

Relatório de **recomendação**

Nº 710

M E D I C A M E N T O

Fevereiro / 2022

Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III

Brasília - DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração da Análise Crítica

Instituto de Medicina Social - UERJ

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

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Ivan Ricardo Zimmermann

Monitoramento do horizonte tecnológico

Laís Lessa Neiva Pantuzza - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Stéfani Sousa Borges - CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITIS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos - 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,

TABELAS

Tabela 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante...19	19
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.29	29
Tabela 3. Distribuição dos pacientes nos estados do modelo.33	33
Tabela 4. Dados brutos a partir dos quais foi ajustado o modelo <i>multiestado</i> para obtenção de probabilidades de transição no braço "risdiplam".....34	34
Tabela 5. Risdiplam, probabilidades de transição, ajustadas a partir do modelo <i>multiestado</i> (IC de 95%).35	35
Tabela 6. Resultados do grupo focal de especialistas sobre probabilidades de sobrevivência36	36
Tabela 7. Ajuste estatístico da curva de sobrevida36	36
Tabela 8. Riscos relativos calculados entre nusinersena e risdiplam.....37	37
Tabela 9. Valores de utilidade utilizados no modelo37	37
Tabela 10. Custos mensais dos estados de transição do modelo38	38
Tabela 11. Custo do risdiplam e do nusinersena considerando o custo de administração intratecal.....39	39
Tabela 12. Valores utilizados na análise de sensibilidade determinística.....40	40
Tabela 13. Resultados da avaliação econômica conduzida.....41	41
Tabela 14. Resultados da avaliação econômica excluindo dominância estendida.....42	42
Tabela 15. Resultado da avaliação econômica considerando o preço sem desoneração de impostos.....44	44
Tabela 16. Estimativa da prevalência prévia para AME.46	46
Tabela 17. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência <i>prévia</i> de casos de AME tipo II no Brasil47	47
Tabela 18. Casos incidentes, prevalência nova e prevalência <i>prévia</i> de casos de AME tipo III no Brasil47	47
Tabela 19. Cenários de <i>market share</i> para AME tipo II utilizados no modelo.48	48
Tabela 20. Cenários de <i>market share</i> para AME tipo III utilizados no modelo49	49
Tabela 21. Custo e distribuição dos pacientes ao longo dos estados do modelo51	51
Tabela 22. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo II.....52	52
Tabela 23. Impacto orçamentário incremental da incorporação para AME tipo III.....52	52
Tabela 24. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo II.53	53
Tabela 25. Impacto orçamentário incremental no cenário alternativo para AME tipo III.53	53
Tabela 26. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.....60	60
Tabela 27. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico...61	61

Tabela 28. Resultados da nova avaliação econômica de custo-minimização apresentada pelo demandante para AME tipo II.	66
Tabela 29. Resultados da nova avaliação econômica apresentada pelo demandante com para AME tipo IIIa	66
Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerando o novo preço para AME tipo II.	68
Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante para AME tipo IIIa.	69
Tabela 32. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.	71
Tabela 33. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico...71	

QUADROS

Quadro 1. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q	14
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	17
Quadro 3. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	18
Quadro 4. Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	20
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 6. Medicamentos potenciais para o tratamento da AME 5q tipos II e III.	55

FIGURAS

Figura 1. Representação do mecanismo associado à deficiência da proteína SMN em indivíduos com atrofia muscular espinhal (AME). Fonte: Adaptado de Bowerman, 2017 [4].....	14
Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020[2].....	15
Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2. Fonte: Elaboração própria	24
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]	26
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]	26
Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH. Fonte: Oskoui, 2021 [13]	27
Figura 7. Esquema de estados de transição do modelo de Markov.	33
Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas.....	35
Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes estatísticos.	36



Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam	42
Figura 11. Diagrama de Tornado	43
Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística	44
Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar <i>desoneração</i> de impostos.	45
Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica apresentada para AME tipo IIIa	67

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	9
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	9
3.	RESUMO EXECUTIVO	10
4.	INTRODUÇÃO.....	13
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
	4.2 Tratamento recomendado.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
	5.1 Preço proposto para incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	19
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	19
	6.2 Caracterização da evidência clínica.....	21
	6.2.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	25
	6.2.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	27
	6.3 Certeza geral da evidências (GRADE)	28
	6.4 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis da tecnologia	30
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	31
	7.1 Avaliação econômica	31
	7.2 Impacto orçamentário.....	45
8.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	54
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	54
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	57
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	59
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	59
	13.1 Contribuições técnico-científicas	60
	12.1 Contribuições sobre experiência ou opinião	70
	12.2 Avaliação global das contribuições.....	74
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	75
15.	DECISÃO	75
16.	REFERÊNCIAS.....	77
17.	APÊNDICES.....	80



Conitec



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.

Consulta pública: Realizada entre os dias 04/11/2021 e 23/11/2021 Foram recebidas 3.776 contribuições, sendo 351 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.425 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

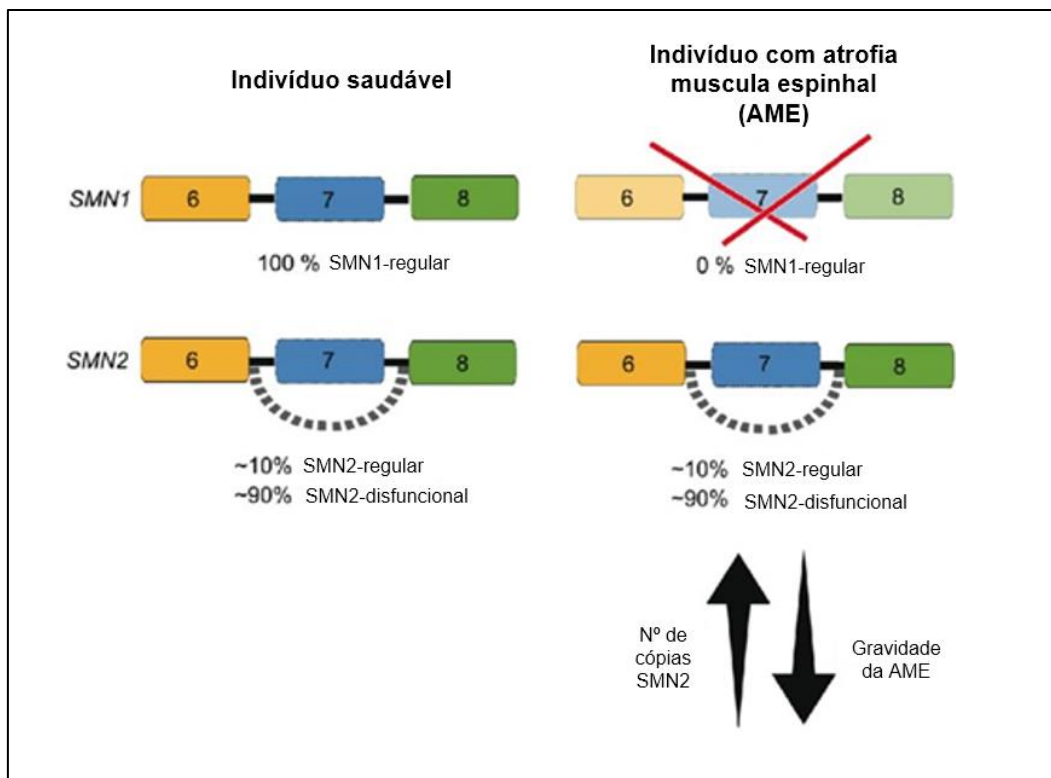
Recomendação final da Conitec: Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo II conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa. Esta recomendação justifica-se em virtude do aparecimento de novas evidências, da facilidade de uso em pacientes com escoliose avançada e do uso do medicamento fora do ambiente hospitalar no caso da AME tipo II. Também para este grupo foi estimada uma economia de recursos para o SUS. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que alterassem a recomendação preliminar da Comissão para AME tipo IIIa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 706/2022.

Decisão: Incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e de não incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 17, publicada no Diário Oficial da União nº 49, seção 1, página 95, em 14 de março de 2022.

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, tornado-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].

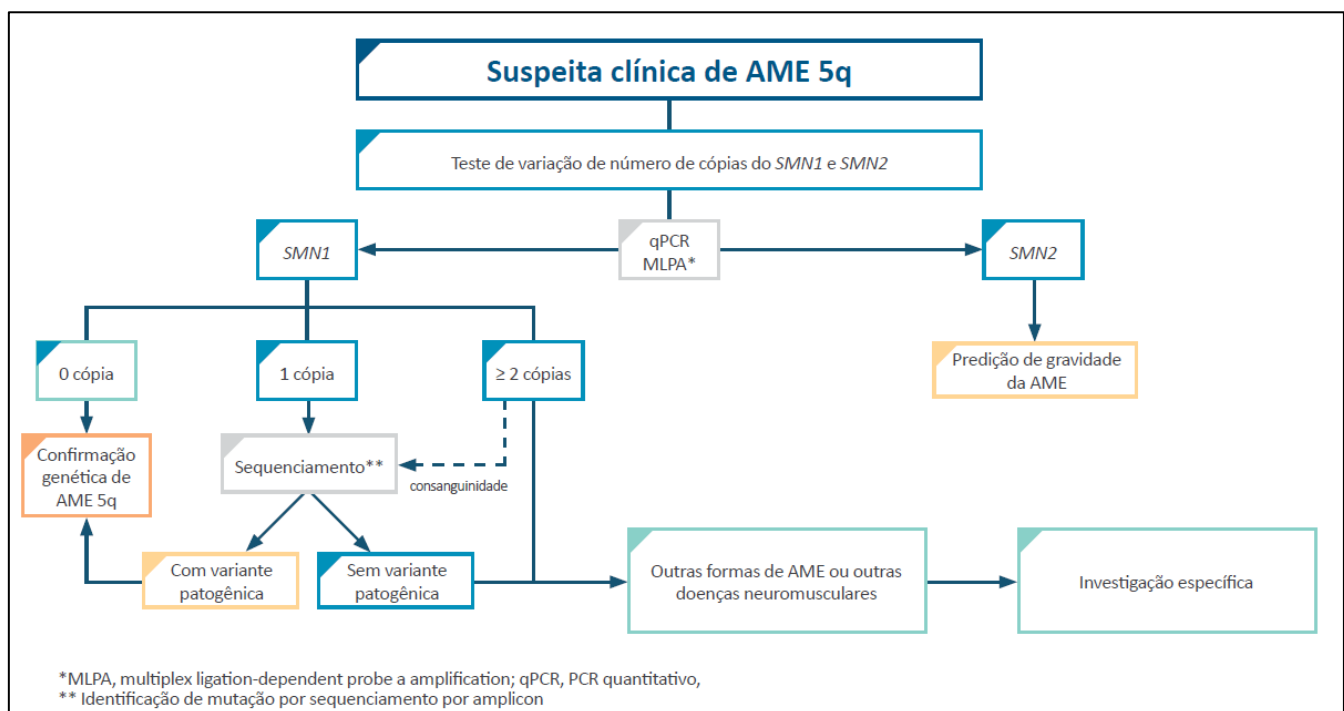


Figura 2. Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Brasil, 2020[2].

