIIa no SUS na faixa etária de interesse, dos quais 218 (82%) do tipo II e 194 (90%) do tipo IIIa estariam fora de suporte ventilatório invasivo permanente [32].

Tabela 16. Estimativa da prevalência prévia para AME.

Classificação do tipo de AME por proxy de idade ao diagnóstico	Idade no primeiro pedido de reembolso	<2 anos	2 - < 6 anos	6 - <11 anos	12 - 17 anos	18 - 25 anos	>26 anos	Total
Tipo 1	0 até 6 meses	34	57	34	0	0	0	125
Tipo 2	>6 até 18 meses	44	106	113	3	0	0	266
Tipo 3a	>18 até 36 meses	2	96	96	21	0	0	215
Tipo 3b	>36 meses	0	33	190	252	215	841	1531
Todos	Qualquer idade	80	292	433	276	215	841	2137

A prevalência nova são os casos incidentes de um ano que originam os casos de prevalência nova do ano subsequente. A cada ano, foi atualizada a proporção de sobreviventes livres de suporte ventilatório invasivo permanente (SVIP) e do custo total médio anual ajustado por peso corporal.

A incidência foi calculada a partir das projeções do IBGE para o número de nascidos vivos no Brasil entre os anos de 2022 a 2026 e de estimativas epidemiológicas da incidência de AME em geral, que relatam incidência entre um 1/6.000 até 1/11.000 nascidos vivos [29,33,34], o que resulta em uma estimativa de incidência entre 375 a 360 casos em cinco anos, com tendência de decréscimo. A proporção esperada de casos de AME tipo II entre todos os casos incidentes de AME foi estimada em 29% e 13% para AME tipo III, o que resulta numa estimativa de 218 a 209 casos de AME tipo II e 49 a 47 de tipo III incidentes no Brasil entre os anos de 2022 a 2026, com uma incidência média esperada total para cada ano de 213 e 48 casos novos ao ano de AME tipos II e III, respectivamente[35].

Aplicando-se informação obtida a partir do estudo de Mendonça e colaboradores [32], considerou-se que 82% dos casos incidentes de AME tipo II e 90% do tipo III estariam livres de SVIP, o que corresponde a uma média de 88 e 43 casos ao ano livres de SVIP respectivamente. Sobre os casos de AME tipo III, foi calculada a quantidade esperada de casos

de AME tipo IIIa a partir da proporção de 12% que foi observada no estudo de *linkage* de dados do DATASUS, resultando em uma incidência média anual esperada de 5 casos de AME tipo IIIa fora de SVIP.

Tabela 17. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência *prévia* de casos de AME tipo II no Brasil

	2022	2023	2024	2025	2026
Ano 1 de tratamento	88	88	88	88	88
Ano 2 de tratamento	0	88	88	88	88
Ano 3 de tratamento	0	0	88	88	88
Ano 4 de tratamento	0	0	0	88	88
Ano 5 de tratamento	0	0	0	0	88
Casos incidentes no ano*	88	88	88	88	88
Prevalência nova acumulada no ano*	0	88	176	264	352
Prevalência prévia esperada a cada ano*§	218	218	218	218	218

* Somente casos livres de suporte ventilatório invasivo permanente

§ Assumindo que não há casos de AME tipo 2 em tratamento pelos SUS em 2021, e que a efetiva cobertura para essa população será iniciada a partir de 2022.

Tabela 18. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência *prévia* de casos de AME tipo III no Brasil

	2022	2023	2024	2025	2026
Ano 1 de tratamento	5	5	5	5	5
Ano 2 de tratamento	0	5	5	5	5
Ano 3 de tratamento	0	0	5	5	5
Ano 4 de tratamento	0	0	0	5	5
Ano 5 de tratamento	0	0	0	0	5
Casos incidentes no ano*	5	5	5	5	5
Prevalência nova acumulada no ano*	0	5	11	16	21
Prevalência prévia esperada a cada ano*§	175	175	175	175	175

* Somente casos livres de suporte ventilatório invasivo permanente

§ Assumindo que não há casos de AME tipo 3a em tratamento pelos SUS em 2021, e que a efetiva cobertura para essa população será iniciada a partir de 2022.

O cenário 1 representa a continuidade da incorporação do nusinersena no SUS considerando uma progressão linear de incorporação de 40% até 90% com os pacientes que ainda não estariam recebendo o nusinersena, fazendo tratamento de suporte exclusivamente. O demandante considerou a prevalência *prévia* de 218 pacientes de AME tipo II e 175 de AME tipo IIIa baseados nos dados do DATASUS (Tabela 19).

