

Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio)

2021 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

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

Elaboração dos estudos

CENTRO COLABORADOR DO SUS - AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES/UFMG

Augusto Afonso Guerra Júnior – CCATES/UFMG

Carolina Zampirolli Dias – CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acurcio – CCATES/UFMG

Isabella de Figueiredo Zuppo – CCATES/UFMG

Juliana Alvares Teodoro – CCATES/UFMG

Ludmila Peres Gargano – CCATES/UFMG

Natalia Dias Brandão – CCATES/UFMG

Pâmela Santos Azevedo – CCATES/UFMG

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO-GERAL DE INOVAÇÃO TECNOLÓGICA NA SAÚDE – CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Thais Conceição Borges - CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Gustavo Luís Meffe Andreoli – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Wallace Breno Barbosa – CMATS/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 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

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

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

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

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

TABELA

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.	18
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	19
Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.	63
Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário técnico.	64
Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.	73
Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.	74

QUADRO

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhais 5q (AME 5q).	12
Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.	14
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	16
Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	17
Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.	18
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.	20
Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.	20
Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.	25
Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.	26
Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.	27
Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.	27
Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.	29
Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.	30
Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	40
Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.	48
Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.	53
Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.	53
Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.	54

Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.	54
Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.	55
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.	57
Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.	59
Quadro 23. Síntese das contribuições da audiência pública.	81
Quadro 24. Estimativa de custo anual de aquisição de nusinersena.	89

FIGURA

Figura 1. Progressão na pontuação HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).....	29
Figura 3. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.	41
Figura 4. Curvas de sobrevida nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	43
Figura 5. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	44
Figura 6. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	44
Figura 7. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.	47
Figura 8. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.....	49
Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.....	50
Figura 10. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.	50
Figura 11. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.....	51
Figura 12. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.....	51
Figura 13. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.	52

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	11
4.1.	Aspectos clínicos	11
4.1.1.	AME 5q de início tardio	12
4.2.	Escalas motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio	13
4.3.	Aspectos epidemiológicos	15
4.4.	Tratamento recomendado	16
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
5.1.	Preço proposto para incorporação	17
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	18
6.2.	Avaliação crítica da demanda	19
6.2.1.	Evidência clínica	20
6.2.2.	Descrição dos estudos incluídos	21
6.2.3.	Resultados dos desfechos avaliados	26
6.2.3.1.	Desfechos relacionados à função motora	27
6.2.3.2.	Desfechos de segurança (eventos adversos graves)	32
6.2.3.3.	Outros desfechos avaliados	34
6.2.4.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	35
6.2.5.	Evidência complementar	36
6.2.6.	Conclusão das evidências	37
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
7.1.	Avaliação econômica	39
7.1.1.	Dados de sobrevida	42
7.1.2.	Probabilidades de transição	43
7.1.3.	Crítérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas	45
7.1.4.	Estimativa de recursos e custos	46

7.1.5.	Resultado da avaliação econômica	48
7.1.6.	Análise de sensibilidade	48
7.1.7.	Considerações finais sobre a avaliação econômica	48
7.2.	Impacto orçamentário	49
7.2.1.	Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante	49
7.2.2.	Análise crítica do modelo de impacto orçamentário	52
7.2.3.	Conclusão da análise de impacto orçamentário	55
8.	AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	56
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	57
10.	IMPLEMENTAÇÃO	60
11.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	62
13.	CONSULTA PÚBLICA	62
13.1.	Contribuições técnico-científicas	62
13.2.	Contribuições sobre experiência ou opinião	73
13.3.	Avaliação global das contribuições	80
14.	RECOMENDAÇÃO FINAL	80
15.	AUDIÊNCIA PÚBLICA	80
15.1.	Introdução/Contextualização	80
15.2.	Contribuições	80
15.3.	Evidências científicas enviadas em virtude da audiência pública	85
15.4.	Análise de Impacto Orçamentário - proposta comercial do demandante	88
16.	RECOMENDAÇÃO FINAL APÓS A AUDIÊNCIA PÚBLICA	90
17.	DECISÃO	90
	REFERÊNCIAS	92
	APÊNDICES	97
	Apêndice A - Nova estratégia de busca	97
	Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências	98
	Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos	99
	Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado	100
	ANEXOS	101
	Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante	101
	Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante	102

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas, em 25/09/2020, pelo demandante Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nusinersena (Spinraza®), para tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III (início tardio), visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram que não possuem conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nusinersena

Indicação: Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III

Demandante: Biogen

Introdução: A AME 5q é uma doença neuromuscular hereditária, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, que resulta em fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O diagnóstico é confirmado por meio de testes genéticos e moleculares. Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio. A forma mais comum da doença é a AME 5q tipo I, caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade. A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I. A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade, a capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses e os pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente. Embora a expectativa de vida seja reduzida nestes pacientes, a maioria chega à idade adulta. Os pacientes com AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta, geralmente conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida da população geral, mas com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas. Atualmente, não há tratamento medicamentoso incorporado ao SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena foi incorporado apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Evidências científicas: Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram incluídos, entre eles um ECR, um ensaio clínico fase 1b/2a e nove estudos observacionais. Além disso, foi incluída uma análise integrada de ensaios clínicos, avaliando a segurança do nusinersena, como evidência complementar. As evidências são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento (entre 10 e 24 meses), a idade dos pacientes na linha de base difere entre os estudos e apenas três apresentaram grupo comparador. Não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevivência dos pacientes. O principal desfecho avaliado nos estudos foi a função motora medida por diferentes escalas e ferramentas. Na escala *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMSE), estudos com pacientes com idade média acima de 30 anos, com o tipo III, apresentaram melhores resultados (aumento médio da pontuação com relação à linha de base) do que os do tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens apresentaram melhores resultados para o tipo II. Nas escalas *Upper Limb Module* (ULM)/*Revised Upper Limb Module* (RULM) apenas três estudos apresentaram maior mudança de escore. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020), os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore. A maior parte dos estudos relatou melhora no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) em pacientes com o tipo III, enquanto Yeo et al. (2020) relatou estabilização. Com relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento - dor lombar, vômitos e cefaleia.

Avaliação econômica: O modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estima uma Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 396.086,00 por QALY ganho, levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em consideração a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739,00 por QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume diversas premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. O estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria,

crianças mais jovens, não compreendendo todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente aqueles com AME 5q tipo IIIb. Diante das incertezas, o demandante apresentou uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros que considerou incertos na análise, chegando a um intervalo de confiança de 95% da RCEI de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, não citou no relatório quais foram eles.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais, e variou de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões, a depender da taxa de difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis. Na análise exploratória, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo variou de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento.

Experiências internacionais: O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso do nusinersena, com redução substancial no preço do medicamento, para pacientes com AME 5q pré-sintomático, com início precoce e início tardio para pacientes com até 12 anos de idade e sem a capacidade de deambular. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, recomenda o nusinersena para AME tipos I, II ou III sob contrato de acesso gerenciado. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, autorizou a prescrição do medicamento para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia/efetividade do nusinersena para essa população são geradas. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo I, II e III com menos de 18 anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas seis tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos II e III (amifampridina, apitegromabe, reldesemtiv, Risdiplam® e onasemnogeno abeparvoeque). Ademais, foram encontrados cinco pedidos de patentes relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

Considerações finais: As evidências recuperadas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio foram um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo apenas o ECR e dois estudos observacionais controlados. A maior parte dos desfechos avaliados foram escalas de função motora, sendo possível observar em alguns estudos a relação entre a idade do paciente e o benefício obtido com nusinersena. O modelo de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário propostos pelo demandante apresentam diversas limitações. As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições, sejam acordos de preço, avaliação do desempenho ou restrição de idade no início do tratamento. Dessa forma, à luz das evidências, considerando o elevado custo do medicamento e seu uso por toda a vida, são imprescindíveis estudos que apresentem dados mais robustos, demonstrando benefícios mais claros e informações mais detalhadas sobre a segurança a longo prazo para subsidiar a tomada de decisão sobre o nusinersena.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, após discussão, deliberou, por maioria simples dos votos, pela não incorporação do nusinersena para AME tipos II e III.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 25/11/2020 e 14/12/2020. Foram recebidas 5.950 contribuições, sendo 271 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.679 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Dentre as contribuições técnico-científicas, 253 discordaram e seis concordaram com a recomendação preliminar. As ideias centrais alusivas as evidências clínicas foram: o benefício do nusinersena quanto a ganhos motores, a qualidade de vida e a não progressão da condição; o potencial do medicamento em propiciar uma vida melhor aos pacientes e a única tecnologia disponível para o tratamento de pacientes com AME tipos II e III. Das que versaram sobre as evidências econômicas (isto é, avaliação econômica e impacto orçamentário), as ideias centrais foram: o alto custo da tecnologia, a necessidade da disponibilização do nusinersena, os custos diretos e indiretos com a AME e a possibilidade de maior controle sobre os gastos com o medicamento. As participações de pessoa jurídica, dentre outras, destacaram a possibilidade do compartilhamento de risco e que nenhuma agência de avaliação de tecnologias em saúde no mundo concluiu pela não incorporação nusinersena. Dentre as contribuições sobre experiência ou opinião, 5.357 discordaram e 145 concordaram com a recomendação preliminar. As ideias centrais dentre aqueles que inseriram comentários foram: a melhora na função motora e respiratória e a estabilização da doença com o uso do nusinersena; a

experiência e os benefícios com outras tecnologias, seja medicamentosa ou não; a gravidade da condição; a necessidade de se incorporar o nusinersena para todos os tipos de AME; a inviabilidade do acesso ao nusinersena pela família devido ao seu custo; os eventos adversos serem decorrentes da forma de administração do medicamento e a relação de custo-efetividade da tecnologia ser insustentável sob a perspectiva do SUS.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por maioria simples dos votos, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipos II e III (início tardio). Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 590/2021.

Audiência pública: A Audiência Pública nº 1/2021 foi realizada no dia 19 de março de 2021, em formato virtual, com a finalidade de ouvir a sociedade acerca do tema, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão. Na ocasião, houve a apresentação de 17 participantes: três representações de indústrias farmacêuticas, cinco representações de pacientes, quatro representações de profissionais da saúde, uma representação de metodologista, uma representação de gestores do SUS e três representações de pesquisadores, além daqueles que acompanharam a programação ao vivo. Os representantes das empresas destacaram o impacto que a AME causa nos pacientes, nos cuidadores e familiares e no sistema de saúde e reforçaram sobre os benefícios das tecnologias que cada uma possui para o tratamento dos pacientes com AME. Os representantes de pacientes compartilharam as suas experiências, dificuldades e angústias com a AME, seja como paciente, cuidador ou familiar; enfatizaram sobre a esperança e os benefícios clínicos que o nusinersena tem proporcionado aos pacientes, principalmente quando se pensa no curso da doença, e solicitaram que o fornecimento do nusinersena seja estendido aos pacientes com AME dos tipos II e III. Os representantes de profissionais de saúde ressaltaram sobre o impacto na qualidade de vida e na autonomia que a AME 5q dos tipos II e III tem causado nos pacientes, que são indivíduos com potencial de inserção social; sobre a estabilização e até a melhora da doença promovida pelo uso do nusinersena e da frustração que há em saber da existência deste fármaco para o tratamento dos pacientes, mas que nem todos conseguem acesso. Os demais representantes versaram sobre a necessidade de estudos que avaliem o desempenho do nusinersena; o aumento da judicialização deste medicamento; a utilização de todo o arsenal terapêutico disponível para o tratamento dos pacientes com AME; o impacto clínico apontado pelos ganhos nas escalas motoras e da diferença quanto a progressão da doença entre os pacientes que utilizam o nusinersena frente aos demais. Na oportunidade da audiência pública, uma nova proposta comercial foi apresentada. Todavia, as condições parecem não ser usuais ou típicas para a realização de estudos de estimativas para incorporação de tecnologias do SUS.