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 espermatozoides 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.

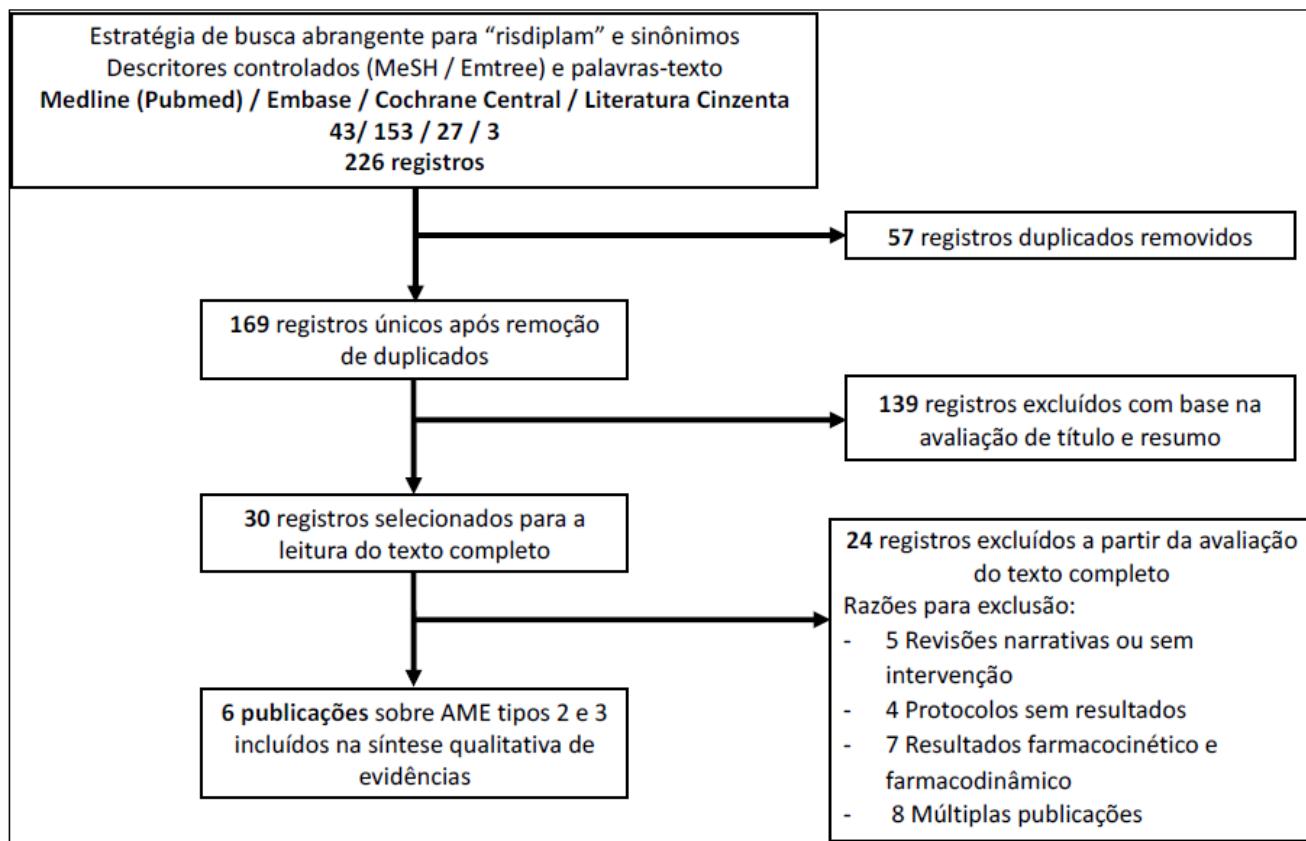


Figura 2. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Fonte: Dossiê do demandante [11].

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 SUNEFISH (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.

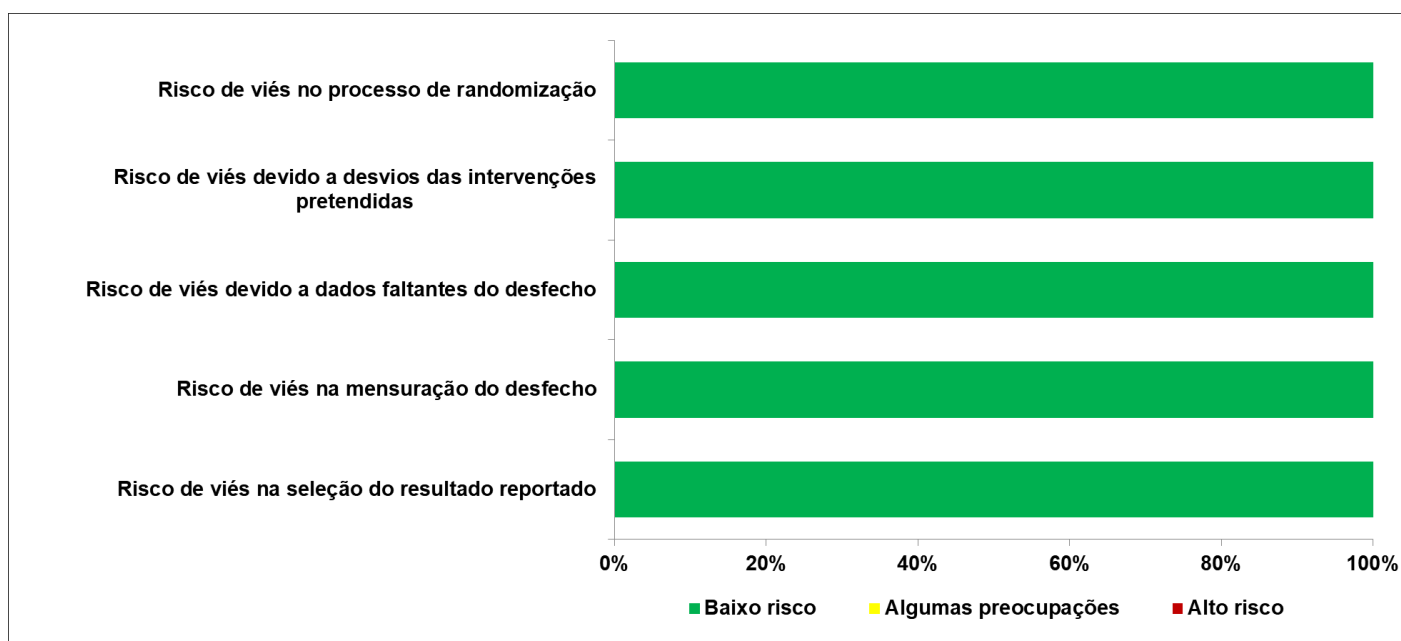


Figura 3. Julgamento do risco de viés geral e em cada domínio da ferramenta RoB-2. Fonte: Elaboração própria

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>)

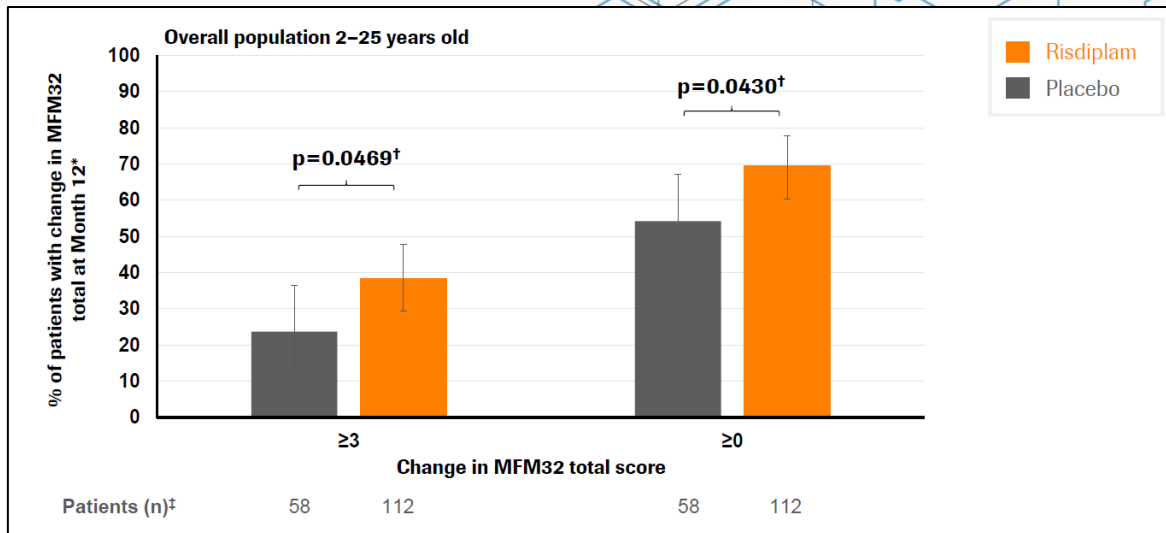


Figura 4. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 meses de tratamento. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

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.