O cenário 2 considerou a incorporação do risdiplam entre 20% e 45% nos casos de incidência, prevalência nova e prévia ao longo do horizonte temporal. As mesmas proporções foram consideradas para o nusinersena no caso de AME tipo II (Tabela 19). Foi realizado ajuste de dose de risdiplam mês a mês ao longo de 5 anos de acordo com o peso médio esperado para pacientes com AME tipo II, considerando início do tratamento ao diagnóstico, com idade de 11 meses e peso inicial de 6,45 kg [30,32]. O mesmo foi feito para os pacientes com AME tipo III com idade inicial de dois anos e peso de 9,77kg. Aqueles que ainda não estivessem recebendo tratamento com risdiplam estariam recebendo tratamento de suporte exclusivo em uma proporção complementar decrescente de 60 até 10% ao longo de cinco anos.

O cenário 3 considerou hipoteticamente que 100% dos pacientes estavam usando nusinersena ao longo dos 5 anos. Ele foi utilizado para comparar com o cenário 4 onde 100% dos pacientes estavam usando o risdiplam. No cálculo do risdiplam em todos os cenários foi realizado o ajuste de dose para o peso médio esperado a cada mês durante o horizonte de 5 anos. A tabela 19 resume os cenários analisados.

Tabela 19. Cenários de *market share* para AME tipo II utilizados no modelo.

Cenário 1 - Provável, curva incorporação nusinersena	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência nova	0%	40-90%*	60-10%**
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	0%	Pacientes em uso nusinersena	0%
Cenário 2 - Provável, curva incorporação risdiplam	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	20-45%***	20-45%***	60%-10%**
Prevalência nova	20-45%***	20-45%***	60%-10%**
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	Pacientes em uso Risdiplam	Pacientes em uso Nusinersena	0%
Cenário 3 - Hipotético, 100% Nusinersena	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%	0%
Prevalência nova	0%	100%	0%
Prevalência prévia	0%	100%	0%
Suporte associado	0%	100%	0%
Cenário 4 - Hipotético, 100% Risdiplam	Risdiplam	Nusinersena	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	100%	0%	0%
Prevalência nova	100%	0%	0%
Prevalência prévia	100%	0%	0%
Suporte associado	100%	0%	0%

Tabela 20. Cenários de *market share* para AME tipo III utilizados no modelo

Cenário 1 – Tratamento de suporte exclusivo	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%
Prevalência nova	0%	100%
Prevalência prévia	0%	100%
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não se aplica
Cenário 2 - Curva de incorporação de risdiplam	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	40-90%*	60%-10%**
Prevalência nova	40-90%*	60%-10%**
Prevalência prévia	40-90%*	60%-10%**
Suporte associado	Não considerado no caso-base	Não se aplica
Cenário 3 - Tratamento de suporte exclusivo	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	0%	100%
Prevalência nova	0%	100%
Prevalência prévia	0%	100%
Suporte associado	Não considerado nessa análise	Não se aplica
Cenário 4 - Hipotético, 100% Risdiplam	risdiplam	Tratamento de Suporte Exclusivo
Casos incidentes	100%	0%
Prevalência nova	100%	0%
Prevalência prévia	100%	0%
Suporte associado	Não considerado nessa análise	Não se aplica

* Representa a seguinte evolução linear da incorporação ao longo de 5 anos: 2022, 40%; 2023, 52,5%; 2024, 65%; 2025, 77,5%; 2026, 90%.

** Representa a seguinte evolução linear redução da utilização ao longo de 5 anos: 2022, 60%; 2023, 57,5%; 2024, 35%; 2025, 22,5%; 2026, 10%.

Para os custos do risdiplam foi considerado para os pacientes que estavam em prevalência prévia (idade inicial de 4 anos e 9 meses) a dose máxima do risdiplam prevista para pacientes acima de 20kg (5mg/dia). A partir do preço proposto de R\$25.370,00 por frasco de 60mg o valor total anual foi calculado um valor total anual fixo de R\$761.100,00. Para os casos incidentes e de prevalência nova, foi considerado pacientes com 11 meses de idade, com peso de 6,45kg para AME tipo II e dois anos de idade e 9,75kg para AME tipo III representando uma dose inicial de 0,2mg/kg/dia. Foi realizado o ajuste de dose por peso ao longo do tempo mensalmente. Foi calculado o valor de R\$422,83 por miligramas segundo o preço proposto pelo demandante. Para cada caso novo de AME, o custo anual médio nos primeiros 5 anos é calculado em R\$506.269,10 para AME tipo II e R\$ 618.513,14 para AME tipo III. O custo médio anual por paciente de prevalência prévia foi calculado com base na dose máxima de risdiplam prevista para pacientes acima de 20 kg (5 mg/dia), resultando em um valor total anual fixo de R\$ 761.100,00 por paciente.