Recomendação final após a Audiência Pública: Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

Decisão: incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 26, publicada no Diário Oficial da União nº 103, Seção 1, página 119, em 2 de junho de 2021.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos

As Atrofias Musculares Espinhais (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza e paralisia muscular progressiva.^{1,2} Essas atrofias são ocasionadas pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: *Survival Motor Neuron*). Os seres humanos possuem dois genes SMN quase idênticos no cromossomo 5q11-13 (AME 5q): o gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), localizado na região centromérica do cromossomo.^{3,4} Os genes SMN1 e SMN2 diferem apenas em cinco pares de bases nitrogenadas, e a sequência de codificação difere por um único nucleotídeo no éxon 7. Essa diferença de um nucleotídeo no início do éxon 7 leva ao *splicing* alternativo da maioria dos transcritos de SMN2 e faz com que aproximadamente 90% dos transcritos de SMN2 não tenham o éxon 7.⁵⁻⁷

Como consequência, em contraste com SMN1, que produz predominantemente a proteína SMN de comprimento total, o gene SMN2 produz predominantemente uma isoforma encurtada e instável da proteína SMN que é rapidamente degradada.^{1,8,9} No entanto, eventos de *splicing* alternativo no gene SMN2, em aproximadamente 10% dos transcritos de SMN2, incluem o éxon 7 e, portanto, produzem a proteína SMN de comprimento total, fornecendo assim um *backup*, efetivamente, para a perda de SMN1 nos pacientes. Entretanto, este *backup* não compensa completamente a ausência da expressão do SMN1, porque produz apenas uma parte da proteína SMN.^{5,6}

O número de cópias do SMN2 varia entre os indivíduos. Todos os pacientes são portadores de pelo menos uma cópia deste gene, sendo a ausência completa de qualquer forma de SMN embrionariamente letal.¹⁰ A maior parte da variabilidade fenotípica em pacientes com AME 5q é explicada pela variação no número de cópias de SMN2.¹¹ No entanto, o número de cópias de SMN2 nem sempre se correlaciona diretamente com o fenótipo clínico observado. Outros fatores que afetam o fenótipo da doença, como gênero, outros genes, epigenética e mutações pontuais variantes também parecem estar relacionados com a gravidade da doença.^{11,12}

A maior parte dos casos de AME 5q (95-98%) ocorre pela deleção homocigótica do gene SMN1, que leva à perda da expressão da proteína SMN e, conseqüentemente, resulta em degeneração dos neurônios motores.^{3,13,14} Nos 5-2% de casos restantes, pode haver heterocigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, mutação de ponto em homocigose, em casos de consanguinidade.¹⁵

As características clínicas predominantes da AME 5q são fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O espectro de gravidade da AME 5q pode variar de fraqueza leve nos

membros proximais, observada na idade adulta, à fraqueza generalizada grave com insuficiência respiratória, no período neonatal. Os membros inferiores são mais envolvidos do que os superiores, e a fraqueza bulbar e respiratória geralmente ocorre em casos com fraqueza dos membros mais grave. O início e a progressão da fraqueza são distintos de muitos outros distúrbios do neurônio motor, em que geralmente há um período pré-sintomático (exceto nos casos mais graves como, por exemplo, AME 5q tipo 0), seguido por perda funcional rapidamente progressiva, e uma fase posterior relativamente estática, com progressão lenta.¹ Durante períodos de estresse, como infecção ou gravidez, alguns pacientes podem apresentar piora da fraqueza.¹⁶ A razão para esse padrão de progressão ainda não é compreendida, nem a história natural no estágio inicial da doença está bem definida.

Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhas 5q (AME 5q).

Categoria da AME	Subtipo de AME 5q	Número de cópias SMN2	Proporção	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevivência)	Função motora mais alta alcançada
Início precoce	AME Tipo I	2 - 3 cópias	60%	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
Início tardio	AME Tipo II	3 cópias	27%	6-18 meses	25 a 35 anos	Senta independentemente
	AME Tipo III	3 - 4 cópias	12%	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
	AME Tipo IV	4 ou mais cópias	-	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

A AME 5q tipo I é caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade (AME 5q de início precoce). Os pacientes, em geral, apresentam fraqueza nos membros, dificuldade respiratória, choro e tosse fracos, má alimentação e normalmente morrem nos primeiros dois anos de vida.^{4,17} A AME 5q tipo I é a mais grave e também a mais comum, correspondendo a 60% dos casos de AME 5q.^{18,19} A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I.

4.1.1. AME 5q de início tardio

A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade e estima-se representar 27% dos casos de AME 5q.¹⁹ A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Esses pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns pacientes conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão

ausentes.²⁰ Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo II, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo II.²¹ A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo II, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte.^{20,21}

Estima-se que 12% dos pacientes têm AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta.¹⁹ Esses pacientes conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida semelhante à da população em geral, embora com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas.^{18,20} Ademais, os pacientes com AME 5q tipo III podem ser classificados como tipo IIIa, com início dos sintomas entre as idades de 18 meses e três anos, e tipo IIIb, com início entre três e 30 anos de idade. Os pacientes geralmente apresentam quedas, dificuldade para subir escadas e outras características de fraqueza proximal.^{18,20} As características anormais da marcha são comuns para compensar a fraqueza, e muitos pacientes são capazes de continuar a deambulação, apesar da fraqueza grave. A deformidade no pé pode ser observada em pacientes que alcançam a capacidade de deambular.²²

A AME 5q tipo IV, que representa menos de 5% dos casos de AME 5q, é a forma mais branda, com início na idade adulta, expectativa de vida normal e deficiência modesta, em comparação com outros tipos de AME 5q.¹⁸ Esses pacientes normalmente deambulam e apresentam características clínicas semelhantes a AME 5q tipo IIIb se distinguindo apenas no início tardio durante a idade adulta.^{23,24}

4.2. Escalas motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio

A maior parte dos estudos de pacientes com AME 5q utilizam medidas de função motora, por meio de ferramentas validadas, como desfechos primários ou secundários. Para cada tipo de AME 5q há uma ou mais ferramentas específicas para avaliação do marco motor dos pacientes. Em geral, para AME 5q de início precoce, podem ser utilizadas as escalas: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) e *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones* (HINE 2). Enquanto para AME 5q de início tardio podem ser utilizadas: *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HF MSE), *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS), *Upper Limb Module* (ULM), *Revised Upper Limb Module* (RULM), *Motor Function Measure* (MFM), Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) e Teste de Caminhada de 10 Metros (TC10M). Ainda podem ser utilizadas para avaliação de pacientes com AME 5q as escalas *World Health Organization* (WHO) *Motor Milestones*, *Medical Research Council* (MRC) *Muscle Scale*, *SMA Functional Rating Scale* (SMAFRS), *Fatigue Severity Scale* (FSS) e *Pediatric Quality of Life Inventory™* (PedsQL), para avaliação da qualidade de vida auto relatada.²⁵

As características de cada ferramenta estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.

Ferramenta	Subtipo de AME 5q	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
CHOP INTEND ^{26,27}	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Desenvolvida para pacientes com AME 5q tipo I. É bem tolerada pelos pacientes e pode ser realizada com pacientes em ventilação mecânica não invasiva ou invasiva. É composta por 16 itens, cada um classificado de 0 a 4, dando uma pontuação total máxima de 64 pontos.
HINE 2 ²⁸	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Avalia um conjunto de 8 marcos motores para determinar o desenvolvimento dos pacientes. Possui uma escala ordinal de 3 a 5 pontos para cada marco.
WHO Motor Milestones ²⁹	AME 5q tipos I, II e III	A partir de 4 meses	Avalia um conjunto de seis marcos considerados universais e fundamentais para adquirir a capacidade de andar independentemente. Os marcos são: sentar-se sem apoio, ficar em pé com ajuda, engatinhar com as mãos e joelhos, caminhar com ajuda, ficar sozinho e caminhar sozinho.
HFMS ³⁰	AME 5q tipos II e III	A partir de 2 anos	Projetada para medir a função motora em pacientes com mobilidade limitada. Baseia-se no HFMS adicionando 13 itens da <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM). É composto por 33 atividades que podem ser pontuadas de três modos: 0 (para incapaz de realizar), 1 (para realizar com modificação/adaptação) e 2 (para realizar sem modificação). As pontuações dos itens são somadas, podendo chegar a 66 pontos. Quanto maior a pontuação total, maior o funcionamento motor do paciente.
HFMS ³¹	AME 5q tipo II	A partir de 30 meses	A escala consiste em 20 itens, cada um pontuado em um sistema de pontuação de 3 pontos. Cada atividade pontua 2 (para sem ajuda), 1 (para assistência) e 0 (para incapacidade). A pontuação total pode variar de 0, se todas as atividades forem reprovadas, a 40, se todas as atividades forem realizadas. Todos os itens devem ser testados sem órteses. O tempo necessário para a avaliação depende da idade, compreensão e cooperação dos pacientes. Em um paciente totalmente cooperativo, a escala pode ser completada em no máximo 10-15 minutos.
ULM ³²	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	Projetada para avaliar a função dos membros superiores em pacientes com AME não ambulatórios, principalmente em crianças pequenas. O ULM se destina a capturar o desempenho das atividades de vida diária não tipicamente incluídas nas medidas de função motora grossa. A escala consiste em nove itens e pode ser completada em 10 minutos.
RULM ³³	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	O RULM é uma atualização do ULM. Alguns itens do RULM foram incorporados a partir de outras escalas de membros superiores, particularmente a escala <i>Performance of Upper Limb</i> para distrofia muscular de Duchenne. O RULM é bem tolerado, mesmo em crianças pequenas, com duração de 5 a 20 minutos. Consiste em 19 itens que refletem diferentes domínios funcionais que são classificados em uma escala de 3 pontos. Com exceção de uma atividade com uma pontuação binária, as pontuações possíveis são: 0 (incapaz), 1 (capaz, com modificação) e 2 (capaz, sem dificuldade), dando uma pontuação total máxima de 38.
MFMS ³⁴	AME 5q tipos I, II e III	6 - 60 anos	Projetada para a maioria das doenças neuromusculares, é aplicável em pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais.
TC6M ^{35,36}	AME 5q tipo III	Não especificado	Projetada para avaliar objetivamente a capacidade de exercício e é representativa da capacidade de uma pessoa porque a intensidade do teste é auto selecionada. O estudo de validação da escala foi feito com

Ferramenta	Subtipo de AME 5q	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
			pacientes do tipo III.
TC10M ³⁷	AME 5q de início tardio	Não especificado	Ferramenta para avaliar os atributos cinemáticos espaciais e temporais da marcha. O teste consiste na avaliação do tempo que o paciente leva para percorrer 10 metros em uma determinada velocidade.
MRC Muscle Scale ³⁸	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Trata-se de uma escala muscular que gradua a potência muscular em uma escala de 0 a 5 em relação ao máximo esperado para determinado músculo. Em uma comparação recente com uma escala analógica, a escala MRC é mais confiável e precisa para avaliação clínica em músculos fracos (notas 0-3), enquanto uma escala analógica é mais confiável e precisa para a avaliação de músculos mais fortes (notas 4 e 5).
SMAFRS ³⁹	AME 5q tipo III	Não especificado	É uma escala funcional de classificação ordinal facilmente administrada baseada em 10 aspectos das atividades da vida diária. Cada subconjunto é pontuado de 0 (totalmente dependente) a 5 (totalmente independente) pelo paciente ou cuidador, com uma pontuação máxima de 50 pontos.
FSS ⁴⁰	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Escala desenvolvida para avaliar o impacto da fadiga nas atividades diárias. Trata-se de uma escala baseada em nove itens e em uma escala analógica visual para avaliar a fadiga geral.
PedsQL ²⁵	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Varia de acordo com o tipo de PedsQL	Instrumento que visa avaliar a qualidade de vida em crianças e adolescentes saudáveis e naqueles com condições de saúde agudas e crônicas. Consiste em escalas básicas, práticas e genéricas adequadas para populações específicas, como por exemplo a PedsQL™ 3.0 Neuromuscular Module que avalia dimensões específicas para crianças de 2 a 18 anos com doenças neuromusculares, como a AME.

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE 2 = Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones; WHO = World Health Organization; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded; HFMS = Hammersmith Functional Motor Scale; ULM = Upper Limb Module; RULM = Revised Upper Limb Module; MFM = Motor Function Measure; TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; TC10M = Teste de Caminhada de 10 metros; MRC = Medical Research Council; SMAFRS = SMA Functional Rating Scale; FSS = Fatigue Severity Scale.