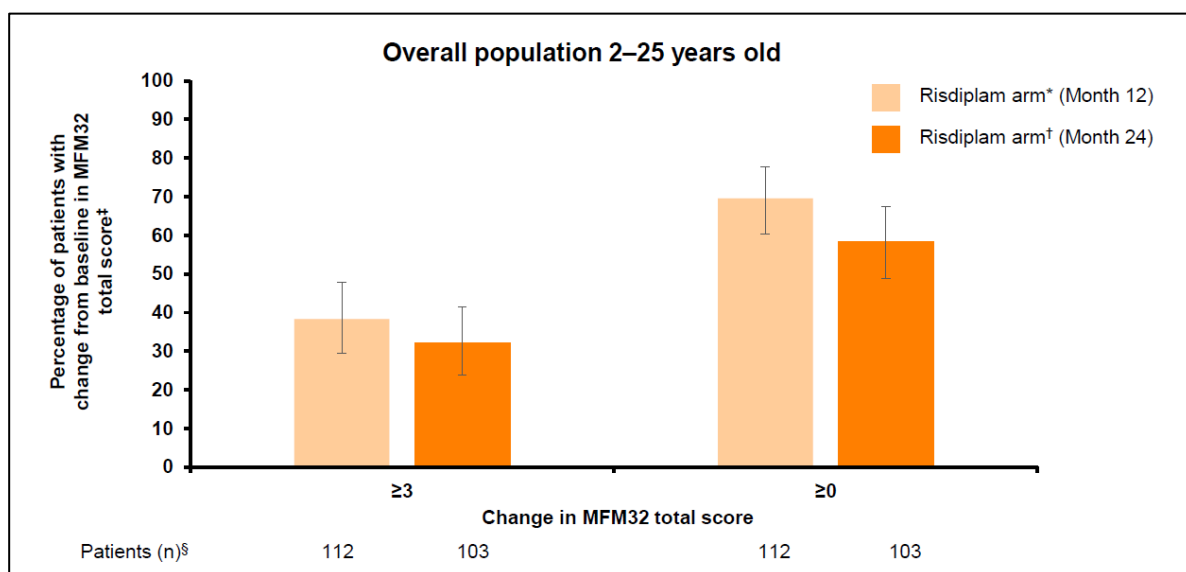


Figura 5. Proporção de pacientes com mudanças na escala MFM-32 no estudo SUNFISH ao final de 12 e 24 meses de tratamento. Fonte: Mercuri, 2020[15]

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

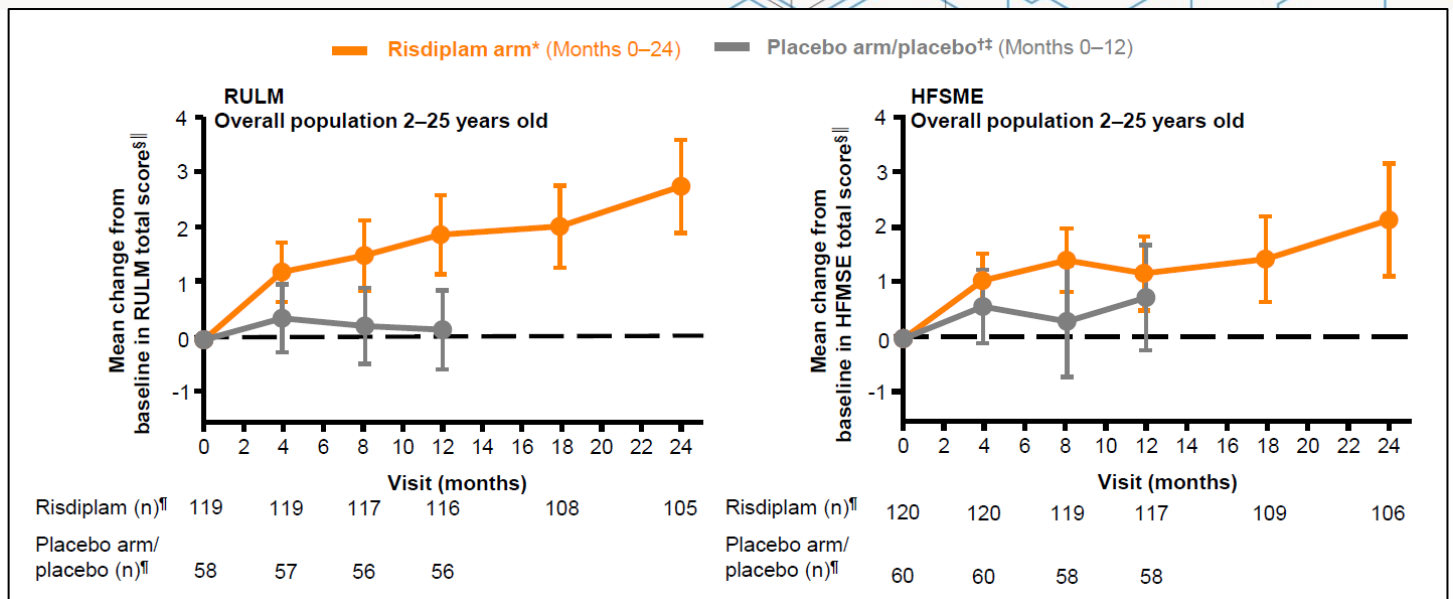


Figura 6. Pontuações ao longo da avaliação pelas escalas RULM e HFSME no estudo SUNFISH. Fonte: Oskoui, 2021 [13]

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.

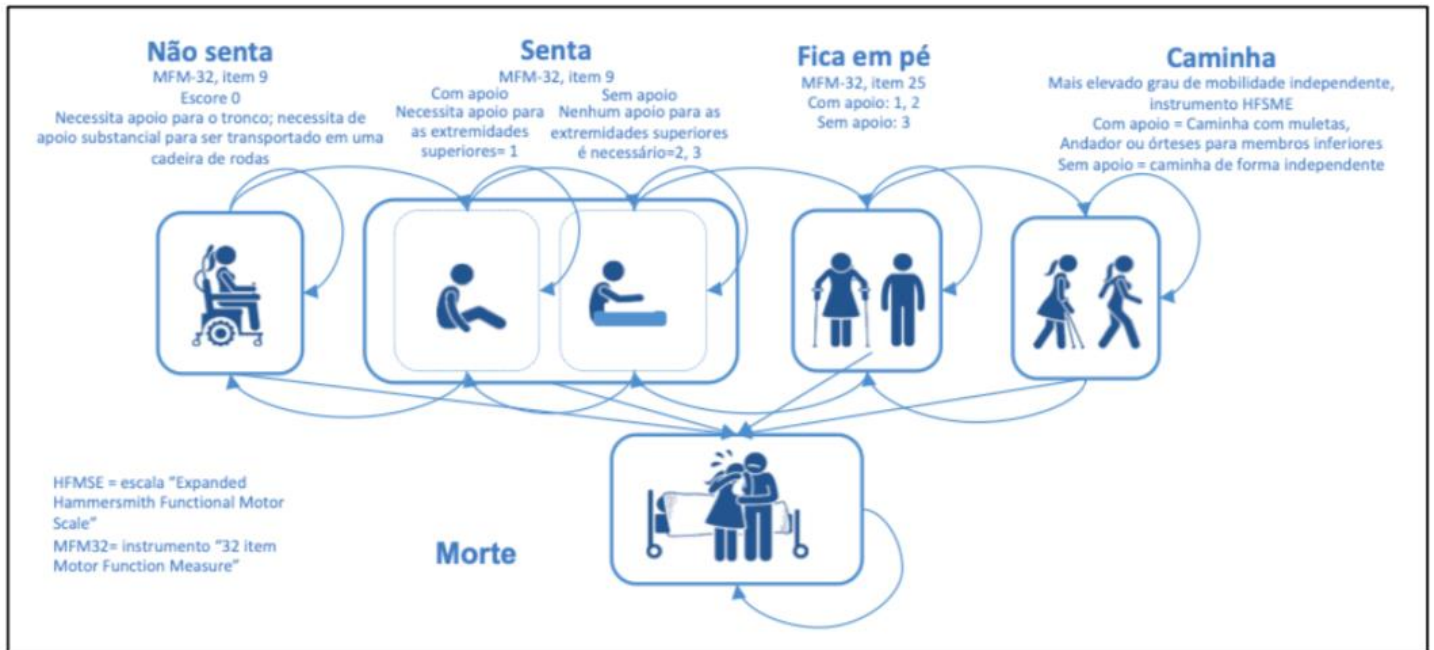
Característica basal	Valor utilizado no modelo
Idade (em anos) *§	4
Proporção do sexo feminino (%) *§§	50%
Peso (Kg) **	15,9
Proporção de pacientes com AME tipo 2 *	33%
Proporção de pacientes com AME tipo 3 *	67%
Proporção em suporte respiratório *	10%
Proporção de pacientes no estado “Não senta” na 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.