Para o impacto nos pacientes com AME tipo II, o tratamento com nusinersena foi calculado a partir de um custo unitário de R\$159.000,00 por frasco contendo 12mg. Para os casos prevalentes foram consideradas 4 doses de 12mg ao ano conforme bula do medicamento. Os casos incidentes foram tratados com seis doses no primeiro ano, correspondendo a quatro doses de ataque, seguidos de uma dose a cada quatro meses. Esses custos foram ponderados pela proporção de casos prevalentes e incidentes. O custo da administração do medicamento de R\$3.175,00 também foi considerado. Assim, o primeiro ano de tratamento com o nusinersena custaria para o paciente médio o valor de R\$973.050,00. Para os anos de manutenção o custo anual por paciente é a soma das três doses com os custos de administração que resulta num valor anual de R\$486.525,00.

Os custos relacionados ao tratamento de suporte estão presentes na proporção de pacientes que não faz nenhum tratamento medicamentoso, tanto no braço do nusinersena quanto no do risdiplam e são o comparador do risdiplam nos casos de AME tipo III. O uso desses medicamentos modifica a distribuição da coorte em diferentes estados de desenvolvimento motor ao longo do tempo, impactando, inclusive, na necessidade ou não de suporte ventilatório. O custo do suporte ventilatório varia significativamente entre as três situações terapêuticas consideradas e a distribuição da coorte nesses estados de saúde seguiu as encontradas no modelo de custo-efetividade. A tabela 21 fornece essas distribuições e os custos relacionados aos estados de saúde para cada tratamento ao longo dos 5 anos.

Tabela 21. Custo e distribuição dos pacientes ao longo dos estados do modelo

Proporção de pacientes em cada estado de desenvolvimento motor	Não Senta	Senta com apoio	Senta sem apoio	Fica em pé	Caminha	Morte
Ano 1 - mês 6	0,06	0,07	0,75195	0,04421	0,07	0,00
Ano 2 - mês 18	0,11	0,05	0,73316	0,03278	0,07	0,01
Ano 3 - mês 30	0,14	0,06	0,70478	0,02934	0,06	0,01
Ano 4 - mês 42	0,16	0,06	0,67814	0,02770	0,06	0,02
Ano 5 - mês 54	0,18	0,06	0,65456	0,02657	0,06	0,02
Tratamento de Suporte - Custo anual médio ponderado por estado de saúde para AME tipo 2						
Ano 1 - mês 6	R\$1.000,50	R\$1.356,95	R\$8.697,81	R\$369,04	R\$555,76	-
Ano 2 - mês 18	R\$1.826,76	R\$987,58	R\$8.480,46	R\$273,64	R\$536,25	-
Ano 3 - mês 30	R\$2.311,39	R\$1.008,77	R\$8.152,20	R\$244,88	R\$517,34	-
Ano 4 - mês 42	R\$2.703,10	R\$1.060,20	R\$7.844,05	R\$231,23	R\$499,00	-
Ano 5 - mês 54	R\$3.034,54	R\$1.106,75	R\$7.571,21	R\$221,74	R\$481,21	-
Tratamento de Suporte - Custo anual médio ponderado por estado de saúde para AME tipo 3a						
Ano 1 - mês 6	R\$821,82	R\$1.130,41	R\$6.404,87	R\$234,22	R\$346,07	-
Ano 2 - mês 18	R\$1.500,51	R\$822,70	R\$6.244,82	R\$173,67	R\$333,92	-
Ano 3 - mês 30	R\$1.898,59	R\$840,36	R\$6.003,09	R\$155,42	R\$322,15	-
Ano 4 - mês 42	R\$2.220,34	R\$883,20	R\$5.776,18	R\$146,76	R\$310,73	-
Ano 5 - mês 54	R\$2.492,59	R\$921,98	R\$5.575,27	R\$140,74	R\$299,65	-

O resultado do impacto orçamentário do caso base é de R\$3.820.485,38 ao final de 5 anos comparando o cenário 2 (risdiplam + nusinersena) com cenário 1 (nusinersena) para AME tipo II no *market share* proposto (Tabela 22). Para AME tipo IIIa o impacto é de R\$505.269.799,77 em 5 anos comparando o cenário 2 (risdiplam) com cenário 1 (tratamento de suporte exclusivo) (Tabela 23).