4.3. Aspectos epidemiológicos

Até o momento, não há estudos que avaliem a incidência e a prevalência da AME 5q no Brasil. Em geral, a incidência mundial da AME 5q é estimada em aproximadamente 1 em 10.000 nascidos vivos, o que a torna a causa mais comum de mortalidade genética infantil precoce.⁴¹ No entanto, a incidência de AME 5q varia entre os subtipos. De acordo com Ogino e colaboradores (2004), as taxas de incidência, de acordo com o subtipo de AME 5q, são de 5,83 por 100.000 nascidos vivos para AME 5q tipo I; 2,66 por 100.000 nascidos vivos para o tipo II e 1,20 por 100.000 nascidos vivos para o tipo III. Dessa forma, a AME 5q tipos I, II e III correspondem a 60%, 27% e 12% de todos os casos de AME 5q, respectivamente.⁴¹

A prevalência de todos os subtipos de AME 5q juntas, de acordo com a maior parte dos estudos, é cerca de 1–2 casos por 100.000 pessoas. Em relação à prevalência da AME 5q por subtipo, a AME 5q de início precoce varia de 0,04 a

0,28 casos por 100.000 pessoas, enquanto a prevalência de AME 5q de início tardio é estimada em cerca de 1,5 por 100.000 pessoas.⁴²⁻⁴⁵ De três estudos que investigaram a AME 5q tipo II e tipo III separadamente, dois encontraram uma prevalência maior da AME 5q tipo III em relação ao tipo II, possivelmente pela maior expectativa de vida dos pacientes do tipo III.^{42,46}

4.4. Tratamento recomendado

Atualmente, não há tratamento medicamentoso disponível no SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena é fornecido no SUS apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença.⁴⁷ Entretanto, os cuidados de suporte, reabilitação e paliativos, realizados por meio de uma equipe multidisciplinar com experiência no cuidado de pacientes com AME 5q, auxiliam para a redução parcial da carga e alteram a história natural da doença. O objetivo dos tratamentos é minimizar os efeitos primários e secundários da fraqueza muscular, e incluem o controle de complicações pulmonares, suporte nutricional e gastrointestinal, cuidados ortopédicos, intervenções de reabilitação e cuidados de final de vida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nusinersena
Nome comercial	Spinraza®
Apresentação	Frasco-ampola com solução injetável - 12 mg/5 mL
Detentor do registro	Biogen
Fabricante	Biogen
Indicação aprovada na Anvisa	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q
Indicação proposta	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q de início tardio (tipos II e III)
Posologia e Forma de Administração	A posologia recomendada é de 12 mg, administrada por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses. ⁴⁸

Patente: US9926559, válida até 09 de janeiro de 2034. No Brasil, atualmente existem três patentes em análise (BR11201704056-5, BR112018075667-9, BR112019000356-8).

Contraindicações: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O medicamento nusinersena possui categoria de risco C para gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem o consentimento médico.⁴⁸

Cuidados e Precauções: Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos.⁴⁸

Eventos adversos: Os Eventos Adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, no contexto pós-comercialização, foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves.⁴⁸

5.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação de nusinersena é de R\$ 159.000,00 por frasco-ampola, que representa um custo no 1º ano de tratamento de R\$ 954.000,00 por paciente e de R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes. Além disso, a exemplo do contrato para AME 5q tipo I, o demandante propôs um acordo em que frascos adicionais serão fornecidos, caso um quantitativo de aquisição seja atingido pelo Ministério da Saúde, podendo o preço médio chegar a R\$ 140.480,11 por frasco, representando uma redução máxima de 11,64%, neste cenário de demanda. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o mesmo preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola. (Quadros 4 e 5).

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)*	Preço praticado em compras públicas**
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável – 12 mg/5 mL	R\$ 159.000,00	R\$ 255.614,88	R\$ 159.000,00

*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇO MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, ICMS 0% [Acesso em 23/09/2020]. [Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.]

** Banco de Preços em Saúde. Base SIASG. Acesso em outubro de 2020.

A posologia indicada pelo demandante segue a recomendação da bula aprovada pela ANVISA para o medicamento e consiste no mesmo esquema posológico para AME 5q Tipo I adotado no atual PCDT do SUS. A bula recomenda que as

três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses. Nos anos seguintes, o período de manutenção do tratamento prevê uma dose de manutenção a cada quatro meses, totalizando três doses ao ano. O Quadro 5 mostra o custo anual do tratamento, considerando o preço proposto para incorporação.

Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.

	Custo do primeiro ano de tratamento	Custo nos anos subsequentes
Preço mínimo proposto para incorporação	R\$ 842.880,76	R\$ 421.440,33
Preço máximo proposto para incorporação	R\$ 954.000,00	R\$ 477.000,00

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do nusinersena, para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

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 estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Controle não ativo ou ausência de comparador
Desfechos (Outcomes)	Quaisquer desfechos de segurança e eficácia
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Pergunta: Nusinersena é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III, quando comparado ao placebo?

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* (Anexo A). Além disso, foram complementadas por buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados por estas ferramentas de busca.

Após a revisão da literatura, o demandante identificou 12 publicações que atenderam os critérios de inclusão propostos:

- Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV);
- Estudos envolvendo pacientes que utilizassem nusinersena para o tratamento da AME 5q tipos II ou III (início tardio);
- Estudos controlados com controle não ativo ou de braço único sem restrições de desfechos.

Estudos que também incluíram pacientes com AME 5q tipo I, além de tipos II e III, foram considerados elegíveis pelo demandante, caso apresentassem resultados do desfecho primário estratificados por tipo da doença.

Os estudos incluídos pelo demandante incluíram quatro ensaios clínicos e oito estudos observacionais, conforme o fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo demandante (Anexo B). O demandante incluiu também, por meio de uma busca manual da literatura, quatro resumos de trabalhos apresentados em congressos, um estudo não publicado - incluído com a autorização do autor-, e dois estudos publicados após a realização da revisão sistemática.

6.2. Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante, a pergunta foi considerada parcialmente adequada, sendo complementada quanto aos desfechos de interesse (Tabela 2).

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Tratamento convencional ou placebo
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">● Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora;● Segurança: incidência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca por artigos científicos para identificação de evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO elaborada, nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed e Embase (Apêndice A), por meio das quais foram selecionados dez estudos, incluídos nessa análise crítica. Nove destas referências constam entre os estudos selecionados pelo demandante (Quadro 6). Foram considerados apenas os estudos completos publicados, dessa forma, os resumos de congressos não foram incluídos. O estudo utilizado pelo demandante com

autorização do autor foi recuperado na busca manual, já indexado e em situação de “pre-print”, totalizando 11 estudos (Apêndice B). Além desses, a análise integrada de ensaios clínicos, publicada por Darras et al. (2019)⁵², foi incluída como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança do nusinersena nos estudos recuperados.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - motivos
Mercuri et al. (2018) ⁴⁹	Sim	
Darras et al. (2019) (CS2/CS12) ⁵⁰	Sim	
Montes et al. (2019) ⁵¹	Não	Análise <i>pos-hoc</i> dos dados publicados em Darras (2019 - CS2/CS12)
Darras et al. (2019) ⁵²	Sim	Análise integrada de ensaios clínicos de estudos já publicados. Foi incluído como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança nos estudos recuperados.
Audic et al. (2020) ⁵³	Não	Não estratifica resultado para o tipo II (a análise estratificada é feita por idade)
Veerapandiyan et al. (2019) ⁵⁴	Sim	
Szabó et al. (2020) ⁵⁵	Sim	
Hagenacker et al. (2020) ⁵⁶	Sim	
Walter et al. (2019) ⁵⁷	Sim	
Kizina et al. (2020) ⁵⁸	Não	Mesma amostra de pacientes do estudo de Hagenacker et al. (2020), com a finalidade de avaliar a correlação entre a escala FSS e HFMSE
Osmanovix et al. (2020) ⁵⁹	Sim	
Yeo et al. (2020) ⁶⁰	Sim	
Chiriboga et al. (2020) ⁶¹	Não	Resumo de congresso
Day et al. (2020) ⁶²	Não	Resumo de congresso
Johnson et al. (2020) ⁶³	Não	Resumo de congresso
Montes et al. (2020) ⁶⁴	Não	Resumo de congresso
Mendonça et al. (2020) ⁶⁵	Sim	
Wel et al. (2020) ⁶⁶	Não	Avalia pacientes com tipos III e IV sem estratificação dos resultados
Maggi et al. (2020) ⁶⁷	Sim	

6.2.1. Evidência clínica

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 11 estudos, sendo dez deles selecionados pelo demandante (Apêndice B). Dos 11, dois eram ensaios clínicos - um de fase 1b/2a aberto e um fase 3 controlado com placebo- e nove estudos observacionais. O Quadro 7 apresenta os estudos incluídos e seus respectivos delineamentos.

Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Darras et al.	Ensaio clínico fase 1b/2a (<i>open-label</i> , multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12)	2019
2	Mercuri et al	Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo	2018
3	Hagenacker et al	Estudo observacional prospectivo	2020
4	Maggi et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Mendonça et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
6	Moshe-Lilie et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
7	Osmanovic et al	Estudo observacional prospectivo	2020
8	Szabó et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
9	Veerapandiyan et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
10	Yeo et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

6.2.2. Descrição dos estudos incluídos

O estudo de **Darras e colaboradores (2019)**⁵⁰ apresenta os resultados de uma análise integrada do ensaio clínico fase 1b/2a (*open-label*, multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12) para pacientes com AME 5q, que utilizaram o nusinersena pela primeira vez no estudo CS2, e eram elegíveis para prosseguir para a fase de extensão. Foram incluídos no estudo 28 pacientes com AME 5q tipo II (n=11) e tipo III (n=17), destes, 24 prosseguiram para o estudo CS12. Os pacientes do tipo II apresentavam três cópias de SMN2, enquanto os do tipo III apresentaram duas cópias (n=1), três cópias (n=10) e quatro cópias (n= 6) de SMN2. Do total, 15 participantes (54%) eram do sexo masculino e a idade mediana no início dos sintomas foi de 17,7 (3-60) meses. Todos os pacientes do tipo II e quatro (24%) do tipo III não deambulavam. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 7,1 (2-15) anos. Foram **incluídos pacientes de 2 a 15 anos de idade**, com confirmação genética e sintomas relacionados à AME 5q. No CS2, os participantes receberam de duas a três doses de nusinersena, administrado por via intratecal durante 85 dias, após um período de triagem ≤ 28 dias, com um período de **acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a dose do dia 85**. Já no CS12, os participantes receberam quatro doses de 12 mg de nusinersena em intervalos de seis meses, nos dias 1, 169, 351 e 533. Um período de triagem ≤ 28 dias precedeu a primeira dose de nusinersena no dia 1, e um **período de acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a quarta dose, no dia 533**. No estudo de Darras et al. (2019)⁵⁰, o **desfecho avaliado foi melhora clínica na escala motora**. A avaliação clínica da função motora incluiu as escalas **HFMSE, RULM e TC6M**. Para medir o grau de inervação do músculo, utilizaram-se as medidas eletrofisiológicas do potencial de ação muscular composto (CMAP) e a estimativa do número da unidade motora (MUNE). No estudo CS2, os desfechos de eficácia foram avaliados antes da primeira dose e nos dias 92, 169 e 253 (≤ 24 semanas após a última dose de nusinersena). Já na extensão CS12, os desfechos de HFMSE, ULM e TC6M foram avaliados na linha de base e dias 85, 169, 260, 351, 442, 533, 624 e 715 (≤ 26 semanas após a última dose de nusinersena).

O ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego, controlado com placebo (CHERISH), conduzido por **Mercuri e colaboradores (2018)**⁴⁹, avaliou a eficácia e segurança do nusinersena para tratamento da AME 5q em pacientes com o início tardio da doença (AME 5q tipos II e III). Os critérios de inclusão foram documentação genética de AME 5q (deleção homozigótica, mutação ou heterozigoto composto em SMN1), com início dos **sintomas após os seis meses de idade**, além da presença das seguintes características na triagem do estudo: **idade de dois a 12 anos**, habilidade de sentar-se de forma independente, ausência de histórico de habilidade de andar de forma independente e escore HFMSE entre 10 e 54. Não foram incluídas crianças que tivessem contraturas graves que pudessem interferir na avaliação do HFMSE, evidência de escoliose grave na radiografia (ângulo de Cobb >40°), insuficiência respiratória (recebendo ventilação invasiva ou não por mais de seis horas durante um período de 24 horas) ou que tivesse tubo gástrico para nutrição. O estudo foi conduzido **em 24 centros em 10 países**, sendo projetado para um período de **tratamento de nove meses e um acompanhamento de seis. Foram randomizados 126 pacientes em uma proporção de 2:1** para receber 12 mg de nusinersena por via **intratecal (grupo nusinersena, n= 84)** ou um procedimento simulado de infusão na lombar (grupo controle, n= 42). A

idade mediana do início dos sintomas no grupo nusinersena era de 10 meses (variação 6-20) e no grupo controle de 11 meses (variação 6-20). Quanto ao número de cópias SMN2, no grupo nusinersena 7% dos pacientes tinham duas cópias, 88% três cópias, 2% quatro cópias e 2% não se conhecia. No grupo controle, 10% tinham duas cópias SMN2, 88% três cópias e 2% quatro cópias. 55% dos pacientes do grupo nusinersena e 50% do grupo controle eram do sexo feminino, todos tinham capacidade de sentar-se sem suporte e 24% do grupo nusinersena e 33% do grupo controle tinham habilidade de andar com suporte. O **desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora da função motora**, por meio da diferença média dos quadrados mínimos no **escore HFMSE da linha de base ao 15º mês**. Outros desfechos avaliados foram o WHO *motor milestone*, RULM e incidência de eventos adversos.

Hagenacker e colaboradores (2020)⁵⁶ avaliaram a efetividade e segurança do uso de nusinersena em pacientes com confirmação genética de AME 5q e tratamento contínuo com nusinersena por pelo menos seis meses. **Os pacientes foram avaliados aos seis, 10 e 14 meses. O desfecho primário definido foi a função motora, medida pela escala HFMSE.** Uma melhora de pelo menos três pontos na escala foi considerada como clinicamente relevante. Os desfechos secundários foram função motora de acordo com a escala RULM, TC6M e eventos adversos. **A idade média dos pacientes avaliados aos seis meses era de 36 anos** (DP 12, variação 16-65), aos 10 meses de 37 anos (DP 12, variação 16-65) e aos 14 meses de 33 anos (DP 11, variação 16-59). Quarenta e seis pacientes (37%) incluídos na análise de seis meses deambulavam, 35 pacientes (38%) na análise de 10 meses e 23 (40%) na de 14 meses. Em seis meses foram avaliados dois pacientes com AME 5q tipo I (2%), 45 pacientes com AME 5q tipo II (36%) e 77 pacientes com o tipo III (62%). Aos 10 meses foram avaliados um paciente com AME 5q tipo I (1%), 30 pacientes com AME 5q tipo II (33%), 60 pacientes com AME 5q tipo III (65%) e um pacientes com AME 5q tipo IV (1%). Aos 14 meses, 20 pacientes com AME 5q tipo II (35%) e 37 com AME 5q tipo III (65%). Aos seis meses, 54% dos participantes eram do sexo masculino, passando para 58% no 10º mês e 65% nos 14 meses.

Maggi e colaboradores (2020)⁶⁷ avaliaram a segurança e efetividade do nusinersena, em um estudo retrospectivo na Itália, em pacientes adultos com AME 5q. Os critérios de inclusão definidos no estudo foram: diagnóstico clínico e molecular de AME 5q tipos II ou III, **tratamento com nusinersena iniciado após os 18 anos de idade** e disponibilidade de dados clínicos pelo menos **na linha de base (início do tratamento) e após seis meses**. O principal **desfecho de efetividade considerado foi a melhora na função motora, nas escalas HFMSE, RULM e TC6M**, e os desfechos secundários incluíram testes de função cronometrada, capacidade vital forçada prevista e volume expiratório forçado em 1s (FVC% e FEV1%). Foram incluídos no estudo 13 pacientes com AME 5q tipo II e 103 com tipo III, sendo 68 homens e 48 mulheres. A idade média no início do estudo foi de 34 anos (intervalo 18–72), enquanto a idade média do início dos sintomas da doença era de 3,0 anos (intervalo 0,5–17). Os pacientes do tipo III foram divididos em dois grupos: aqueles capazes de sentar-se (não-ambulantes) (n=51) e aqueles capazes de dar pelo menos alguns passos de forma independente (n=52). Com relação ao número de cópias de SMN2, a seguinte distribuição foi identificada: duas cópias (4,3%); três cópias (31,0%); quatro cópias (46,6%); desconhecido (18,1%).

Mendonça et al. (2020)⁶⁵ conduziram um estudo observacional avaliando o uso de nusinersena em pacientes **com AME 5q tipos II e III em um centro de referência brasileiro**. Os pacientes **foram acompanhados por pelo menos dois anos** e foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (avaliados a cada seis meses usando a escala HFMSE) e **Grupo 2 (avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada para pacientes mais velhos e adultos com fraqueza severa que não conseguiam mais sentar)**. **Um total de 94 pacientes diagnosticados com AME 5q tipos II e III foram incluídos, sendo 41 recebendo o nusinersena**. Desses, **30 foram avaliados pela escala HFMSE pelo menos na linha de base e em 12 e 24 meses de acompanhamento**. Os outros 11 foram avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada. Ainda, 22 pacientes (53,6%) usavam ventilação não invasiva a noite. Dentre os 53 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento com nusinersena, 37 tiveram pelo menos três avaliações na escala HFMSE (linha de base, 12 e 24 meses). Nenhum paciente com características adequadas de idade, sexo e tipo de AME foi identificado para pareamento no Grupo 2.

O estudo de **Moshe-Lilie e colaboradores (2020)**⁶⁸ realizado na Universidade de Saúde e Ciência de Oregon avaliou pacientes com AME 5q tipos II ou III geneticamente confirmada, tratados ou não com nusinersena. Foram avaliados 22 pacientes com AME 5q tipo II (n=9) e tipo III (n=13), sendo 45,5% tratados e 54,5% não tratados com nusinersena. O **tempo mediano de tratamento dos pacientes que usaram nusinersena foi de 12 meses** (intervalo: 6 - 24 meses), e o desfecho avaliado **foi melhora motora, seja por demonstração de estabilidade motora ou ganho objetivo de função motora**. A escala utilizada foi a MRC, avaliada na linha de base, e nos meses 4, 6, 12 e 24. **A idade mediana do grupo tratado foi de 33 anos (20-48) e do grupo não tratado foi de 34 anos (21-71)** e a maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (68%). Em relação as características clínicas dos participantes do estudo na linha de base, apenas 9% dos pacientes era capaz de andar, e parte dos pacientes apresentava necessidade de ventilação com CPAP (18,2%), BiPAP (9,1%); AVAP (9,1%), ou realizaram traqueostomia (9,1%). Com relação ao número de cópias de SMN2, foram identificadas: três cópias (59%); quatro cópias (23%); desconhecido (18%). A maior parte dos pacientes (77%) tinha escoliose severa com necessidade de intervenção cirúrgica.

Osmanovic e colaboradores (2020)⁵⁹ avaliaram, em um estudo observacional prospectivo conduzido no *Hannover Medical School*, entre 2017 e 2019, pacientes maiores de 18 anos em uso de nusinersena com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q. Os pacientes foram incluídos no estudo antes ou durante o uso do medicamento, e foram avaliados quanto à função motora, medida pelas escalas RULM e HFMSE; e também com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC). Foram incluídos no estudo 24 pacientes adultos com AME 5q tipo II (n=9), tipo III (n=14) e IV (n=1). **A idade mediana dos participantes no início do estudo era de 38,9 anos, e a duração mediana da doença, de 31,1 anos**. Dez pacientes deambulavam, enquanto outros dez tinham escoliose e seis precisavam de ventilação não invasiva (em tempo parcial). Dois pacientes com AME 5q tipo III descontinuaram o tratamento com nusinersena devido, de acordo com os autores, à progressão da doença durante a terapia, que era subjetivamente aparente e também confirmada por uma diminuição nos escores motores. Com relação ao número de cópias de SMN2, os pacientes apresentavam: duas cópias (8%), três cópias (42%), quatro cópias (38%), cinco cópias (4%) e seis cópias (8%).

Szabó e colaboradores (2020)⁵⁵ realizaram um estudo observacional retrospectivo de pacientes que receberam a primeira dose de nusinersena na Hungria. Os critérios de exclusão definidos foram: pacientes acima de 18 meses (AME 5q tipo I); pacientes com mais de 18 anos (AME 5q tipos II e III); pacientes com desempenho inferior a dez pontos no HFMSE (AME 5q tipos II e III); pacientes que necessitavam de ventilação permanente (definida como 16 horas ou mais no ventilador por dia). Foram incluídos no estudo 54 pacientes com AME 5q tipo I (n=10), tipo II (n=21) e tipo III (n=23), e o **tempo de acompanhamento mediano foi de 408 dias**. A idade mediana dos participantes era de 6,3 anos (0,4-17,9). 34 pacientes eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino. Com relação ao número de cópias de SMN2: 11 (20,4%) participantes apresentaram duas cópias; 33 (61,1%) participantes três cópias; e dez (18,5%) participantes quatro cópias. Os pacientes foram avaliados antes da administração da primeira dose de nusinersena, no momento da 4ª administração (63 dias de tratamento) e, a seguir, a cada quatro meses antes da administração da próxima dose. Foram coletados dados da história clínica, números de cópias do SMN2 e realizados exames clínicos. Os pesquisadores avaliaram **o desfecho de função motora, medido pelas escalas HFMSE e TC6M**, além de desfechos de segurança.

Veerapandiyan e colaboradores (2020)⁵⁴ conduziram um estudo observacional retrospectivo no Centro Médico da Universidade de Rochester. Foram coletados dados de prontuário eletrônico dos pacientes, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com diagnóstico de AME 5q acompanhados na clínica entre 2016 e 2019, com idade ≥ 12 anos na administração da primeira dose de nusinersena. Foram incluídos no estudo 12 pacientes, sendo um com AME 5q tipo I, quatro com o tipo II e sete com o tipo III. **A idade média dos participantes era de 22 anos** e 25% dos pacientes incluídos eram capazes de andar. No estudo, **foram avaliados desfechos de função motora (TC6M, RULM e desfechos subjetivos)**, além de resultados de segurança. **O tempo médio de acompanhamento foi de 17,4 meses, variando de 4 a 26 meses**.

Yeo e colaboradores (2020)⁶⁰ realizaram um estudo observacional no qual foram incluídos pacientes com AME 5q tipos IIIa ou IIIb com confirmação genética, idade ≥ 18 anos e que tivessem interesse de se inscrever na base de dados *SPOT SMA Longitudinal Population Data Repository*. Outros critérios de inclusão envolviam pacientes que deambulavam ou não, com idade ≤ 30 anos, ou que deambulavam funcionalmente com idade entre 31 e 60 anos; além de estarem interessados no tratamento com nusinersena. Foram incluídos **seis pacientes adultos**, sendo cinco deles diagnosticados com tipo IIIb (dois com três cópias de SMN2, dois com quatro cópias, e um com 5 cópias) e um com tipo IIIa (com três cópias do SMN2), e **idade mediana no início do tratamento de 27,4 e 32,3 anos**, respectivamente. **A idade mediana de início dos sintomas foi de 1 e 9 anos**, para pacientes tipo IIIa e IIIb, respectivamente. Os pacientes foram submetidos à avaliação física e aos testes motores duas semanas antes do início do tratamento com nusinersena. Todos os pacientes utilizaram nusinersena e **foram acompanhados por pelo menos um ano**. Foram avaliados **desfechos de função motora de acordo com as escalas HFMSE, RULM, TC6M e TC10M**. Adicionalmente, foi aplicado um questionário denominado *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale* para medir o impacto negativo da fadiga sob o ponto de vista dos pacientes e a

Escala modificada de Classificação Funcional de AME (SMAFRS), projetada para adolescentes e adultos com AME tipo III, além dos resultados de segurança.