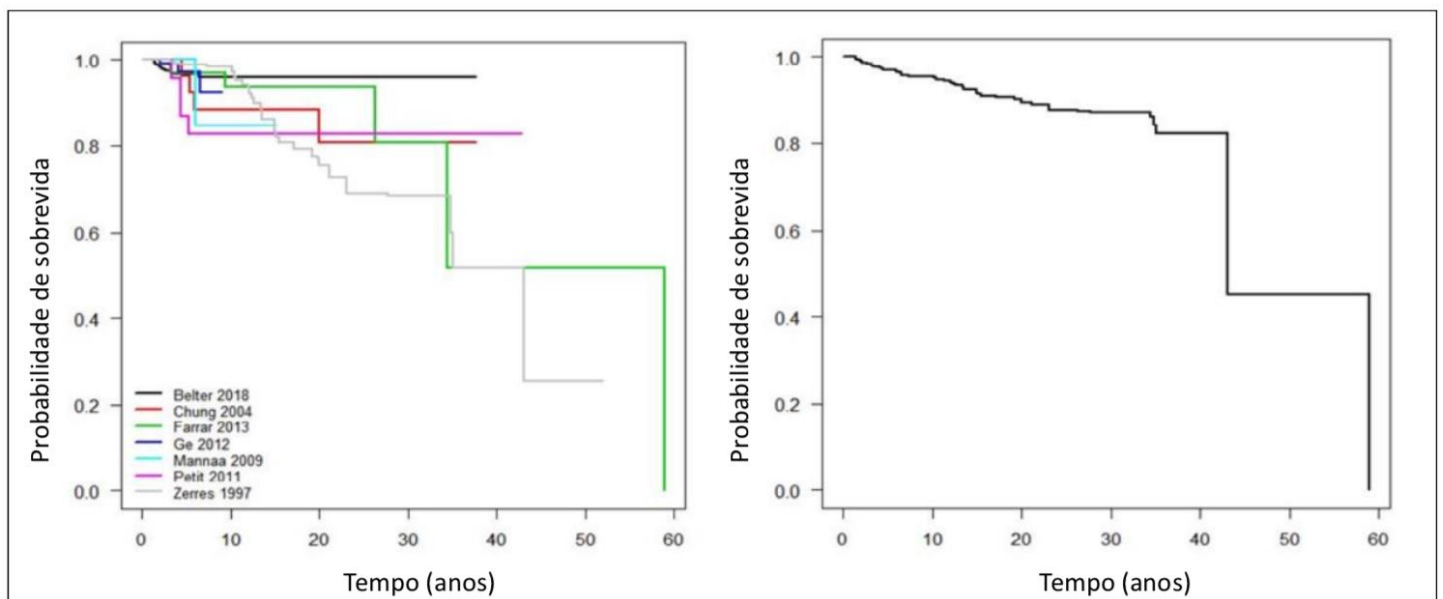


Figura 8. Síntese das curvas de sobrevida encontradas

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)

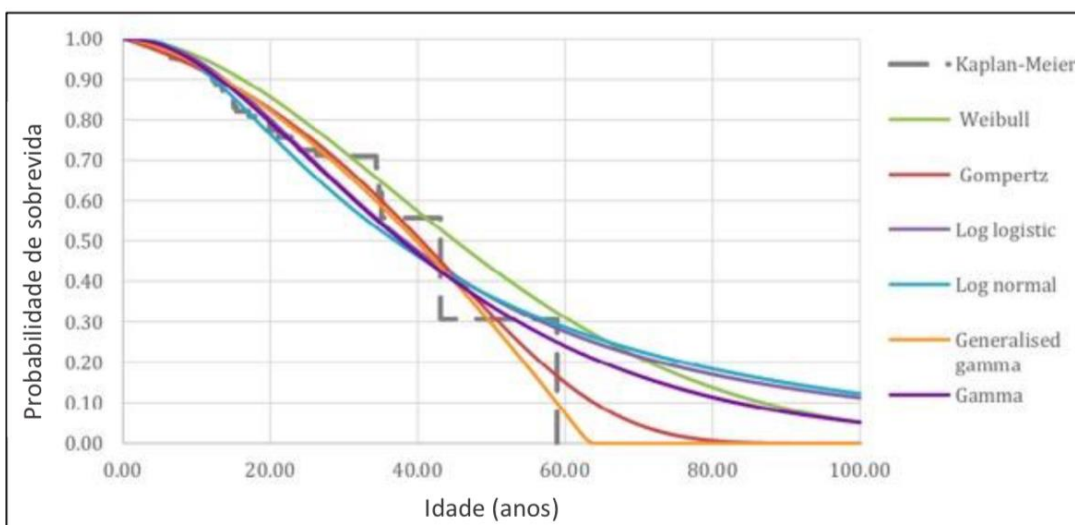


Figura 9. Comparações das curvas de sobrevida segundo ajustes estatísticos.

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.

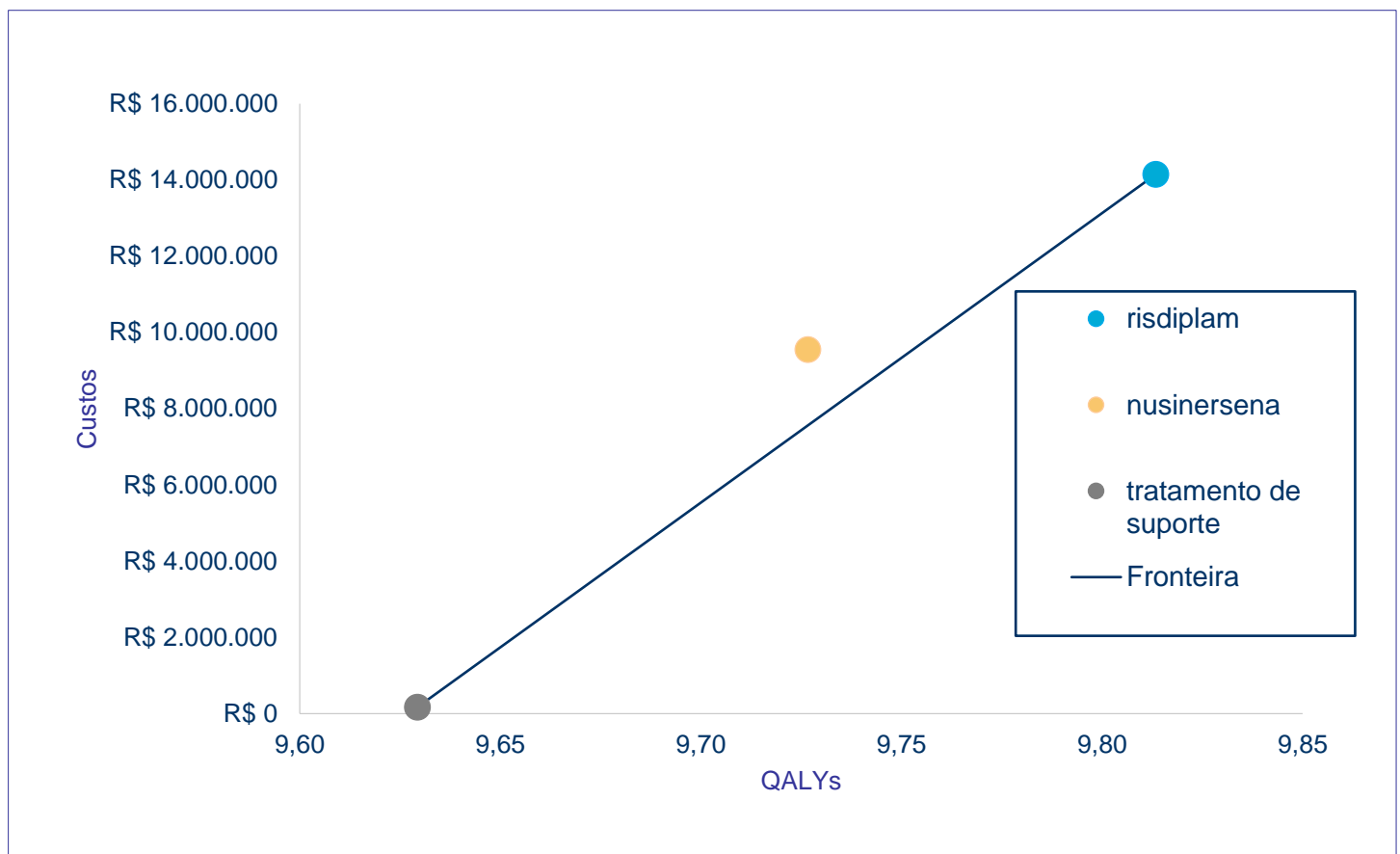


Figura 10. Gráfico de custo-efetividade com o preço proposto para incorporação do risdiplam

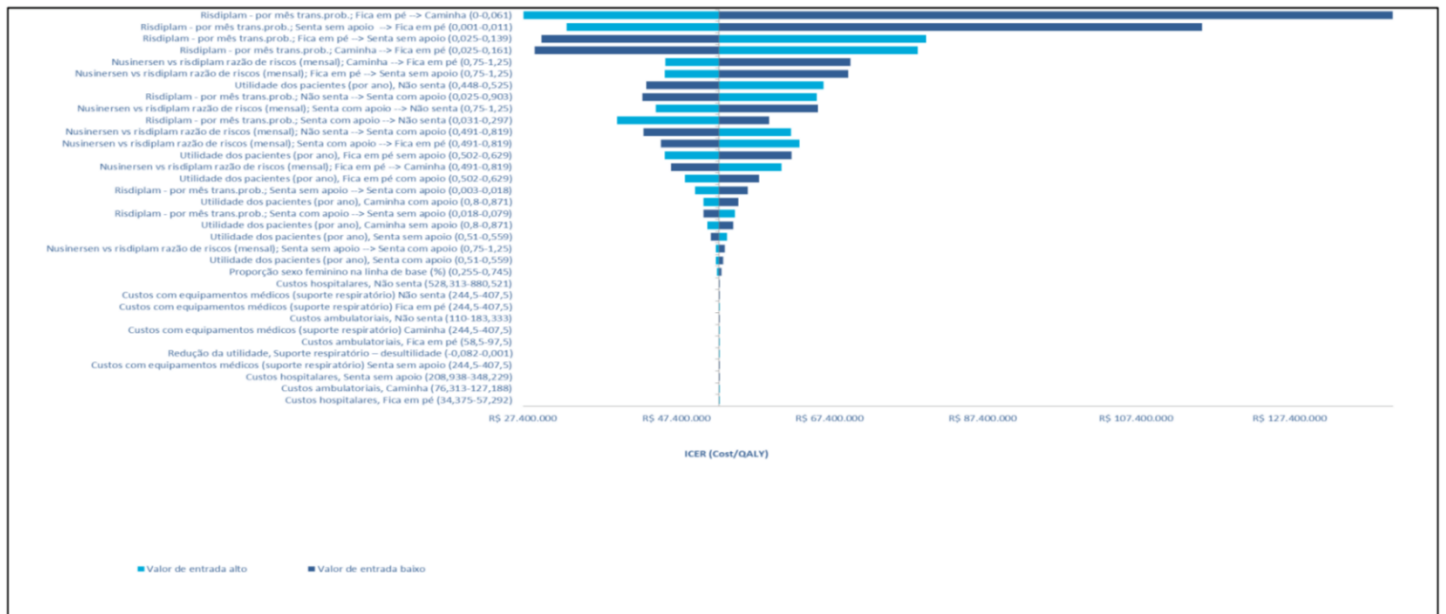


Figura 11. Diagrama de Tornado

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.