Tabela 22. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo II

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$78.957.075,59	R\$78.018.805,33	- R\$ 938.270,26
2023	R\$125.438.872,76	R\$121.345.744,40	- R\$ 4.093.128,36
2024	R\$182.361.917,18	R\$178.593.037,74	- R\$ 3.768.879,43
2025	R\$249.721.390,46	R\$250.748.577,82	R\$1.027.187,36
2026	R\$327.513.672,30	R\$339.107.248,38	R\$11.593.576,08
Total em 5 anos	R\$963.992.928,29	R\$967.813.413,67	R\$3.820.485,38

A tendência de economia se transforma em impacto orçamentário nos dois últimos anos devido ao envelhecimento dos pacientes e consequente aumento de dosagem do risdiplam. Com a maior sobrevivência dos pacientes, o número de indivíduos prevalentes e utilizando a dose máxima aumentará ao longo dos anos e a tendência para horizontes maiores de 5 anos é um aumento no impacto orçamentário.

Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo III

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$1.872.070,16	R\$60.833.797,21	R\$58.961.727,05
2023	R\$1.920.125,25	R\$80.787.857,43	R\$78.867.732,18
2024	R\$1.968.942,68	R\$101.848.091,31	R\$99.879.148,63
2025	R\$2.018.382,81	R\$124.157.983,37	R\$122.139.600,56
2026	R\$2.068.315,43	R\$147.489.906,79	R\$145.421.591,36
Total em 5 anos	R\$9.847.836,33	R\$515.117.636,11	R\$505.269.799,77

O demandante calculou o cenário ao desconsiderar a desoneração, onde para AME tipo II ao final de 5 anos, o impacto resulta em R\$ 210.102.344,52 e para AME tipo III o valor chega a R\$ 724.586.497,13.

Na comparação de cenários onde 100% dos pacientes estariam usando nusinersena ou risdiplam para AME tipo II, a economia produzida foi calculada em - R\$3.466.464,86 (Tabela 24).

Tabela 24. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo II.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$191.749.233,00	R\$ 187.057.881,69	- R\$4.691.351,31
2023	R\$234.563.433,00	R\$218.970.563,06	- R\$15.592.869,94
2024	R\$277.377.633,00	R\$265.781.080,89	- R\$11.596.552,11
2025	R\$320.191.833,00	R\$322.842.639,08	R\$2.650.806,08
2026	R\$363.006.033,00	R\$388.769.535,41	R\$25.763.502,41
Total em 5 anos	R\$1.386.888.165,00	R\$1.383.421.700,14	- R\$3.466.464,86

Na comparação de cenários onde 100% dos pacientes estariam usando tratamento de suporte exclusivo ou risdiplam para AME tipo III, o impacto orçamentário produzido foi calculado em R\$770.467.828,60 (Tabela 25).

Tabela 25. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo III.

Ano	Impacto orçamentário com comparador (Cenário base) ¹	Impacto orçamentário com o comparador ¹ e a intervenção ²	Impacto Orçamentário Incremental com a intervenção
2022	R\$1.872.070,16	R\$149.276.387,79	R\$147.404.317,63
2023	R\$1.920.125,25	R\$152.144.377,02	R\$150.224.251,77
2024	R\$1.968.942,68	R\$155.629.171,34	R\$153.660.228,66
2025	R\$2.018.382,81	R\$159.617.867,40	R\$157.599.484,59
2026	R\$2.068.315,43	R\$163.647.861,39	R\$161.579.545,96
Total em 5 anos	R\$9.847.836,33	R\$780.315.664,93	R\$770.467.828,60

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE):

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

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

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

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados *ClinicalTrials.gov* e *Cortellis™*, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos II e III (até 25 anos de idade), que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente. A busca foi realizada no dia 30 de agosto de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) *ClinicalTrials*: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Spinal Muscular Atrophy | Phase 2, 3, 4;

(ii) *Cortellis*: Current Development Status (Indication (Spinal muscular atrophy) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) AND Any Text ("Type 2" OR "Type II" OR "Type 1" OR "Type I")

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou superior, inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou há mais de cinco anos na *European Medicines*

Agency (EMA) ou no U.S. Food and Drug Administration (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para compor o esquema terapêutico da AME 5q tipos II e III (Quadro 6).

Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipos II e III.