Walter e colaboradores (2019)⁵⁷ conduziram um estudo observacional prospectivo a partir da base de dados SMARtCARE, com pacientes com diagnóstico confirmado geneticamente de AME 5q tipo III - e exame genético do número de cópias de SMN2 - e tratados com nusinersena entre outubro/2017 e maio/2019. O **tempo de acompanhamento do estudo foi de 300 dias**. Todos os pacientes foram tratados com nusinersena (12 mg): dia 1 (linha de base), dia 14 (visita 1), dia 28 (visita 2) e dia 63 (visita 3). Além disso, foram administradas doses de manutenção a cada quatro meses: dia 180 (visita 5) e dia 300 (visita 6). No estudo, **foram avaliados os desfechos de melhora clínica da função motora**, incluindo as escalas **HFMSE, TC6M, RULM e ALSFRS**, além da escala MRC, para avaliação da função muscular. A função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria e do pico do fluxo da tosse (PCF, em inglês *peak cough flow*). **Foram incluídos 19 pacientes AME 5q tipo III** (n=19; sendo quatro pacientes com três cópias de SMN2 e 15 pacientes com quatro cópias de SMN2). Doze (63%) pacientes eram do sexo masculino e sete (37%) do feminino. **A idade mediana era de 35,1 anos, variando de 18 a 59 anos** no início da terapia. A mediana da duração da doença foi de 23,8 anos, variando de 6 a 53 anos. **A mediana da idade de início da doença foi de 12 anos**, com variação de 1 a 40 anos. Sete pacientes (37%) eram dependentes de cadeira de rodas e 12 (63%) deambulavam (incluindo um paciente com capacidade de caminhar independentemente apenas alguns passos).

O Quadro 8 apresenta as características da população incluída na linha de base dos estudos.

Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.

Estudo	Tipos de AME (n)	Grupos	Idade média no início do estudo (intervalo) anos	Tempo mediano de acompanhamento (intervalo) meses
Darras et al. 2019 ⁵⁰	Tipo II (11) Tipo III (17)	Nusinersena	Tipo II 4,4 (2–15) Tipo III 8,9 (3–15)	CS2 = 9 Tempo entre os estudos = 7-13 CS12 = 24 ^a
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Tipos II e III (126) ^c	Nusinersena (n=84) e controle (n=42)	4,0 (2-9) (mediana)	15 ^b
Hagenacker et al. 2020 ^{*56}	Tipo II (20) Tipo III (37)	Nusinersena	33 (16–59) (início do tratamento)	14 ^{**}
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Tipo II (13) Tipo III (103)	Nusinersena	34 (18–72) (mediana; início do tratamento)	14 ^{**}
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 Tipo II (34) Tipo III (33)	Nusinersena (tipo II =14 e tipo III = 20) Controle (tipo II = 20 e tipo III = 17)	Nusinersena:10,6 (DP 10,3) Controle: 10,2 (DP 5,6)	24 ^{**}
	Grupo 2 Tipo II (10) Tipo III (1)	Nusinersena (n=11)	Nusinersena: 9,0 (4-23) (mediana – intervalo interquartil)	16,9 (12-24)
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Tipo II (9) Tipo III (13)	Nusinersena (n=10) e controle (n=12)	36 (20–71) (mediana)	24 ^{**}
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Tipo II (9) Tipo III (14) Tipo IV (1)	Nusinersena	38,9 (19,8–65,4)	10 ^{**}

Estudo	Tipos de AME (n)	Grupos	Idade média no início do estudo (intervalo) anos	Tempo mediano de acompanhamento (intervalo) meses
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Tipo I (10) Tipo II (21) Tipo III (23)	Nusinersena	Tipo II 3,3 (1,3-12) Tipo III 5,2 (2,9-17,9)	13,6 (408 dias)
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Tipo I (1) Tipo II (4) Tipo III (7)	Nusinersena	22 (12-52)	17,4 (4-26)
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Tipo III (6)	Nusinersena	29,9 (24,9-56,5) (mediana; início do tratamento)	17 (14-21)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Tipo III (19)	Nusinersena	35,11 (18-59) (início do tratamento)	10 (300 dias) **

^aO estudo não informa o tempo mediano de acompanhamento, ou o intervalo; no CS2 o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 85, e no CS12, o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 533. Houve um intervalo que variou de 7 a 13 meses entre os estudos. ^bNão informa o tempo mediano de acompanhamento nem o intervalo; o protocolo estabeleceu 9 meses de tratamento seguido por 6 meses de acompanhamento. ^cNão classifica os pacientes como tipo I e II; o critério de seleção é relacionado à idade do início dos sintomas (≥6 meses de idade) ^dDados referentes aos pacientes incluídos na análise de 14 meses. ^eTempo máximo de acompanhamento; não informa o tempo mediano.

6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos. **Nenhum estudo apresentou resultados do desfecho de sobrevida, seja global ou livre de evento.** Quanto à avaliação da função motora, os estudos avaliaram-na de acordo com as escalas HFMSE, RULM/ULM, TC6M, MRC *Muscle Scale*, WHO *Motor Milestone*, CHOP-INTEND, ALS-FRS, no CMAP e MUNE. A ocorrência de eventos adversos foi avaliada como desfecho de segurança. Os demais desfechos avaliados pelos estudos incluídos também foram descritos, e contemplam as escalas PedsQL, SMAFRS e Escala Funcional EK, além de testes de função cronometrada, espirometria, IMC e escoliose. Os desfechos avaliados por escalas pelos estudos incluídos foram sumarizados no Quadro 9.

Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.

Estudo	Função motora	Outros
Darras et al. 2019 ⁵⁰	HFMSE, ULM, TC6M, CMAP e MUNE.	-
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	HFMSE, RULM, WHO <i>motor milestone</i>	-
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	HFMSE, RULM, TC6M	-
Maggi et al, 2020 ⁶⁷	HFMSE, RULM, TC6M, Testes de função cronometrada	Espirometria (FVC% e FEV1%)
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	HFMSE, CHOP-INTEND	Escoliose, Escala Funcional EK
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	MRC, HFMSE	-
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	HFMSE, RULM	IMC
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	HFMSE, TC6M	-
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	RULM, TC6M	-
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	HFMSE, RULM, TC6M, TC10M	PedsQL (fadiga) e SMAFRS
Walter et al. 2019 ⁵⁷	HFMSE, TC6M, RULM, ALS-FRS, MRC	Espirometria

PedsQL= *Pediatric Quality of Life Inventory™ Multidimensional Fatigue Scale*; SMAFRS = *SMA Functional Rating Scale*; CMAP = *Compound Muscle Action Potential*; HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded*; MUNE = *Motor Unit Number Estimation*; ULM = *Upper Limb Module*; IMC = Índice de Massa Corporal; TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; TC10M = Teste de Caminhada de 10 Metros;

Dos estudos incluídos, apenas os estudos de Mercuri et al. (2018)⁴⁹, Moshe-Lilie et al (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵ apresentaram grupo comparador ou controle. Assim, nos demais estudos, a ocorrência dos desfechos foi avaliada com relação aos valores mensurados na linha de base do estudo.

6.2.3.1. Desfechos relacionados à função motora

O Quadro 10 apresenta os valores de linha de base dos escores para os principais desfechos primários de eficácia relacionados a escala motora avaliados pelos estudos.

Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.

Estudo	HFMSE (mediana) (máximo 66 pontos)	RULM/ULM (mediana) (máximo 37 pontos)	TC6M (mediana)
Darras et al. 2019 ⁵⁰	38 (6-63)	11,9 (tipo II, n=11) 16,0 (tipo III, n=4)	253,3 (tipo III, n=13)
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	22,4 ± 8,3 (grupo nusinersena, n=84) 19,9 ± 7,2 (grupo controle, n=42)	19,4 ± 6,2 (grupo nusinersena, n=84) 18,4 ± 5,7 (grupo controle, n=42)	Não avaliado
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	20,7 ± 21,4 (n=124) ^a 22,9 ± 21,7 (n=92) ^b 24,7 ± 21,8 (n=57) ^c	20,9 ± (n=124) ^a 23,0 ± (n=92) ^b 23,9 ± (n=57) ^c	321,8 ± 217,7 (n=124) ^a 353,0 ± 218,5 (n=92) ^b 371,4 ± 210,3 (n=57) ^c
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	0 (0-9) (tipo II, n=13) 19 (0-40) (tipo III, n=51) ^d 50,5 (17-64) (tipo III, n=52) ^e	2,5 (0-22) (tipo II, n=13) 20 (0-34) (tipo III, n=51) ^d 37 (25-37) (tipo III, n=52) ^e	322 (14-588) (tipo III, n=48) ^e
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 25,4 ± 17,2 (nusinersena) 24,9 ± 18,0 (controle)	Não avaliado	Não avaliado
Moshe-Lilie et al. 2020	*	Não avaliado	Não avaliado
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	23,2 ± 25,1 (n=24)	20 ± 12,8 (n=24)	-
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	19,4 (2-33) (tipo II) 48,6 (27-64) (tipo III)	Não avaliado	256,3 (24-426) (tipo III)
Veerapandiyar et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	14,7 ± 9,9	*
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	35 (tipo III, n=6)	31,5 (tipo III, n=6);	249 (tipo III, n=5)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	42 ± 15,7 (tipo III, n=19)	37 ± 7,5 (tipo III, n=19)	389 ± 126,6 (tipo III, n=11)

a: Incluídos na análise de 6 meses; b Incluídos na análise de 10 meses; c Incluídos na análise de 14 meses.

d: Pacientes não-ambulantes; e Pacientes ambulantes

* Não apresenta resultado da linha de base

- Função Motora pela escala HFMSE

Os resultados da escala HFMSE foram descritos no Quadro 11, apresentando os achados por estudo e por subtipo de AME avaliado.

Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	<p>Escore médio melhorado em 10,8 (EP: 4,3) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9 de 11 (81,8%) crianças aumentaram 3 pontos ou mais da linha de base até o dia 253. • 7 de 9 (77,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. 	<p>Escore médio melhorado em 1,8 (EP: 0,9) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 de 16 (18,8%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253, incluindo uma criança não ambulante. • 4 de 11 (36,4%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. <p>Dentre as 13 crianças ambulantes, o escore médio foi melhorado em 2,6 (EP: 0,8) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 de 12 (16,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253 e 4 de 9 (44,4%) crianças até o dia 1.050.
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês): na análise interina, houve diferença estatisticamente significativa para o grupo nusinersena (4,0 versus -1,9; p<0,001). Na análise final, para o desfecho 	