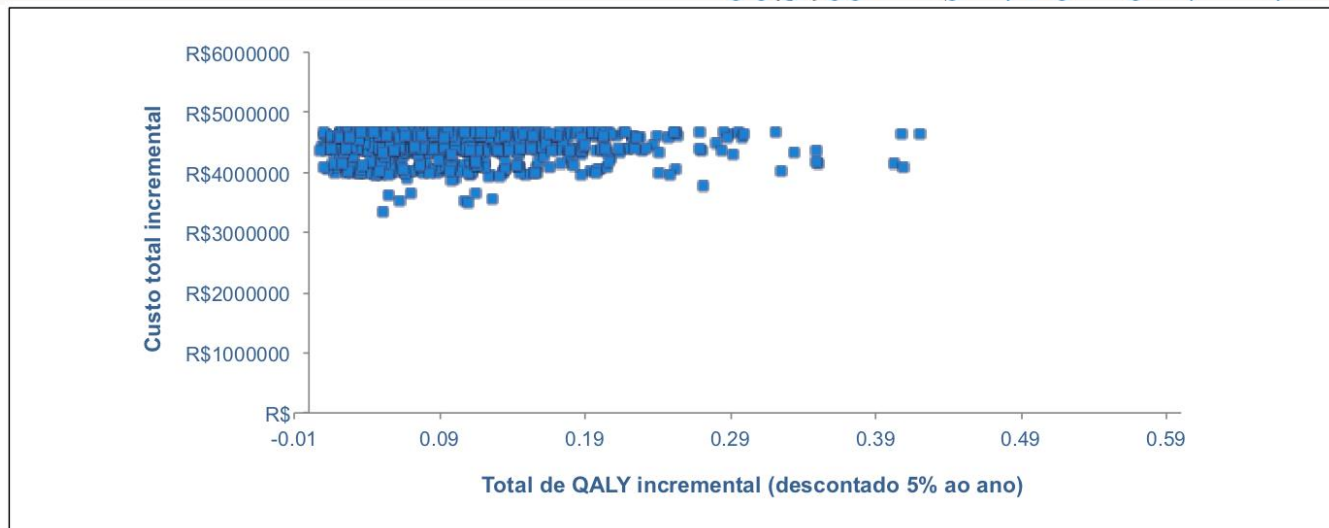


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística

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

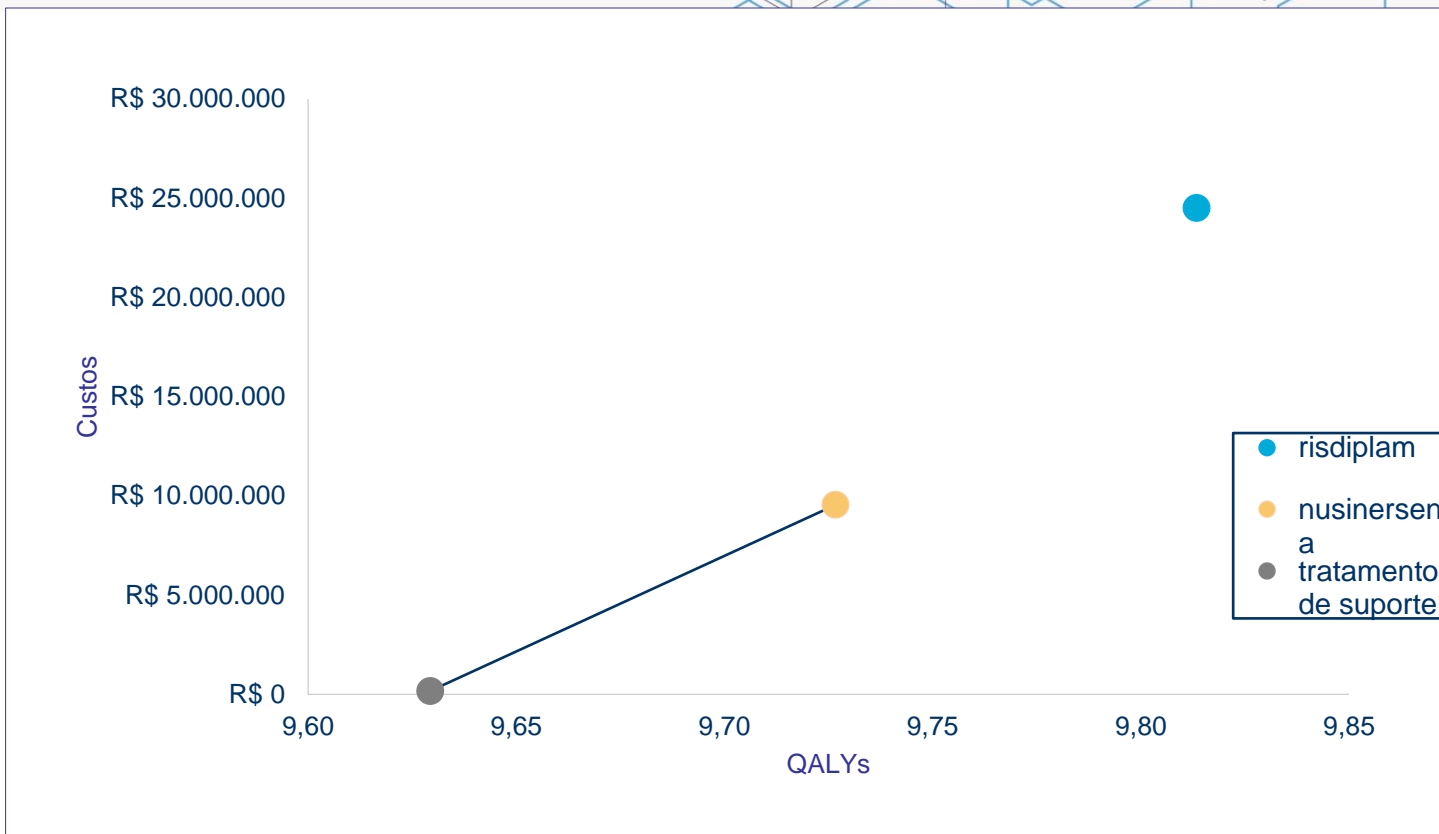


Figura 13. Gráfico de custo-efetividade incremental sem considerar *desoneração* de impostos.

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 miligrama segundo o preço proposto pelo demandante. Para cada caso novo de AME, o custo anual médio nos primeiros 5 anos é calculado em R\$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 sobrevida 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



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 homocigótica 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 ($\oplus\oplus\ominus$) 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 sobre 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. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 88 foi realizada entre os dias 04/11/2021 e 23/11/2021. Foram recebidas 3.776 contribuições, sendo 351 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 3.425 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta,

estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1 Contribuições técnico-científicas

Das 351 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 28 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 1 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 3 não concordaram e não discordaram e 347 discordaram.

Perfil dos participantes

Do total de contribuições, 427 foram pessoa física e a maioria (37,7%) foi realizada por profissional de saúde. As demais características dos participantes estão mostradas nas tabelas 26 e 27

Tabela 26. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	340 (100)
Paciente	14(4,11)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	92(27)
Profissional de saúde	75 (22)
Interessado no tema	159 (46)
Pessoa jurídica	11 (100)
Empresa	4(36)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (9)
Sociedade médica	2 (18)
Outra	4 (36)

Tabela 27. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	269 (79)
Masculino	71 (21)
Cor ou Etnia	
Amarelo	9 (3)
Branco	224 (66)
Indígena	1 (0,004)
Pardo	87 (26)
Preto	19 (6)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	7 (2)
18 a 24 anos	63 (20)
25 a 39 anos	150 (46)
40 a 59 anos	89 (28)
60 anos ou mais	14 (4)
Regiões brasileiras	
Norte	11 (3)
Nordeste	48 (14)
Sul	58 (17)
Sudeste	156 (44)
Centro-oeste	77 (22)

Evidências clínicas

Das contribuições técnico-científicas presentes no campo evidência clínica, foram consideradas aquelas que apontavam limitações ou fortalezas das evidências discutidas no relatório de recomendação. Exceto pela contribuição específica do demandante, não foram criticados pontos específicos da análise presente no relatório, nem apresentadas evidências adicionais (exceto pela recente publicação da Parte 2 do estudo SUNFISH). As contribuições discordam da posição preliminar da Conitec de não recomendar a incorporação do tratamento. Destaca-se que o ponto comum dos argumentos relacionados à evidência clínicas em favor do uso da tecnologia diziam respeito à:

- a) vantagem de seu uso oral, sendo apropriado em pacientes com escoliose; e
- b) expectativa limitada do seu tamanho de efeito pela própria característica da evolução clínica da doença em seu tipo 2 e 3, sendo a estabilização da doença e o aumento dos níveis de SMN desfechos clinicamente relevantes.

Os fragmentos de texto a seguir retratam esse perfil de contribuições:

“No estudo SUNFISH, pacientes com AME tipos 2 e 3, com escoliose severa, apresentaram benefícios clínicos ou estabilização da doença em uso de risdiplam. Por tratar-se de uma terapia oral, não há critérios de exclusão para pacientes com escoliose. Pelo contrário, no estudo foram incluídos pacientes com este perfil e, portanto, são uma opção viável para esses pacientes hoje não atendidos com a terapia disponível no SUS. [...] É importante



ressaltar que na perspectiva de pacientes com AME de início tardio, tanto a melhora quanto a estabilização da função motora podem ser vistas como objetivos a serem alcançados com o tratamento farmacológico. Além disso, o aumento de duas vezes no nível de proteína SMN no sangue observado após 4 semanas de tratamento se manteve por pelo menos 24 meses, e nenhum achado de segurança relacionado ao tratamento levou à descontinuação do tratamento.”