Princípio ativo	Tipo de Ame	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para AME 5q
Onasemnogene abeparvovec	II e III	Estimulador do gene SMN1	Intravenosa	Fase 4 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Reldesemtiv	II e III	Ativador rápido de troponina I e T do músculo esquelético	Oral	Fase 2 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Apitegromab	II e III	Antagonista de GDF-8	Intravenosa	Fase 2 ^b	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro
Pyridostigmine	II e III	Inibidor de acetilcolinesterase	Oral	Fase 2 ^a	<u>ANVISA/EMA/FDA</u> Sem registro

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

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

a Completo

b Ativo, não recrutando

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma; Novartis Gene Therapies) é um medicamento de terapia gênica que expressa a proteína do neurônio motor de sobrevivência humana (SMN). É constituído por um vetor viral recombinante não replicante (vetor adenoassociado sorotipo 9 ou AAV9) modificado para conter o cDNA do gene SMN1 humano (36). Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de AME tipo I, mas não para AME tipo II e III (37-39). Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento clínico para o tratamento de indivíduos com AME tipo II e III. Nos ensaios clínicos, a tecnologia está sendo administrada por infusão intravenosa em dose única (40).

Reldesemtiv é um ativador de troponina I e T do músculo esquelético (36). Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME tipo II, III e IV em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos, sendo administrado como suspensão oral duas vezes ao dia (40). Ainda não possui registro para qualquer indicação na Anvisa, FDA e EMA (37-39). Em 2019, recebeu da EMA designação de droga órfã para o tratamento de AME (39).

Apitegromab é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo imunoglobulina G4 (IgG4) que inibe a ativação do precursor de miostatina latente (também conhecido como GDF8) (36). Está em fase 2 de desenvolvimento para o tratamento de AME de início tardia (tipo II e III) em indivíduos com idade entre 2 e 21 anos, sendo administrado no ensaio clínico por via intravenosa a cada quatro semanas (40). Ainda não possui registro para qualquer indicação na

Anvisa, FDA e EMA (2-4). Em 2018, recebeu da EMA designação de droga órfã para o tratamento de AME (39). Em 2021, o FDA concedeu designação de aprovação acelerada para o tratamento da AME (38).

Pyridostigmine inibe a degradação enzimática natural da acetilcolina, aumentando sua disponibilidade biológica na junção neuromuscular (41). Apesar de possuir registro na Anvisa e FDA para outras indicações clínicas, ainda não possui registro para a AME (37-39). Está em fase 2 de desenvolvimento para tratamento de indivíduos (idade igual ou superior a 12 anos) com AME tipos II, III e IV, sendo administrado quatro vezes ao dia por via oral. O estudo foi concluído em 2018, contudo, até a última atualização desta seção, ainda não havia resultados publicados (40).

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de risdiplam em indivíduos com AME tipo II e III possui evidências de efetividade favoráveis, porém incertas em relação ao tamanho de efeito e precisão no desfecho crítico de pacientes que alcançam uma diferença minimamente relevante na escala diferença na escala MFM-32 (diferença ≥ 3): 38% (IC95%: 29,7 a 47,6) vs. 24% (IC95%: 14,4 a 36,4) e um NNT de 7,0 (IC95%: 3,5 a 3472). A ausência de uma comparação direta com o tratamento disponível no SUS (nusinersena) e a imprecisão relacionada à amplitude dos intervalos de confiança são as principais limitações da evidência disponível, tendo a certeza da evidência sido considerada BAIXA ($\oplus\oplus\ominus\ominus$) nos desfechos críticos e importantes de efetividade.

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

Os resultados determinísticos da análise de custo-efetividade apresentam uma RCEI para o risdiplam de R\$ 75.938.549,34/QALY onde o nusinersena sofre dominância estendida e é excluído do *ranking* final de custo-efetividade incremental. Com o reajuste de preço para um valor desconsiderando desoneração de impostos essa dominância não acontece e a RCEI do risdiplam sobe para R\$ 172.606.460,67/QALY comparado a R\$ 96.352.206/QALY do nusinersena. Em

ambos os cenários o valor da RCEI está muito distante da possibilidade de uma avaliação comparativa a algum limiar de disposição a pagar do sistema de saúde. Do ponto de vista metodológico, a análise determinística foi desenhada de maneira satisfatória, onde faltou apenas uma discussão aprofundada sobre as variáveis que mais impactavam o modelo no diagrama de Tornado. A análise de sensibilidade probabilística possui problemas apresentando resultados incoerentes onde o tratamento de suporte seria mais efetivo que o nusinersena. Os resultados da avaliação econômica em resumo apresentam limitações importantes quanto as incertezas para serem utilizados na tomada de decisão.