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
	<p>primário, houve uma diferença de 3,9 pontos no grupo intervenção e -1,0 ponto no grupo controle, porém os autores não analisaram se essa diferença foi estatisticamente significativa, sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina.</p> <ul style="list-style-type: none"> Porcentagem de crianças que obteve aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nusinersena e controle (57% versus 26%, respectivamente) 	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	<p>A média do escore HFMSE aumentou significativamente em relação à linha de base na análise aos seis meses de acompanhamento (diferença média 1,73; IC 95% 1,05 - 2,41), aos 10 meses (2,58; IC 95% 1,76 - 3,39) e aos 14 meses (3,12; IC 95% 2,06 - 4,19) após o início do nusinersena. Melhorias clinicamente significativas (ou seja, ≥ 3 pontos) no escore HFMSE foram observadas em 35 pacientes (28%) aos seis meses, 33 pacientes (35%) aos 10 meses e 23 pacientes (40%) aos 14 meses. Exceto por 2 pacientes, todos os pacientes que tiveram aumento de 3 pontos ou mais no HFMSE aos 10 meses o mantiveram após os 14 meses. Cinco pacientes tiveram um aumento no HFMSE maior de 10 pontos, sendo todos com AME 5q tipo III e três ou quatro cópias de SMN2. 14 pacientes apresentaram piora na função motora durante o tratamento.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,6 (DP 1,4; IC 95% 0,2 - 1,1; $p = 0,0010$) 10 meses: diferença média 0,8 (DP 1,5; IC 95% 0,2 - 1,4; $p = 0,0054$) 14 meses: diferença média 1,1 (DP 1,4; IC 95% 0,4 - 1,7; $p = 0,0059$) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 2,4 (DP 4,6; IC 95% 1,4 - 3,5; $p < 0,0001$) 10 meses: diferença média 3,4 (DP 4,4; IC 95% 2,2 - 4,5; $p < 0,0001$) 14 meses: diferença média 4,2 (DP 4,5; IC 95% 2,7 - 5,7; $p < 0,0001$)
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	<p>Os autores relataram que a taxa de resposta de HFMSE foi maior em pacientes com tipo III (41% em 10 meses e 52% em 14 meses) do que com tipo II (11% em 10 meses e 20% em 14 meses), com taxas semelhantes nos subgrupos 'não-deambulante' e 'deambulante' no décimo mês (58% versus 48%).</p>	
	<p>Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento. Diferença média: 6 meses: +0,15 (DP 2,08) 10 meses: +1,00 (DP 2,00) 14 meses: +1,20 (DP 2,68)</p>	<p>Aumento mediano de 1 ponto da linha de base até os 6 meses (intervalo -5 a 8; $p < 0,0001$), 2 pontos em 10 meses (-3 a 9, $p < 0,0001$) e 3 pontos em 14 meses de acompanhamento (-3 a 11, $p < 0,0001$). Diferença média: 6 meses: +1,48 (DP 2,28; $p < 0,0001$) 10 meses: +2,44 (DP 2,80; $p < 0,0001$) 14 meses: +2,85 (DP 2,93; $p < 0,0001$)</p>
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	<p>No grupo 1, a mudança média no escore HFMSE ao longo do tempo, estimada usando uma análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo, foi +1,47 pontos (DP 0,4) e +1,60 pontos (DP 0,6) após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente. No grupo controle, foi observada uma perda média de -1,71 pontos (DP 0,02) e -3,93 (DP 0,55) após 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente.</p>	
	<p>A alteração média foi +3,12 (DP 1,26) e +4,50 (DP 1,91) após 12 e 24 meses, respectivamente. No grupo de controle, a mudança média foi -1,45 (DP 0,90) e -3,40 (DP 0,24) após 12 e 24 meses, respectivamente.</p>	<p>Não houve alteração média (DP 0,74) no HFMSE após 12 meses de tratamento, e uma perda média de -1,00 ponto (DP 0,58) após 24 meses de tratamento foi observada. Os resultados não foram significativos ao longo do tempo ($p = 0,282$). O grupo controle apresentou uma mudança de -2,00 (DP 0,12) e -4,65 (DP 0,19) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente.</p>
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	<p>Este desfecho foi registrado apenas para 3 pacientes. Destes, 2 permaneceram estáveis, enquanto 1 paciente, com cerca de 20 anos, demonstrou melhora de 12 pontos (pontuação mais alta em rolar, deitar para sentar, engatinhar, capacidade de apoiar-se nos braços estendidos).</p>	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	<p>Melhora de 1,0 (DP 2,6) em um período de até 18 meses de acompanhamento.</p>	
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	<p>Melhora significativa a partir da 4ª dose, que permaneceu em todas as avaliações posteriores. No dia 307 de tratamento houve melhora média estatisticamente significativa de 7,2 pontos na HFMSE (DP 5,0, intervalo -2-17; $p < 0,001$; $n=16$) quando comparada a linha de base. Uma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a idade no início do tratamento e a mudança na pontuação HFMSE no dia 307 do tratamento [$p = 0,008$, $R^2 0,409$, Slope 0,984 (IC95% 1,7 a 0,31)]. Quanto mais cedo o tratamento foi iniciado, maior foi a melhora no escore HFMSE observada.</p>	<p>Melhora em 5,3 pontos (DP 4,4, intervalo -1-13; $p = 0,001$) no momento da 6ª dose (ou 307 dias).</p>

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica; apenas tipo III.	Melhora média na pontuação foi de 2 (intervalo 1 - 5) pontos ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena.
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado.	
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica; apenas tipo III.	<p>Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para HFMSSE.</p> <ul style="list-style-type: none"> 7 de 17 (41,1%) pacientes apresentaram melhora na visita 6 (dia 300), com um aumento máximo de 15 pontos; Quatro pacientes permaneceram estáveis e cinco pacientes diminuíram de -1 para -6 pontos. <p>No dia 64, o escore médio passou para 36,84 (p = 0,112 em relação à linha de base), no dia 180 passou para 38,59 (p = 0,153 em relação à linha de base) no dia 300 para 39,50 (p = 0,201 em relação à linha de base).</p>

*Não apresenta o teste de diferença entre os grupos para os desfechos secundários. A diferença do HFMSSE foi realizada por meio da média dos mínimos quadrados, e não simplesmente a diferença na escala. EP = erro padrão.

No estudo realizado por Mendonça et al (2020)⁶⁵ os pacientes do grupo 1 que tinham maior capacidade motora e idade média de 10,6 anos na linha de base, caracterizados como AME 5q tipo II, evoluíram de forma diferente ao longo tempo em comparação com aqueles com AME 5q tipo III (Figura 1).

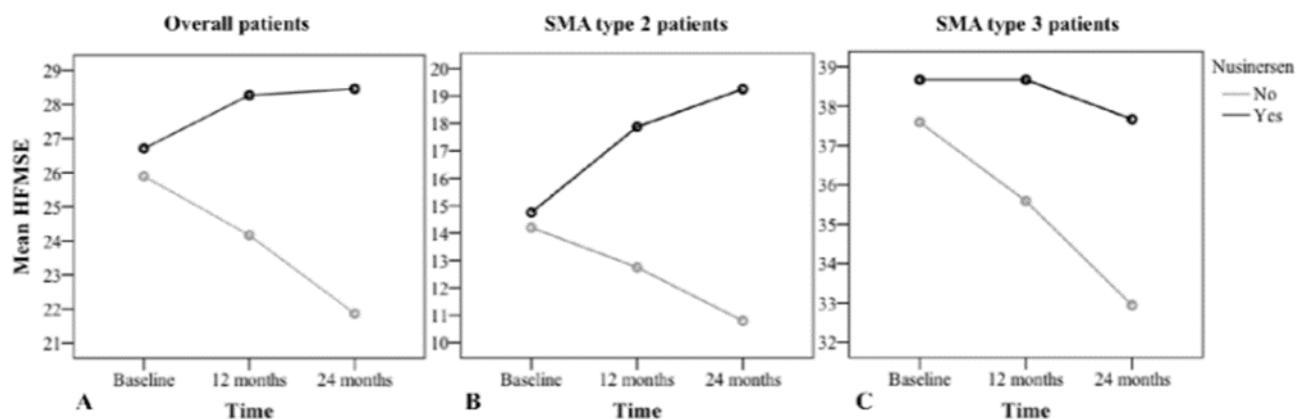


Figura 1. Progressão na pontuação HFMSSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).

- Função Motora pela escala RULM/ULM

Os resultados da escala RULM ou ULM foram descritos no Quadro 12, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	<p>O escore médio ULM melhorou em 4,0 (EP: 2,4) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> 5 de 11 (45,5%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 253. 5 de 9 (55,6%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 1.050. 	

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
	Em pacientes com AME 5q tipo II a mudança do escore da linha de base da escala HFMSE foi fortemente correlacionada com a mudança da linha de base no escore do ULM, sendo o coeficiente de correlação (r) de 0,87, evidenciado no dia 1.150.	Todas as crianças não deambulantes com AME 5q tipo III avaliadas no dia 350 atingiram a pontuação máxima de 18 pontos e mantiveram essa pontuação até o dia 1.150.
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês) do escore RULM: o grupo nusinersena apresentou um aumento em 4,2 pontos e no grupo controle em 0,5 pontos.	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	A função motora do braço, mensurada utilizando o RULM, apresentou melhora significativa quando comparada à linha de base no 6º (diferença média 0,66; IC 95% 0,26 - 1,05; p = 0,0007), 10º (0,59; IC 95% 0,15 - 1,03; p = 0,0014) e 14º mês (1,09; IC 95% 0,62 - 1,55; p > 0,0001) de acompanhamento. <ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 1,1 (DP 2,4; IC 95% 0,3 - 1,8; p = 0,0005) 10 meses: diferença média 1,1 (DP 1,7; IC 95% 0,5 - 1,7; p = 0,0010) 14 meses: diferença média 1,6 (DP 2,0; IC 95% 0,7 - 2,5; p = 0,0049) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,4 (DP 2,1; IC 95% -0,1 - 0,9; p = 0,1371) 10 meses: diferença média 0,4 (DP 2,0; IC 95% -0,1 - 0,9; p = 0,0702) 14 meses: diferença média 0,7 (DP 1,7; IC 95% 0,2 - 1,3; p < 0,0100)
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento, mas os autores relataram uma tendência positiva no 14º mês (mediana +2 pontos, intervalo 0–3).	Houve um aumento mediano de 0,5 pontos (-6 a 6) entre a linha de base e o 14º mês (p = 0,012), sem diferença para os demais tempos de acompanhamento. Pacientes não-deambulantes apresentaram aumento mediano de 1 ponto (-6 a 5, p = 0,021) no 10º mês, e 2 pontos (-6 a 5, p = 0,018) no 14º mês, enquanto pacientes deambulantes não demonstraram mudanças na escala RULM.
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Melhora de 0,5 ± 2,3 pontos em até 18 meses de acompanhamento.	
Szabó et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	
Veerapandiyar et al. 2020 ⁵⁴	A pontuação RULM média na linha de base, após as doses de carga (dia 63) e no último acompanhamento (25 meses) foi de 14,7 (DP 9,9), 16,8 (DP 9,3) e 17,6 (DP 8,9), respectivamente. A diferença da média do escore foi de 2,2 no dia 63 e 2,9 no 25º mês de acompanhamento.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica	Melhora média ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena foi de 1,8 (0 - 3) pontos no escore RULM.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a linha de base e nos dias 63 e 180 (diferença do escore de 0,26 e 0,44, respectivamente); no dia 300 demonstrou resultado estatisticamente significativo, com aumento de 0,74 pontos no escore RULM em relação à linha de base (p = 0,048), mas com tamanho de efeito insignificante (d = 0,1, ER = 0,05)

- Função Motora pela escala TC6M

Os resultados da escala TC6M foram descritos no quadro 13, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	1 de 11 (9,0%) pacientes obteve a habilidade de andar independentemente durante os estudos. O paciente completou o TC6M na visita do dia 650, tendo percorrido 25,5 metros. Na visita do dia 1.150 o mesmo paciente	Os pacientes com AME 5q tipo III demonstraram melhora progressiva da linha de base na distância do TC6M. A distância média percorrida teve um aumento em 92,0 (EP: 21,5) metros até o dia 1.150. <ul style="list-style-type: none"> 2 de 4 (50,0%) pacientes que antes tinham a capacidade de andar, mas haviam perdido essa habilidade antes da avaliação de linha de base, recuperaram a habilidade de andar de forma independente.

	completou o TC6M e a distância percorrida foi de 180 metros.	<ul style="list-style-type: none"> 6 de 12 (50%) pacientes avaliados na visita do dia 253 demonstraram melhorias clínicas significativas na distância do TC6M (aumento de 30 metros ou mais da linha de base). 8 de 8 (100%) pacientes demonstraram melhorias clínicas significativas até o dia 1.050 (aumento de 30 metros ou mais da linha de base).
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Não avaliado	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	As distâncias médias de caminhada no teste TC6M também foram significativamente maiores aos seis (diferença média 22,1 metros; IC 95% 8,7 - 35,6; p = 0,0022), 10 (31,1 metros; IC 95% 15,2 - 47,1; p < 0,0001) e 14 meses (46 metros; IC 95% 25,4 - 66,6; p > 0,001) após o início do tratamento com nusinersena.	
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Não avaliado	Avaliado apenas dentre os pacientes que deambulavam. Os pacientes apresentaram um aumento mediano significativo da distância percorrida de 11 metros (p = 0,0005) em 6 meses, 25 metros em 10 (p = 0,00019), e 20 metros em 14 meses (p = 0,016).
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁸	Não avaliado	
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Não avaliado	A distância percorrida durante o TC6M teve um aumento significativo de 33,9 metros (DP 44, variação 16,3 - 106,5 metros; p = 0,007) no dia 307 de tratamento.
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Apenas um paciente deambulante foi avaliado para esse desfecho - distância na linha de base de 18 metros; distância no fim do acompanhamento, no 25º mês, de 75 metros.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica.	Entre os participantes que deambulavam (n=4), o desempenho no TC6M foi geralmente estável em 14-21 meses de tratamento com nusinersena, exceto por um declínio abrupto no desempenho de um participante devido à celulite na perna, exigindo hospitalização dentro de um dia de sua avaliação.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica.	O único resultado estatisticamente significante quando comparado a linha de base foi o do TC6M (p = 0,01). Em 11 indivíduos, foi observada uma diferença em relação à linha de base de 15,23 metros no dia 63; 9,33 metros no dia 180; 8,25 metros no dia 300. Essa diferença teve significância estatística na avaliação do dia 180 e 300 (p = 0,002 e p = 0,010 respectivamente), mas ambos com tamanhos de efeito insignificante (d = 0,1 e r = 0,03 para ambas as visitas).