“[...] Considerando que quanto mais precoce é o início do tratamento, melhor será o potencial de resultado, por conta da característica degenerativa da patologia, o fato de o Sunfish ter utilizado uma amostra tão ampla e tão representativa da vida real deve ser considerado como um grande diferencial positivo, e os resultados obtidos merecem ser reconhecidos à luz desse diferencial. Certamente, se a amostra de pacientes fosse mais restrita, e o recrutamento tivesse se limitado a pacientes mais jovens, possivelmente os resultados apresentados nos desfechos avaliados seriam ainda melhores.”

“[...] as expectativas dos efeitos decorrentes de terapia não podem ser os mesmos., Ao evitar progressão para fenótipos mais graves da doença, situação que inexoravelmente ocorre ao longo da história natural (AME 3 evolui para condição de cadeirante como AME 2, AME 2 perde a capacidade de sentar e evolui com complicações próprias da AME 1), os indivíduos com AME tipo 2 e 3 progressivamente perdem sua independência, necessitando de cuidadores, ficam incapacitados para atividade laborativa em tempo integral, podem abandonar suas funções profissionais ou se aposentar por incapacidade, e, ao alcançarem uma condição de maior gravidade requerem cuidados respiratórios e nutricionais cada vez mais complexos e contínuos

Interpreta-se que tais pontos são coerentes com a discussão e devem ser considerados pela Comissão em sua avaliação. Contudo, ressalta-se que dentre os desfechos elegidos pelo parecer inicial da Conitec na avaliação geral da certeza das evidências pelo sistema GRADE, constava também como desfecho importante a proporção de pacientes com resposta motora avaliada pela diferença na escala MFM-32 ≥ 0 , ou seja, a estabilização do quadro estava presente já na discussão em seu espectro de resultados.

Por fim, destaca-se que dentre as contribuições, alerta-se para a atualização da recomendação da agência inglesa de ATS (NICE), recomendando o uso de risdiplam:

“Em publicação muito recente (19.11.2021), o órgão recomendou o Risdiplam para o tratamento da AME, através de um acordo de acesso controlado. O comitê concordou que o Risdiplam é inovador porque a sua administração oral significa que é uma alternativa



para indivíduos que não podem ter outros tratamentos para a AME e que eles podem realizar o tratamento em casa.”

Contribuições do fabricante

Em sua contribuição, a empresa demandante, de forma semelhante às demais contribuições da consulta, destaca que a não ocorrência de queda nos indicadores de função motora seria em si um indicativo de importante relevância clínica para avaliação da efetividade da tecnologia. Tal ponto é levantado devido a escolha prioritária pelo desfecho de mudança maior ou igual a 3 pontos na escala MFM-32. Os fragmentos de texto a seguir retratam esse perfil de contribuições:

“[...] embora um aumento maior ou igual a 3 pontos na escala MFM-32 indique uma melhora clínica significativa da função motora em doenças neuromusculares de forma geral, no caso de uma doença neurodegenerativa e progressiva como a AME, a estabilização da pontuação nessa escala sinaliza uma mudança radical da história natural da doença, que sem tratamento cursa com a constante e inexorável perda da capacidade motora e de realização de atividades da vida diária [...]

Ainda coerente com esta questão, são citados em sua contribuição os dados estudo de preferências[36] que reforçam a estabilização da doença como um desfecho importante para os pacientes:

“Nesse sentido, uma pesquisa com 1474 pacientes com AME conduzida pela SMA Europe e publicada recentemente, mostrou que a quase totalidade (96,6%) dos pacientes com AME de início tardio considera a estabilização da doença como um ganho significativo e um objetivo a ser alcançado pelo tratamento farmacológico específico (24).”

Por fim, são também apresentados dados de análises estatísticas do efeito relativo da tecnologia. Tal contribuição é aqui discutida com base nos documentos adicionais encaminhados oficialmente pelo demandante à secretaria executiva da Conitec, referente à recente publicação no periódico científico The Lancet Neurology dos dados da Parte 2 do estudo SUNFISH, que avaliou a segurança e eficácia de risdiplam em pacientes com AME tipos 2 e 3 não deambulantes [37]. Os dados já haviam sido considerados por meio do compartilhamento do relatório de estudo clínico completo (CSR) no dossiê de submissão, tornando-se agora informação pública.

O relato do estudo traz como conclusão a indicação de uma melhora estatisticamente significativa na função motora em comparação com placebo dos pacientes de 2 a 25 anos com AME tipo 2 ou tipo 3 não ambulante. Os resultados



publicados são consistentes com os dados discutidos na versão preliminar do relatório da Conitec, tendo como adição a apresentação dos efeitos relativos pela medida de Odds Ratio (OR) a partir de um modelo de regressão logística [37]:

- Ao final de 12 meses, 38% (n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 24% (n = 14/59) no grupo placebo, conferindo um OR de 2,35 (IC95%: 1,01 a 5,44) a favor do risdiplam; e
- Ao final de 12 meses, 70% (n = 80/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54% (n = 32/59) dos que receberam placebo (p = 0,043), conferindo um OR de 2,00 (IC95%: 1,02 a 3,93) a favor do risdiplam.

Como pode ser observado, os dados relatados em ambos os pontos de corte da escala MFM-32 são os mesmos descritos no relatório de recomendação preliminar, sendo possível que a diferença de valores da estimativa pontual e intervalar seja atribuída aos possíveis ajustes e escolha da medida de Odds Ratio (OR) em detrimento do Risco Relativo (RR). Isso, porque o OR tende a superestimar a razão de riscos (problema que se torna maior com o aumento da incidência do desfecho analisado). Todavia, com relação a este ponto, o demandante apresenta em sua contribuição uma proposta de cálculo de RR a partir da estimativa de OR publicada, com base na proposta metodológica de [38] Zhang (1998). Tal proposta diz respeito a aproximação do dado de RR em estudos de coorte e ensaios clínicos que tenham adotado modelos de regressão logística em suas estimativas, como o caso da recente publicação do estudo SUNFISH. Realizando a aproximação pelo método sugerido, o demandante apresenta as seguintes estimativas:

- Resposta motora (≥ 3 pontos de aumento na MFM-32): RR de 1,78 (IC95%: 1,56 a 8,42) a favor do uso de risdiplam;
- Resposta motora (≥ 0 pontos de aumento na MFM-32): RR de 1,30 (IC95%: 1,01 a 1,52) a favor do uso de risdiplam.

Assim, após análise do texto da publicação recente do estudo e dos apontamentos da contribuição do demandante, foram atualizados os dados de estimativa de efeito na avaliação da evidências. Fora este aspecto, não foram identificados dados adicionais ou discordantes do que foi apresentado previamente à Conitec, tendo a conclusão de que a publicação fortalece a transparência da discussão não sendo mais um dado de acesso restrito aos elaboradores e avaliadores do dossiê.

Avaliação econômica

As contribuições técnico científicas sobre a avaliação econômica versaram sobre o custo da administração intratecal com internação, ocupação de centro cirúrgico, equipe capacitada para realizar o procedimento e equipamentos

de tomografia no caso de deformidades da coluna. Foi mencionado também a relação de dominância estendida que o risdiplam tem com o nusinersena o que torna esse último uma alternativa economicamente menos eficiente.

“O custo do manejo de pacientes com AME-5q no Brasil demonstra valores expressivos, tanto na perspectiva do sistema de saúde quanto no dia a dia das famílias destes pacientes, que muitas vezes, acabam deixando de trabalhar, para acompanhar o tratamento destes pacientes. Temos também os custos relacionados ao deslocamento dos pacientes para a realização das terapias (que na maioria das vezes necessitam de transporte especial). E finalmente, devemos levar em conta os custos relacionados a terapia intra-tecal em si: custos de internação do paciente, ocupação de centro cirúrgico e necessidade de equipe capacitada para realização do procedimento. No caso do risdiplam, por tratar-se de uma terapia oral, não haveriam custos de deslocamento dos pacientes e nem de internação para realização da aplicação do medicamento. ,”

Contribuição da empresa demandante:

O relatório da Conitec afirma que: “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”. Porém o demandante interpretou que foi afirmado que a superioridade do risdiplam não foi comprovada e assim construiu um estudo de custo-minimização para avaliar o uso do medicamento nos pacientes com AME tipo 2. Apresentou resultados para pacientes até 12 anos e até 25 anos. Porém vamos relatar apenas os resultados desse primeiro grupo que está em linha com o PCDT da doença.

O demandante também propôs um novo preço para incorporação do medicamento como esclarecido no trecho da contribuição: *“Com efeito, no dia 12 de julho de 2021, a Roche comunicou à Conitec, através de ofício, que o pedido de desoneração, referente ao ICMS, do risdiplam, solicitado ao CONFAZ sob o processo de nº 12004.100993/2020-10, foi atendido, conforme Convênio no 100, de 8 de julho de 2021, publicado no Despacho 49, de 8 de julho de 2021. Portanto, diante de todas as considerações acima traçadas, segue abaixo a nova proposta de preço final de risdiplam de R\$ 21.370,00 para a incorporação dos tipos 2 e 3a, com valor menor em relação ao apresentado anteriormente na submissão (R\$ 25.370,00).”*

Tabela 28. Resultados da nova avaliação econômica de custo-minimização apresentada pelo demandante para AME tipo II.