A análise de impacto orçamentário foi desenhada separando a incorporação para os pacientes do tipo II e tipo IIIa subtipo de pacientes que possuem um acometimento mais grave da doença. Em 5 anos o impacto orçamentário para AME tipo II fica em R\$3.820.485,38. Com o passar dos anos esse valor tende a aumentar numa velocidade maior pois os pacientes prevalentes aumentariam de peso e utilizariam a dose máxima do risdiplam que não é capaz de gerar economia em relação ao nusinersena. O impacto em 5 anos para o AME tipo IIIa seria de R\$505.269.799,77. Somada ambas as indicações resultamos em R\$509.090.285,15. Ao ignorar a desoneração de impostos, os impactos do AME tipo II e IIIa somados resulta em 5 anos no valor de R\$ 926.688.841,65. Um valor elevado que deve ser ponderado pela efetividade do medicamento.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 23/06/2021 a 07/07/2021. Oito pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

No relato, a representante informa que tem 17 anos e foi diagnosticada com AME quando tinha 1 ano e 8 meses. Ela lembra que a AME é uma doença progressiva e que, portanto, implica perdas lentas, mas constantes. No caso da participante, ela diz não mais conseguir realizar uma série de atividades das quais ela era capaz quando era mais nova e que eram importantes para a sua maior independência e autonomia, como conseguir levantar os braços no nível dos ombros.

Ela recorda que, na infância, não havia qualquer possibilidade de tratamento para AME, além dos cuidados multidisciplinares (fisioterapia, terapia ocupacional etc.), reafirmando a importância dessas terapias, que ela diz fazer uso até os dias de hoje e que são essenciais para o seu desenvolvimento, bem como para evitar o surgimento de complicações. No entanto, a representante lembra que muitas pessoas sequer têm acesso a esses cuidados, e muito menos às terapias medicamentosas de alto custo. De todo modo, mesmo tendo acesso às terapias multidisciplinares desde criança, ela desenvolveu contraturas (escoliose e encurtamentos), que são manifestações decorrentes do próprio curso da AME e,



segundo ela, é muito raro que uma pessoa com AME não as apresente. Além disso, a participante passou por diversos episódios de pneumonia e internações, como também precisou passar por uma extensa cirurgia de correção de escoliose e fazer uso de BIPAP (aparelho que mantém o fluxo de ar nas vias aéreas superiores, simulando a respiração natural e é utilizado para o tratamento de apneia do sono e outras doenças que gerem dificuldades respiratórias) para dormir.

Quando começaram os estudos do primeiro medicamento para AME, ela e seus familiares tiveram a esperança de, pelo menos, interromper a progressão da doença. Quando o medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tentaram obter acesso e, diante da indisponibilidade no SUS ou em planos de saúde, recorreram à via judicial. Com isso, houve uma espera de três anos para que pudesse iniciar o tratamento medicamentoso com o nusinersena.

Obter o acesso ao tratamento com o nusinersena foi, para a participante, uma importante conquista. Porém, com a necessidade da realização da cirurgia para escoliose, as aplicações eram complicadas e dolorosas. Dessa maneira, ela considera que aquele não era o medicamento adequado para o seu caso. Com o registro do risdiplam na Anvisa, ela e sua família tiveram mais uma esperança de conseguir melhorias no tratamento. Novamente, a obtenção do medicamento foi garantida por meios judiciais, de maneira que a participante iniciou o tratamento com o risdiplam há seis meses.

A participante retorna à questão das dificuldades cotidianas ligadas à AME, anteriores ao tratamento com risdiplam, como exemplos, a dificuldade de se vestir, ir ao banheiro, mover-se de um lugar para outro, dentre outras, que impactam negativamente na sua qualidade de vida. Contudo, ao iniciar o tratamento com a tecnologia, em poucos dias a paciente diz ter sentido melhoras em diversas atividades do dia a dia, como levantar objetos mais pesados, retirar um casaco de moletom sozinha, pentear os cabelos, aumento do controle da cabeça e do tronco, pegar uma travessa de comida sobre a mesa e abrir a porta do micro-ondas. Todas essas ações, por mais triviais que pareçam ser, foram muito importantes para o aumento de sua qualidade de vida e autonomia. Com isso, ela se sente mais forte, segura e percebe que seu corpo está respondendo ao medicamento.