- **WHO motor milestone**

Mercuri et al., 2018⁴⁹ relataram que a porcentagem de crianças que atingiram pelo menos um novo *WHO motor milestone* não diferiu significativamente entre os dois grupos (20%, IC 95% 11-31 no grupo nusinersena e 6%, IC 95% 1-20 no grupo controle; p = 0,08). Os autores afirmam que, devido ao valor de p deste desfecho não ter sido significante, todas as análises dos desfechos subsequentes foram realizadas a nível exploratório e não foram relatadas.

- **MRC Muscle Scale**

Moshe-Lilie et al., 2020⁶⁸ descreveram uma melhora média de 2,5% na escala MRC em 12 meses no grupo tratado com nusinersena; em 24 meses esta melhora média foi de 3,9%. Por outro lado, no grupo não tratado, 75% dos indivíduos apresentou estabilidade no MRC em 24 meses, enquanto 25% dos participantes apresentou piora entre 2,5% e 3,8% em 12-24 meses.

- **CHOP-INTEND**

Em **Mendonça et al., 2020**, no grupo de pacientes acompanhados por dois anos usando nusinersena ($n = 7$), a mudança média foi +1,0 ponto (variação: -5 a 8) e +3,42 (variação: 0 a 14) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente. Pacientes mais jovens (ou seja, aqueles entre 1,5 e 4 anos) obtiveram ganhos maiores na escala, embora o pequeno número de pacientes tenha inviabilizado a análise estatística confirmatória.

- CMAP e MUNE

No estudo de **Darras et al., 2019**⁵⁰, dentre os pacientes com AME 5q tipo II, a amplitude média do CMAP aumentou em 0,4 (EP: 0,8) mV até o dia 1.150, e a área média do CMAP aumentou em 3,0 (EP: 2,4) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE aumentou em 2,0 (EP: 14,5) a partir da linha de base até o dia 1.150. Por outro lado, os pacientes com AME 5q tipo III apresentaram um aumento na amplitude média do CMAP em 0,3 (EP: 0,5) mV até o dia 1.150, enquanto a área média do CMAP aumentou em 0,1 (EP: 2,6) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE diminuiu em 29,6 (EP: 15,0) até o dia 1.150.

- Testes de função cronometrada

Nos testes de função cronometrada, o estudo conduzido por **Maggi et al., 2020**⁶⁹ relatou um aumento da velocidade para levantar da cadeira significativo em seis meses ($+ 0,02 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,026$), 10 meses ($0,04 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,016$) e 14 meses ($0,06 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,0067$). A velocidade de corrida/caminhada de dez metros apresentou aumento apenas aos seis meses, com significância estatística ($+0,07 \text{ m/s}$; $p = 0,02$).

6.2.3.2. *Desfechos de segurança (eventos adversos graves)*

Com relação à segurança, **Darras et al., 2019**⁵⁰ relataram que todas as crianças tiveram um ou mais EA durante o estudo. Dentre os EA mais comuns estão: síndrome pós-punção lombar ($n=16$), dor de cabeça ($n=13$), nasofaringite ($n=12$), infecção do trato respiratório superior ($n=12$), dor no local da punção ($n=1$), dor nas costas ($n=9$), escoliose ($n=8$), piroxia ($n=7$), contratura articular ($n=6$), rinorréia ($n=6$) e vômitos ($n=6$). EA graves relatados no estudo incluíram síndrome pós punção lombar ($n=2$); infecção do trato respiratório inferior, angústia respiratória e pneumonia viral ($n=1$); insuficiência respiratória aguda e pneumonia viral sincicial respiratória ($n=1$) e refluxo vesicouretral e pielonefrite ($n=1$). A maioria dos EA foram considerados pelos autores como não relacionados ao nusinersena.

Em **Mercuri et al., 2018**⁴⁹, os EAs tiveram incidência similar para os pacientes tratados com nusinersena e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram reportados em 55% dos pacientes do grupo controle e em 46% do grupo intervenção.

Segundo **Hagenacker et al., 2020**⁵⁶, a frequência de EA ou complicações relacionadas à infusão do medicamento foram documentadas para 173 indivíduos que receberam pelo menos uma injeção. EAs ocorreram em 82 pacientes (47%)

ao longo dos 14 meses, sendo dor de cabeça (61 pacientes), dor nas costas (38 pacientes) e náuseas (19 pacientes) os mais relatados.

No estudo de **Maggi et al., 2020**⁶⁷, foram reportados EA para 48 (41,4%) pacientes, sendo os mais frequentes: cefaleia pós-procedimento, observada pelo menos uma vez em 43/116 (37,1%) pacientes e dor lombar em 10/116 (8,6%) pacientes. Destes pacientes que relataram dor lombar, sete receberam nusinersena por meio da administração guiada por imagem. Dois pacientes classificados com o tipo III relataram piora transitória (1–2 meses) do tremor existente nas mãos, e um paciente foi hospitalizado com cólica renal no dia seguinte à administração do medicamento. Não foram encontradas alterações significantes nos testes laboratoriais. Apesar de dois (1,7%) pacientes terem interrompido o tratamento devido à falta de benefício subjetivo e baixa tolerabilidade ao procedimento de punção lombar, os EAs foram leves ou moderados e não foram considerados relacionados ao medicamento em si, mas sim ao procedimento de administração.

Em **Mendonça et al., 2020**⁶⁵ a taxa de hospitalização dos pacientes do Grupo 1 foi de 0,1 hospitalizações por paciente (DP 0,4) naqueles usando nusinersena e de 0,49 (DP 0,98) naqueles do Grupo controle em 24 meses de acompanhamento, mas sem diferença estatisticamente significativa. A taxa de complicações relacionadas aos procedimentos foi de 4,2%, e incluiu principalmente cefaleia pós-punção e lombalgia. No grupo em que foi utilizada a sedação, outras complicações ocorreram: dois episódios de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema.

No estudo de **Moshe-Lilie et al., 2020**⁶⁸ um paciente morreu de falência respiratória no início do tratamento, e outro paciente desenvolveu meningite bacteriana, levando à hospitalização e antibioticoterapia prolongada. Três pacientes interromperam o tratamento: um por pneumonias recorrentes e sem evidência de benefícios clínicos aos 12 meses; o segundo por ausência de melhora em 24 meses; e o terceiro por proteinúria acentuada causada por problemas renais de base. Os autores relatam, ainda, que os pacientes que recusaram o tratamento citaram motivos como comorbidades, além da incerteza dos resultados do tratamento em pacientes com AME adultos tratados com nusinersena.

Em **Osmanovic et al., 2020**⁵⁹, EA foram relatados em 96% dos pacientes (89% dos pacientes com AME 5q tipo II e 100% dos pacientes tipo III/IV), principalmente relacionados ao procedimento de administração intratecal (88%), como dor nas costas e cefaleia.

Szabó et al., 2020⁵⁵ relataram como EA mais comuns aqueles relacionados à punção: dor de cabeça (8%), dor nas costas (6%) e vômito (6%). Durante o tratamento foram observados eventos de pneumonia, pneumotórax, fratura óssea, dor nas pernas, trombocitopenia transitória e infecção do trato urinário. De acordo com os autores, não foi observado hidrocefalia ou qualquer outro evento adverso significativo, e nenhum tratamento foi encerrado devido a EA.

Veerapandiyan et al. 2020⁵⁴ relatam que 41,7% dos pacientes apresentou dor de cabeça após a administração de pelo menos uma das doses de nusinersena. Após a administração de nusinersena, um paciente foi hospitalizado uma vez para realizar um *patch* de sangue epidural (uso de sangue autólogo a fim de fechar um ou mais orifícios na dura-máter da medula espinhal), e outro apresentou convulsão que, de acordo com os autores, não foi relacionada ao tratamento. 33,3% dos participantes relataram dor no local da administração. Não foi relatada descontinuação do tratamento para nenhum indivíduo.

Todos os pacientes incluídos no estudo de **Yeo et al., 2020**⁶⁰ apresentaram um ou mais EA. Foram relatados dois EA graves, resultando em hospitalização: uma queda com fratura de compressão vertebral e uma celulite nas pernas, devido a linfedema crônico dos membros inferiores.

Walter et al., 2019⁵⁷ relataram que a administração de nusinersena foi geralmente bem tolerada. Quatro pacientes apresentaram cefaleia pós punção lombar em um total de 11 vezes de 108 punções (10%). Um paciente relatou fadiga após aplicação intratecal e sete pacientes tiveram dor lombar nas 48 horas após aplicação intratecal. Nenhum paciente apresentou sinais e sintomas clínicos ou radiológicos de hidrocefalia comunicante. Testes laboratoriais de segurança apresentaram resultados normais, de acordo com os autores, especialmente sem sinais de nefrotoxicidade.

6.2.3.3. *Outros desfechos avaliados*

Além da função motora e segurança, alguns estudos avaliaram outros desfechos, como o PedsQL, as escalas SMAFRS e EK, além de espirometria, IMC e escoliose.

- PedsQL e SMAFRS

No estudo de **Yeo e colaboradores (2020)**⁶⁰ os participantes apresentavam uma mediana de 31,5 pontos (n=6) na escala SMAFRS no início do estudo. De acordo com os autores, houve variabilidade individual acentuada nas atividades de função diária com quatro participantes relatando declínio e dois relatando estabilidade ou melhoria. Com relação à escala *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale*, os pacientes apresentavam uma mediana de 58 pontos (n=6) na linha de base. A variabilidade individual acentuada na fadiga foi vista em todos os domínios avaliados (geral, cognição e repouso) pelo PedsQL. Segundo os autores, um paciente melhorou significativamente (pontuação total de 11 pontos) ao longo de 14 meses, mas foi diagnosticado com apneia obstrutiva e foi submetido ao CPAP aos três meses de acompanhamento e terapia para perda de peso.

- IMC

No estudo de **Osmanovic et al., 2020**⁵⁹ apenas o IMC foi correlacionado, com significância estatística, à deterioração da doença. Idade, tipo de AME, número de cópias de SMN2, duração da doença, capacidade de andar e função motora na linha de base não tiveram associação com a evolução da doença.

- Escoliose

No estudo de **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, 12 pacientes do grupo nusinersena que não deambulavam (oito com AME 5q tipo II e quatro com AME 5q tipo III), que tiveram 18 ou 24 meses de acompanhamento e cujo ângulo de Cobb foi medido no início e na última avaliação, mostrou agravamento progressivo da escoliose. Nesses pacientes, o ângulo de Cobb na linha de base era de 18,4° (variação: 0° a 40°) e 37,1° (variação: 10° a 80°) na última avaliação. Este grupo de pacientes tinha uma idade média inicial de sete anos (variação: 3 a 10 anos) e uma duração média da doença de 5,8 anos (variação: 2 a 9 anos). Destes pacientes, três foram submetidos a artrodese espinhal devido a extensa escoliose (ângulo de Cobb >45°) durante o período de acompanhamento.

- Escala Funcional EK

Em **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, os pacientes com mais de 18 anos ainda foram avaliados por meio da escala EK (*Egen Klassifikation functional scale*), que avalia atividades funcionais diárias em pacientes com AME e distrofia muscular de Duchene. Nove dos 41 pacientes tratados com nusinersena eram adultos (cinco apresentavam AME 5q tipo III (55,5%) e todos possuíam três cópias de SMN2). Cinco pacientes experimentaram uma mudança de pelo menos dois pontos na escala EK desde o início, apresentando melhora no controle de cabeça e tronco, qualidade de voz e força de tosse e fadiga. A maioria dos pacientes (7 de 9) tinha fusões espinhais anteriores, o que acrescentou dificuldade técnica à administração intratecal.