Horizonte Temporal	Risdiplam, custo acumulado por período*	Nusinersena, custo acumulado por período	Diferença de custos acumulada
Em 1 ano	R\$191.385,94	R\$924.397,50	- R\$ 733.011,56
Em 2 anos	R\$502.625,13	R\$1.363.486,31	- R\$ 860.861,18
Em 3 anos	R\$886.788,23	R\$1.780.620,68	- R\$ 893.832,45
Em 4 anos	R\$1.331.664,70	R\$2.176.898,34	- R\$ 845.233,64
Em 5 anos	R\$1.819.488,54	R\$2.553.362,11	- R\$ 733.873,57
Em 6 anos	R\$2.290.755,95	R\$2.911.002,69	- R\$ 620.246,74
Em 7 anos	R\$2.738.459,99	R\$3.250.761,24	- R\$ 512.301,25
Em 8 anos	R\$3.163.778,83	R\$3.573.531,87	- R\$ 409.753,04
Em 9 anos	R\$3.567.831,72	R\$3.880.163,96	- R\$ 312.332,24
Em 10 anos	R\$3.951.681,98	R\$4.171.464,45	- R\$ 219.782,48
Em 11 anos	R\$4.316.339,72	R\$4.448.199,92	- R\$ 131.860,20
Em 12 anos	R\$4.662.764,57	R\$4.711.098,61	- R\$ 48.334,04
Em 13 anos	R\$4.991.868,18	R\$4.960.852,37	R\$31.015,81
Em 14 anos	R\$5.304.516,61	R\$5.198.118,43	R\$106.398,17
Em 15 anos	R\$5.601.532,61	R\$5.423.521,20	R\$178.011,41

Pode ser observado uma economia do custo por paciente até o décimo segundo ano de incorporação, fato que depois é revertido dado o crescimento dos pacientes com o consequente aumento da dose aplicada.

Para o AME tipo IIIa foi mantido o desenho de custo-utilidade e o preço foi atualizado para o novo valor proposto. Os resultados apresentados consideram pacientes de AME tipo II e III (33% e 67% respectivamente) já que o estudo SUNFISH envolvem pacientes com ambas as condições.

Tabela 29. Resultados da nova avaliação econômica apresentada pelo demandante com para AME tipo IIIa

ETAPA 1 DO CÁLCULO DA RCUI – TODOS OS COMPARADORES						
	Custos (R\$)	Diferença de custos (Δ R\$)	Utilidade (QALY)	Diferença de utilidade (Δ QALY)	RCUI (R\$ / QALY)	Interpretação
Tratamento de suporte	R\$168.094	–	9,63	–	–	–
Nusinersena	R\$9.551.218	R\$9.383.124,69	9,73	0,10	R\$96.352.206,05	Nusinersena sofre dominância estendida por Risdiplam e tratamento de suporte (redução da RCUI em relação à RCUI anterior)
Risdiplam	R\$11.940.248	R\$2.389.029,86	9,81	0,086	R\$27.561.202,79	Uma combinação de Risdiplam e tratamento de suporte obtém dominância estendida sobre Nusinersena
ETAPA 2 DO CÁLCULO DA RCUI – SOMENTE COMPARADORES NÃO DOMINADOS						
	Custos (R\$)	Diferença de custos (Δ R\$)	Utilidade (QALY)	Diferença de utilidade (Δ QALY)	RCUI (R\$ / QALY)	Interpretação
Tratamento de suporte	R\$168.094	–	9,63	–	–	–
Risdiplam	R\$11.940.248	R\$11.772.154,56	9,81	0,1841	R\$63.956.681,25	RCUI entre Risdiplam e tratamento de suporte

A análise de sensibilidade determinística mostrou a probabilidade de ir do estado “Não senta” para o estado “Senta com apoio” como a que mais impacta no modelo produzindo uma variação de 300.000/QALY no ICER. Apesar da grade variação, não foi discutido o impacto dessa incerteza na contribuição do demandante.

A análise de sensibilidade probabilística revela ainda a grande incerteza dos resultados onde o tratamento de suporte apresentou melhor resultado em eficácia do que o nusinersena. O risdiplan foi mais caro e efetivo que 100% das simulações do nusinersena e que 55,8% do tratamento de suporte. A representação gráfica apresentada desses resultados é incoerente com esses números:

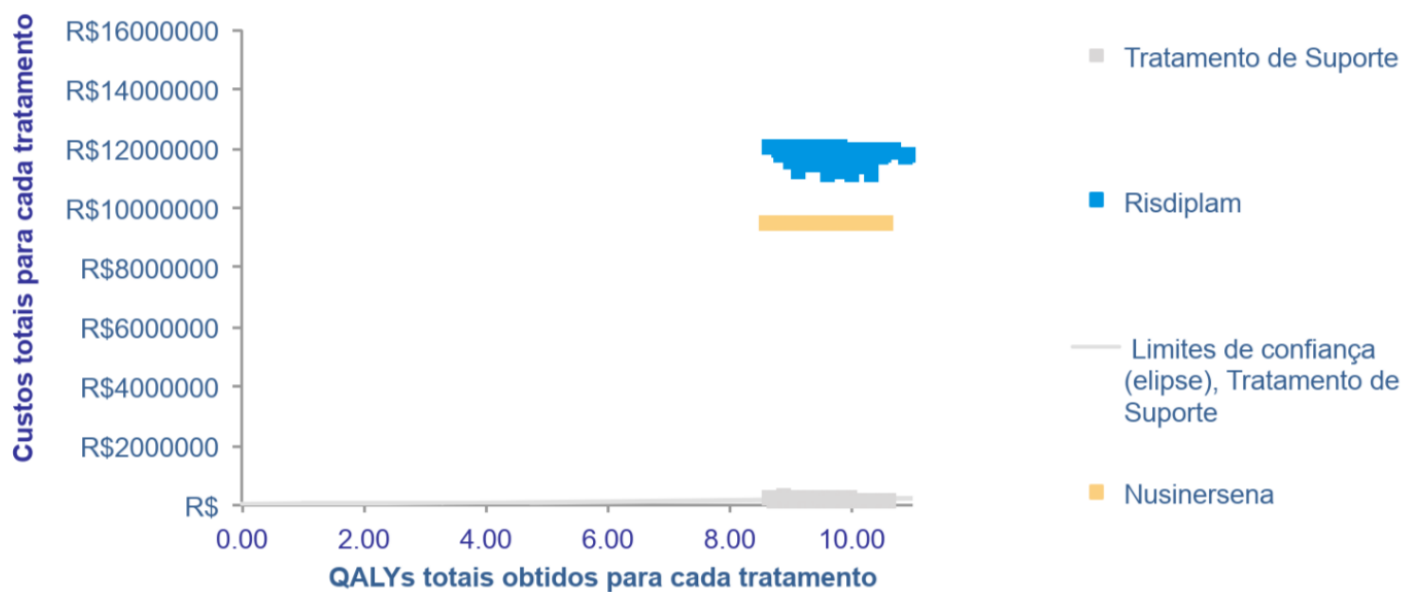


Figura 14. Análise de sensibilidade probabilística da avaliação econômica apresentada para AME tipo IIIa

Impacto orçamentário

As contribuições versaram sobre o custo similar ao nusinersena, a necessidade de reajuste de preço do medicamento pela indústria e a possibilidade de reinvestimento da economia produzida com a incorporação do medicamento para AME tipo I no tratamento de AME tipo II e III. O custo do medicamento não pode ser considerado similar já que ele produz impacto orçamentário positivo no horizonte estudado.

“Nesse sentido, o INAME é da opinião de que o demandante deve apresentar uma nova proposta de preço, com custo mais baixo do que R\$ 25.370,00 por frasco, e que o Ministério da Saúde deve empreender esforços para intensificar as rodadas de negociação para alcançar o melhor preço possível.”

Contribuição da empresa demandante

Essa economia por paciente com AME tipo 2 é refletida também no impacto orçamentário que foi reduzido como mostra a tabela a seguir:

Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerando o novo preço para AME tipo II.

Ano	N total AME tipo 2 até 12 anos	Proporção dos pacientes com AME tipo 2 e idade até 12 anos em uso de risdiplam	Impacto orçamentário em relação a oferecer somente nusinersena
2022	303	20,00%	-R\$6.759.716,85
2023	390	26,25%	-R\$13.007.391,70
2024	477	32,50%	-R\$17.191.829,12
2025	564	38,75%	-R\$18.486.266,32
2026	651	45,00%	-R\$15.809.265,64
Acumulado em 5 anos	-	20 a 45%	-R\$71.254.469,62

A curva de incorporação é a mesma do relatório inicial onde o risdiplam é incorporado a uma proporção de 20 a 45% ao longo dos 5 anos, sendo o quinto ano com 45% de risdiplam, 45% de nusinersena e 10% de tratamento de suporte. O resultado ao final de 5 anos pra um cenário sem curva de incorporação é de -R\$219.086.683,51 . Nesse cenário o risdiplam é usado em 100% dos pacientes desde o primeiro ano.

A análise de impacto orçamentário dos pacientes com AME 3a foi realizada considerando pacientes com idade entre 6 meses e 25 anos de idade. A curva de incorporação pressupõe a substituição do tratamento de suporte por risdiplam ao longo de 5 anos, numa proporção que aumentou ano a ano de 40 a 90%.

O resultado considerando a curva de incorporação pode ser observado na tabela abaixo:

Tabela 31. Resultado do impacto orçamentário apresentado pelo demandante para AME tipo IIIa.

Ano	N total AME tipo 3a até 25 anos	Proporção dos pacientes com AME tipo 3a e idade até 25 anos em uso de risdiplam	Impacto orçamentário em relação a oferecer somente tratamento de suporte
2022	199	40,0%	R\$49.547.370,71
2023	204	52,5%	R\$66.273.991,86
2024	209	65,0%	R\$83.929.765,68
2025	215	77,5%	R\$102.635.643,57
2026	220	90,0%	R\$122.199.979,18
Acumulado em 5 anos	-	40 a 90%	R\$424.586.750,99

Ao considerar que 100% dos pacientes migrariam para o risdiplam desde o primeiro ano, o somatório do impacto orçamentário ao final de 5 anos é calculado em R\$647.438.161,28.

Considerando os cenários com as curvas de incorporação e somando os impactos para os pacientes com AME tipo 2 e 3a, o volume total de recurso seria de R\$ 352.519.492 ao final de 5 anos. Esse resultado é a subtração dos R\$ 424 milhões dos pacientes AME tipo 3a com os R\$ 71 milhões de economia para o AME tipo 2. Ao ignorar a curva de incorporação, o resultado da equivalente subtração seria de R\$ 428.351.478.