Ademais, ela pontua que seus exames mais recentes demonstraram melhoras na atividade respiratória e diminuição da quantidade de episódios de apneia noturna (interrupções da respiração durante o sono). As fisioterapeutas que acompanham seu tratamento também perceberam melhoras no condicionamento, as quais ela mesma percebe quando, por exemplo, conseguiu passar mais tempo na esteira sem aumento do esforço. Mais especificamente sobre o risdiplam, a representante destaca que, por se tratar de um medicamento oral, é mais fácil de ser manipulado e administrado. No seu caso, ela é capaz de ingeri-lo sozinha. Além disso, diz não ter tido qualquer efeito adverso e apenas benefícios com seu uso. A participante finaliza lembrando que desacelerar o curso de uma doença como a AME significa muito para os pacientes e reforça a importância de garantir o acesso ao tratamento a todas as pessoas com AME.

Após a fala, a participante foi questionada sobre a diferença entre o tratamento por via oral (como é o caso do risdiplam) e o tratamento com nusinersena, já que ela usou as duas alternativas farmacológicas. Ela recorda que no início do ano obteve o tratamento com nusinersena, porém, como precisou ser submetida a uma cirurgia para correção de

escoliose quatro anos antes, a aplicação do nusinersena era mais complicada, dada a dificuldade de encontrar um local apropriado para tal. Exatamente por esse motivo, optou-se por utilizar o risdiplam. Como informado, ela consegue ingeri-lo sozinha, precisando apenas de ajuda para pegar o medicamento na geladeira, pois ele precisa ser refrigerado. Afora isso, ela consegue de forma autônoma abrir o frasco, colocá-lo na seringa e tomá-lo. Ela, então, reforça como essa possibilidade é importante para a independência dos pacientes.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

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

O Plenário considerou que apesar das evidências científicas analisadas serem de boa qualidade, há uma grande incerteza quanto a magnitude e precisão do efeito nos desfechos considerados críticos. O impacto orçamentário mostrando um alto valor ao final de cinco anos, também foi concludente para a recomendação.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



13. 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 I. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
3. Singh NN, Shishimorova M, Cao LC, Gangwani L, Singh RN. A short antisense oligonucleotide masking a unique intronic motif prevents skipping of a critical exon in spinal muscular atrophy. *RNA Biol.* 6:341–50.
4. Bowerman M, Becker CG, Yáñez-Muñoz RJ, Ning K, Wood MJA, Gillingwater TH, et al. Therapeutic strategies for spinal muscular atrophy: SMN and beyond. *Dis Model Mech.* 2017;10:943–54.
5. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). *Hum Genet.* 1993;91:295–7.
6. Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology.* 1992;11:34–8.
7. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:27–32.
8. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021. p. 29.
9. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatr (Rio J).* 2010;86:261–70.
10. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:365–7.
11. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Risdiplam (Evrysdi®): indicado para tratamento de atrofia muscular espinhal. Dossiê de submissão. 2021. p. 122.
12. Zodiac Produtos Farmacêuticos S.A. ELIGARD® acetato de leuprorrelina. Bula do profissional (aprovada pela ANVISA em 10/11/2020). Brasília: Anvisa; 2020.
13. Oskou M, Day J, Deconinck N, Mazzone E, Nascimento A, Saito K. SUNFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Patients with Type 2 or Non-ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (2240). *Am Acad Neurol.* 2021.
14. Day J, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, Borell S, Goemans N, Kirschner J, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord.* 2020;30:S123.
15. Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day J, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, et al. SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). 6th Congr Eur Acad Neurol. Paris; 2020.
16. Winnie Y, Carmen M, Kletzl H. CLINICAL STUDY REPORT: BP39055, (Sunfish) A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal musc. 2020.
17. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal



toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:54–65.

18. Ribeiro VA, Sutherland S, Daigl M. Indirect Treatment Comparison (ITC) of Treatments for Muscular Spinal Atrophy (SMA) Types 1, 2 and 3. Unpublished Report. 2020.
19. Agresti A, Coull BA. Approximate Is Better than “Exact” for Interval Estimation of Binomial Proportions. *Am Stat.* 1998;52:119–26.
20. Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH). NCT02908685. *Clinicaltrials.gov*; 2021.
21. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal. *Med Decis Mak.* 2018;38:200–11.
22. EUnetHTA. GUIDELINE COMPARATORS & COMPARISONS: Direct and indirect comparisons. 2013. p. 1–34.
23. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting Indirect Treatment Comparisons and Network Meta-Analysis for Health-Care Decision Making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. *Value Heal.* 2011;14:417–28.
24. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value Heal.* 2011;14:429–37.
25. Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: A new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Heal.* 2012;15:940–7.
26. Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 2021;1–12.
27. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723–32.
28. Belter L, Cook S, Crawford T, Jarecki J, Jones C, Kissel J. An overview of the Cure SMA membership database: Highlights of key demographic and clinical characteristics of SMA members. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5:167–76.
29. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tabua de mortalidade [Internet]. Tabua de mortalidade. 2018. Available from: https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/2012/CV134_12
30. Chabanon A, Annoussamy M, Daron A, Pereon Y, Cances C, Vuillerot C, et al. Longitudinal data of the European prospective natural history study of patients with type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:S134.
31. Paula A, Etges S, Zanotto BS, Carmanin I, Ferrari RS, Lucia A, et al. Custos com os cuidados da atrofia muscular espinhal 5q (AME-5q) no Brasil Spinal muscular atrophy (SMA-5q) care-associated costs in Brazil. 2021;
32. de Holanda Mendonça R, Matsui C, Polido GJ, Serafim Silva AM, Kulikowski L, Dias AT, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020;6.
33. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis.* *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 2017;12:1–15.



34. Farrar MA, Carey KA, Paguinto SG, Chambers G, Kasparian NA. Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: An exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives. *BMJ Open*. 2018;8.
35. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80:155–65.

14. APÊNDICES

Quadro S1. Análise do risco de viés do estudo SUNFISH sobre o uso de risdiplam no tratamento de AME tipo II e III com a ferramenta RoB-2.0

Domínio	Item	Questões	Comentário	Resposta	Julgamento do risco de viés
1) Risco de viés no processo de randomização	1.1	A sequência de alocação dos participantes foi aleatória?	<i>A randomização foi realizada usando um Sistema de Resposta Interativo (voz/web) IxRS.</i>	Sim	Baixo risco
	1.2	Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	<i>Os pacientes e investigadores não sabiam do tratamento alocado do início da alocação até a conclusão de acompanhamento do último paciente nas avaliações de 24 meses</i>	Não	
	1.3	As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	<i>Os grupos foram semelhantes em relação às características basais de idade, sexo, cor e etnia, assim como em relação aos quadros clínicos, incluindo a proporção de tipo de AME e grau de funcionalidade (pontuação das escalas)</i>	Não	
2) Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1	Os participantes tinham conhecimento das intervenções às quais foram submetidos durante o estudo?	<i>Os pacientes e investigadores não sabiam do tratamento alocado do início da alocação até a conclusão de acompanhamento do último paciente nas avaliações de 24 meses</i>	Não	Baixo risco
	2.2	Os cuidadores ou as pessoas que estavam realizando as intervenções tinham conhecimento das intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	<i>Todos os indivíduos em contato direto com o paciente no centro de investigação foram mascarados, exceto pelo farmacêutico que manipulou o medicamento do estudo.</i>	Não	
	2.3	Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como S / PS / NI: os desvios da intervenção pretendida surgiram devido ao contexto do estudo?		Não	
	2.4	Se a pergunta 2.3 foi respondida como S / PS: é provável que os desvios afetaram o desfecho?		Não	
	2.5	Se a pergunta 2.4 foi respondida como S / PS: os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?		Não	

	2.6	Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?		Sim	
	2.7	Se a pergunta 2.6 foi respondida como N / PN / NI: existiu potencial para impacto substancial (no resultado) da falha de análise dos participantes no grupo em que foram randomizados?		Não	
3) Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho	3.1	Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	<i>As análises de 12 meses consideram os dados de 170 dos 180 participantes incluídos. Contudo, alguns resultados disponíveis refletem a situação setembro de 2019.</i>	Parcialmente Sim	Baixo risco
	3.2	Se a pergunta 3.1 foi respondida como N / PN / NI: existe evidência de que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?		Não	
	3.3	Se a pergunta 3.2 foi respondida como N / PN: a perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?		Não	
	3.4	Se a pergunta 3.3 foi respondida como S / PS / NI: é provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?		Não	
4) Risco de viés na mensuração do desfecho	4.1	O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?		Não	Baixo risco
	4.2	A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?		Não	
	4.3	Se as perguntas 4.1 e 4.2 foram respondidas como N / PN / NI: os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?		Não	
	4.4	Se a pergunta 4.3 foi respondida como S / PS / NI: a avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não	
	4.5	Se a pergunta 4.4 foi respondida que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		Não	
5) Risco de viés na seleção do resultado reportado	5.1	Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré-especificado, o qual foi finalizado antes de os dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?		Sim	Baixo risco

	5.2	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas mensurações elegíveis (exemplos: escalas, definições, pontos de seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?		Não	
	5.3	O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de múltiplas análises elegíveis do dado?		Não	

Quadro S2. Análise do risco de viés na revisão sistemática (AMSTAR-2)

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