Contribuição além dos aspectos citados

As contribuições relativas aos aspectos citados tiveram como tema principal a ampliação do acesso ao tratamento de AME para pacientes que hoje estão desassistidos, que possuem escoliose severa ou contra-indicação com a anestesia. Também apareceu nas contribuições a atualização da informação sobre a incorporação do risdiplam no Reino Unido onde o NICE recomenda a incorporação da tecnologia no sistema de saúde. Abaixo alguns comentários que expressam essa percepção:

“O benefício clínico de risdiplam sobre a função motora em até 24 meses, de acompanhamento de pacientes com AME tipos 2 e 3 está documentado no estudo SUNFISH. A administração oral permite o tratamento de uma ampla população de pacientes com AME tipos 2 e 3, incluindo aqueles com contraindicação à administração intratecal devido a presença de uma escoliose severa ou pacientes que não possam

receber anestesia, por exemplo. Além de não necessitar de deslocamento do paciente ao hospital para a realização de um procedimento invasivo e todos os custos envolvidos., , Considerando que risdiplam se mostrou eficaz, bem tolerado, seguro, com a comodidade da administração oral, esta é uma opção terapêutica a ser considerada para os pacientes com AME tipos 2 e 3 no SUS”

“Avaliação por Outras Agências de ATS, O relatório da Conitec relata a experiência de quatro agências de ATS. , Por se tratar de medicamento muito novo, no qual o Brasil foi o segundo país do mundo a ter Risdiplam aprovado por agência reguladora (graças à agilidade e excelência da nossa ANVISA), justifica-se que outras agências de ATS ainda não tenham concluído a sua análise., Na ocasião da publicação do relatório preliminar da Conitec, a posição do NICE (National Institute for Health and Care Excellence, agência britânica que é referência para a Conitec), em seu parecer disponível até então, era de não recomendação do Risdiplam para AME Tipo I, II e III devido ao alto valor da razão custo-efetividade incremental e à incerteza dos benefícios de longo prazo. , Porém, recentemente, o NICE mudou de entendimento . Em publicação muito recente (19.11.2021), o órgão recomendou o Risdiplam para o tratamento da AME, através de um acordo de acesso controlado. O comitê concordou que o Risdiplam é inovador porque a sua administração oral significa que é uma alternativa para indivíduos que não podem ter outros tratamentos para a AME e que eles podem realizar o tratamento em casa. Segundo o NICE, “as evidências clínicas mostram que o Risdiplam melhora a capacidade de sentar, ficar de pé ou andar para pessoas com AME tipo 1, 2 e 3 e que pode ser eficaz para as pessoas antes de começarem a apresentar sintomas de AME. Há também algumas evidências que sugerem que as pessoas com AME de tipo 1 vivem mais tempo com o Risdiplam. Contudo, (...) não há evidência de benefícios a longo prazo para o Risdiplam em geral...”

12.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 3.425 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 811 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 10 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 10 não concordaram e não discordaram e 3.405 discordaram.

Perfil dos participantes

Dos 3.425 participantes da consulta pública de experiência e opinião a maioria (50,5%) eram interessados no tema e a minoria eram pacientes (3,9%). Os profissionais de saúde representaram 11,7% do total e apenas 5 contribuições eram de associação de pacientes. A tabela 32 descreve em detalhes o perfil dos participantes.

Tabela 32. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 97, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3.418
Paciente	133 (3,9%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1151 (33,6%)
Profissional de saúde	404 (11,8%)
Interessado no tema	1730 (50,6%)
Pessoa jurídica	7
Empresa	1 (14,2%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Grupos/associação/organização de pacientes	7 (71,4%)

Tabela 33. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 97, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	3418 (100%)
Feminino	2755 (81%)
Masculino	663 (19%)
Cor ou Etnia	3.418 (100%)
Amarelo	78 (3%)
Branco	2.462 (73%)
Indígena	8 (0%)
Pardo	702 (21%)
Preto	168 (5%)
Faixa etária	3.315 (100%)
Menor de 18 anos	63 (2%)
18 a 24 anos	674 (20%)
25 a 39 anos	1.580 (48%)
40 a 59 anos	844 (25%)
60 anos ou mais	154 (5%)
Regiões brasileiras	3.425 (100%)
Norte	48 (1%)
Nordeste	437 (13%)
Sul	671 (20%)
Sudeste	1.631 (48%)
Centro-oeste	588 (17%)
País estrangeiro	50 (1%)

Experiência com a tecnologia

Do total de contribuições 811 continham comentários que foram analisados na íntegra, sendo 72 de profissionais de saúde e 26 de pacientes.

Experiência como paciente



Os pacientes que utilizaram a tecnologia descreveram ela como eficaz e melhorando a qualidade de vida, melhorando a força muscular, e a capacidade respiratória, além de ganhos em diversas atividades do cotidiano.

Efeitos positivos

"Nas primeiras semanas de tratamento já consegui alcançar muitas melhoras. Consegui tirar uma blusa de moletom sozinha, segurar minha cabeça sozinha ao ir no cabeleireiro, segurar uma travessa de comida, levantar mais os meus braços, além de me sentir mais leve. Também tive melhoras na parte respiratória, o exame mostrou menos ocorrências da apnéia noturna, o que pode significar deixar de usar o bipap no futuro. Essas melhoras foram comprovadas por avaliações e exames, então não é ""coisa da minha cabeça"". Além disso, o medicamento é administrado por via oral e em casa, eu consigo manipular e tomar sozinha. Todas essas melhoras facilitaram muito meu dia a dia e me trouxeram independência e autonomia, e viver uma vida com autonomia é o mínimo e deveria ser possível para todos."

Efeitos negativos

"Dificuldade em adquirir o medicamento por via judicial. Nenhuma dificuldade em relação à via de administração, preparação do medicamento e nenhum efeito adverso."

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Dos familiares e cuidadores que tiveram experiência com o risdiplam foi apontado a melhora no desenvolvimento das atividades diárias, no desenvolvimento muscular e a melhora do pulmão.

Efeitos positivos

"Melhoria da qualidade de vida com o pulmão ficando melhor e a pessoa mexendo os braços e até tendo forças para ficar alguns segundos em pé."

"Melhoras no desenvolvimento muscular, na forma de andar e de realizar pequenas atividades do dia a dia"

Efeitos negativos

"Nenhum"



Experiência como profissional de saúde

As contribuições dos profissionais de saúde apontaram para as melhoras dos marcos motores principalmente quando introduzidos precocemente, melhora de desenvolvimento cognitivo e diminuição de infecções respiratórias e no tempo de ventilação mecânica.

Efeitos positivos

“Melhora no desenvolvimento motor, cognitivo, diminuição das infecções respiratórias, diminuição no tempo sob ventilação mecânica, entre outros benefícios.”

“Nítida melhora da força muscular, permitindo movimentação funcional e aquisição de marcos motoras ao ser introduzida precocemente.”

“Acompanhei pacientes utilizando Risdiplam durante ensaio clínico e foi nítida a melhora do desenvolvimento da criança mas principalmente na qualidade de vida de toda a família , Além disso, por ser uma medicação oral, torna-se muito mais acessível do que as demais disponíveis”.

Efeitos negativos

“ Cuidados de armazenamento com refrigeração. Até o momento, não tive efeitos colaterai..”

Experiência como interessado no tema

As contribuições dos interessados no tema também falam da melhora na coordenação motora e evolução da criança para uma vida normal

Efeitos positivos

“A paralisação da doença AME e a evolução da criança para uma vida normal. Se o medicamento fosse oferecido nos primeiros meses de vida a vida de quem nasce com AME seria praticamente normal, mas a demora em conseguir o medicamento via ação judicial faz com que muitas crianças percam parte importante da coordenação, o medicamento congela a perda”



“Vi crianças recuperar movimentos das mãos e começar a andar.”

Efeitos negativos

“Dificuldade em acessar o medicamento, tendo em vista o preço.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 2.225 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 8 concordaram, 4 não concordou e não discordou e 2.213 discordou. Dos que concordaram, nenhum comentário foi de acordo com essa opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram ampliação do acesso a tratamentos de doenças raras e o direito a saúde diminuindo os custos via fornecimento por via judicial.

“Conheço uma pessoa com AME TIPO II, que é servidora pública, advogada, e contribui para uma sociedade mais justa e solidária, a incorporação ao SUS irá reduzir os custos com o fornecimento via judicial e os demais gastos para o SUS com o agravamento da doença. Além disso, o direito constitucional à saúde é para todos e não para alguns..”

“ Toda pessoa com AME, seja tipo I, II ou III deve ter direito ao tratamento. A incorporação no SUS é um reconhecimento deste direito e fará diminuir o gasto público, já que permite negociar preços de compra menores que aqueles pagos na judicialização. Deve-se incorporar não só o Spinraza, mas também o Risdiplam, que por ser de uso oral, permite que todos os pacientes, inclusive aqueles com escoliose (cujo acesso para infusão na coluna é mais difícil) sejam tratados no conforto de seu lar. Lembrando que o Risdiplam, além de ser mais cômodo para a pessoa com AME, dispensa os altos custos de internação hospitalar, anestesia e outros (não apenas o custo do medicamento em si). ”“A saúde é direito de todos e dever do Estado”” (Art. 196, CF/88).”

12.2 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.



14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Diante do exposto, os membros da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo II conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa.

Esta recomendação justifica-se em virtude do aparecimento de novas evidências, da facilidade de uso em pacientes com escoliose avançada e do uso do medicamento fora do ambiente hospitalar no caso da AME tipo II. Também para este grupo foi estimada uma economia de recursos para o SUS. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que alterassem a recomendação preliminar da Comissão para AME tipo IIIa. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 706/2022.

15. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 17, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e de não incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.084964/2021-66, 0025678969.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Parágrafo único. Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 2º Não incorporar, no âmbito do SUS, o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa.



Parágrafo único. A matéria de que trata o caput desse artigo poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

16. REFERÊNCIAS

1. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. GeneReviews®. 1993.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipo 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
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. Mostacciolo 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.
36. Gusset N, Stalens C, Stumpe E, Klouvi L, Mejat A, Ouillade M-C, et al. Understanding European patient expectations towards current therapeutic development in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2021;31:419–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896621000286>
37. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21:42–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221003677>
38. Zhang J, Yu KF. What's the Relative Risk? *JAMA* [Internet]. 1998;280:1690. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.280.19.1690>

17. 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