- Espirometria

No estudo de **Maggi et al., 2020**⁶⁹, foi observado um aumento de CVF% em 14 meses (mediana + 7%; $p = 0,031$) no subgrupo de pacientes com AME 5q tipo III que deambulavam. Em menor grau, o VEF1% melhorou entre a linha de base e 14 meses em toda a população com AME 5q tipo III (+ 3%; $p = 0,0499$). Nos pacientes com AME 5q tipo II, o pequeno tamanho da amostra dificultou as comparações estatísticas.

Em **Walter et al., 2019**⁵⁷, na linha de base a CVF% era de 94,54 (DP 15,45), passando para 99,54 (DP 12,42) no dia 300 ($p = 0,035$).

6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos observacionais e o estudo de fase 1b/2a incluídos foram avaliados utilizando o formulário de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa. Com exceção do estudo de Moshe-Lille et al. (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵, que apresentaram alta qualidade metodológica, todos os outros apresentaram baixa qualidade, principalmente por não apresentarem coorte não-exposta e constarem, em sua maioria, de estudos com baixa representatividade da população analisada (Apêndice C).

O ECR incluído, conduzido por Mercuri et al. (2018)⁷⁰, foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2). O estudo apresentou baixo risco de viés para todos os domínios da ferramenta, avaliando os desfechos levantados neste relatório: escore HFMSE, RULM e WHO *motor milestone* (Apêndice D).

6.2.5. Evidência complementar

De forma a complementar, as evidências acerca da segurança do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q de início tardio, a análise integrada de ensaios clínicos conduzida por **Darras et al. (2019)**⁵² foi incluída neste relatório. Trata-se de uma análise integrada dos resultados de segurança de ensaios clínicos realizados com pacientes com AME 5q de início precoce (CS3A e ENDEAR) e início tardio (CS1, CS10, CS2, CS12 e CHERISH). O ensaio clínico de fase 1 (CS1) multicêntrico e aberto com escalonamento de dose, incluiu 28 pacientes com idade entre 2 e 14 anos com uma deleção do gene homocigoto SMN1. Seis participantes receberam uma dose única de 1, 3 ou 6 mg, enquanto outros dez participantes receberam uma dose de 9 mg. Dezoito dos 22 participantes em CS1 que receberam uma dose ≥ 3 mg foram incluídos no estudo de extensão (CS10). Os pacientes incluídos em CS10 receberam uma dose única de 6 mg (n=4) ou 9 mg (n=14) de nusinersena. Os ensaios clínicos fase 2 (CS2) e sua extensão (CS12) e o ECR de fase 3 controlado com placebo (CHERISH) foram descritos anteriormente. O estudo avaliou eventos adversos (EAs), que foram definidos como qualquer ocorrência médica desagradável temporariamente associada ao estudo ou medicamento. EA grave foi definido como qualquer EA que resultou em morte, internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente, incapacidade persistente ou significativa, interrupção substancial da capacidade de conduzir uma vida normal ou que resultou em defeitos congênitos na descendência do participante. Também foram avaliados exames físicos e neurológicos, sinais vitais, testes laboratoriais clínicos (sorologia, hematologia e exame de urina) e eletrocardiogramas (ECGs). As análises clínicas laboratoriais foram avaliadas usando análise de mudanças em relação ao intervalo normal da linha de base aos valores mínimos (baixo) e máximo (alto) pós-linha de base. Ao todo, **o estudo de Darras e colaboradores (2019) incluiu 140 pacientes com AME 5q de início tardio tratados com nusinersena, com média de idade no início do estudo de 5,5 (DP 3,2) anos. Já o grupo controle incluiu 42 pacientes, com idade média de 3,9 (DP 1,6) anos no início do estudo.**

Um total de 96% (134/140) dos participantes tratados com nusinersena e 100% (42/42) dos participantes do grupo controle experimentaram pelo menos um EA. A incidência de EA grave em participantes tratados com nusinersena foi menor do que no grupo controle para AME 5q de início tardio (16% vs. 29%). Nenhum dos participantes com AME 5q de início tardio morreu durante o estudo. Os EA mais comuns relatados pelos pacientes de início tardio que utilizaram

nusinersena foram febre (37%), dor nas costas (29%), dor de cabeça (37%), nasofaringite (26%) e vômito (26%). 20 de 140 (14%) pacientes do grupo nusinersena e 3 de 42 (7%) do grupo controle apresentaram **escoliose**. A incidência de **doenças respiratórias**, torácicas e mediastinais em participantes tratados com nusinersena foi de 44%, enquanto as infecções do trato respiratório superior no grupo nusinersena e controle, foram de 39% e 45%, respectivamente. Com relação aos **distúrbios cardíacos e resultados de ECG**, o mais comum nos grupos de tratamento com nusinersena foi taquicardia, ocorrendo em 4% (5/140) das crianças e 5% (2/42) no grupo controle. A incidência de mudanças de ECG clinicamente significativas para anormais entre todos os participantes tratados com nusinersena foi de 0% (0/109) e de 6% entre os participantes tratados com controle (2/33). A **Síndrome Pós-Punção Lombar** foi relatada em 27 de 140 (19%) dos participantes com início tardio que foram tratados com nusinersena: 11% relataram eventos leves, 7% relataram eventos moderados e <1% relataram um evento grave. 20% dos pacientes no ECR CHERISH tratados com o medicamento apresentaram plaquetopenia (vs. 26% no grupo controle). Não houve mudanças sustentadas para **plaquetopenia** e nenhum EA de trombocitopenia foi relatado. Não houve casos de **trombocitopenia prolongada ou grave** em participantes tratados com nusinersena, nem houve qualquer EA relacionado a sangramento associados à plaquetopenia relatados na população tratada com nusinersena. A incidência EA de **doenças renais e urinárias dos pacientes do estudo CHERISH** foi de 4% e 1% para nusinersena e controle, respectivamente. A incidência de mudanças para nitrogênio uréico elevado no sangue, creatinina elevada ou cistatina C elevada foi baixa nos grupos tratados com nusinersena (1-2%) e controle (0-2%). 17% e 15% dos pacientes no grupo nusinersena e controle, respectivamente, apresentaram pelo menos um resultado positivo de proteinúria (definido como $\geq 1+$ na fita reagente de urina). Com relação à **função hepática**, a incidência de mudanças para bilirrubina total alta (direta), bilirrubina total alta (indireta) e fosfatase alcalina alta foi baixa no estudo CHERISH entre nusinersena e controle (0% vs. 0%, 0% vs. 2% e 0% vs. 0%, respectivamente).

6.2.6. Conclusão das evidências

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo I. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses. Como relatado pela própria bula aprovada pela autoridade sanitária para o medicamento: *“estão disponíveis informações limitadas sobre a duração do efeito terapêutico e segurança do SPINRAZA® (nusinersena) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento”*.⁴⁸

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)⁶⁸, Mendonça et al. (2020) e Mercuri et al. (2018)⁷⁰ apresentaram algum grupo comparador ou de controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos II e III - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)⁶⁸, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

Considerando os resultados dos estudos, e que a maioria estratifica os resultados de acordo com o tipo de AME 5q de início tardio, optou-se por apresentar os desfechos neste relatório, sempre que possível, em pacientes com os tipos II e III separadamente. Isso foi motivado por algumas diferenças observadas entre estes pacientes, a saber:

- 1) diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo II apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade). Enquanto aqueles classificados com o tipo III apresentam expectativa de vida similar à da população em geral.^{1,4,28}
- 2) os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo II alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo III, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo III já alcançarem marcos superiores e, conseqüentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.
- 3) grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de SMN2, capacidade motora, capacidade de deambular, dentre outras características. No estudo CHERISH⁷⁰, por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo III.

Com relação aos desfechos, não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevida dos pacientes, e o principal desfecho avaliado foi a função motora, mensurada por diferentes escalas e ferramentas. O grande número de escalas diferentes utilizadas reflete a variabilidade do estadiamento da doença nos pacientes dos diferentes

estudos. Este cenário torna complexa a percepção da dimensão do ganho proporcionado pelo medicamento, especialmente na ausência de um grupo comparador.

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes > 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo III do que o tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo II. Szabó et al. (2020)⁵⁵ apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo II.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)⁵⁰ utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)⁷⁰ e Veerapandiyam et al. (2020)⁵⁴ apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)⁵⁰ no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)⁶⁷, os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo III e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)⁶⁰ relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.^{67,68}

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma Análise de Custo-Efetividade (ACE) visando analisar os custos médicos diretos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês *Quality-Adjusted Life Year*) de pacientes com AME 5q de início tardio em uso de nusinersena, comparando com pacientes que não utilizam o medicamento. Foi realizada na perspectiva

do SUS, utilizando taxas de desconto de 5% tanto para desfechos de custo quanto de efetividade. A ACE foi avaliada neste relatório à luz das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 14).⁷¹

Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade, um tipo de estudo de custo-efetividade.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Nusinersena x tratamento convencional (tratamento sem o uso de nusinersena)	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AME 5q de início tardio	Parcialmente adequado. A AME 5q de início tardio engloba os tipos II; III e IV. As evidências sugerem haver diferenças entre os resultados da terapêutica de acordo com os tipos II e III, a data de início dos sintomas, e a data de início do tratamento com nusinersena. Parece adequada a separação dos subtipos de pacientes com AME 5q II e III e por idade de início de tratamento.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida, escala motora (HFMSE) e qualidade de vida estimada para ajuste da utilidade	Parcialmente adequado. O principal problema encontrado foi a extrapolação dos efeitos do medicamento para além do tempo máximo estimado nos estudos disponíveis. O desfecho de sobrevida é estimado usando o estudo CHERISH até os 15 meses e, após isso, estimado pelo estudo de Zerres et al. (1997) que apenas relata a história natural da doença e apenas para pacientes do tipo II, pois afirma que pacientes com AME tipo III tem sobrevida similar a população geral. Os desfechos motores não são os únicos que podem influenciar na qualidade de vida do paciente com AME 5q de início tardio, mas também desfechos respiratórios, possibilidade de realizar atividades, dentre outros. Além disso, o demandante utiliza dados de qualidade de vida para os pacientes baseados na opinião de cinco especialistas de um estudo não publicado e estima a qualidade de vida de cuidadores, diminuindo da população geral com dados de um estudo publicado.
Horizonte temporal	80 anos	Inadequado. Não há estudos que embasem um horizonte temporal superior a 24 meses. Conforme a própria bula, estão disponíveis informações muito limitadas sobre a eficácia e segurança do tratamento após 3 anos de uso. Além disso, a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018.
Taxa de desconto	Taxa anual de 5% para custos e desfechos de efetividade	Adequado. Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).	Parcialmente adequado. A forma de estimar a qualidade de vida e as fontes de dados de sobrevida apresentam limitações.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio da opinião de especialistas na estimativa de utilidade baseada no questionário EQ-5D-Y. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores são oriundos da subtração dos valores de perda de qualidade de vida dos resultados de dois estudos distintos, ambos no contexto da população do Reino Unido.	Inadequado. Os dados não foram obtidos de medidas de qualidade de vida realizados diretamente com pacientes e cuidadores.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos: <ul style="list-style-type: none"> • Custos de aquisição de nusinersena; • Custo de administração ambulatorial; • Custo de administração hospitalar; • Custo de suporte ventilatório permanente; • Custo da cirurgia de escoliose; • Custo de gastrostomia. 	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	Critérios de abandono de terapia Os critérios assumidos para interrupção do tratamento no modelo proposto são: realização de cirurgia de escoliose; paciente não atingir, no período de 15 meses, marcos além de se sentar sem suporte, mas não rolar.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.	Parcialmente adequado. Não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação dos resultados.

O demandante apresentou um modelo de Markov para AME 5q de início tardio, feito a partir de experiências coletadas em um painel de especialistas, com um horizonte temporal de 80 anos. Para simular a evolução clínica dos pacientes com AME 5q de início tardio, o demandante construiu um modelo contendo seis estados de saúde baseados na escala HFMSSE e nos critérios motores da Organização Mundial da Saúde (OMS), além do estado de morte (Figura 3). No modelo, foram consideradas, também, as prováveis intervenções clínicas que poderiam gerar impactos nos custos avaliados.

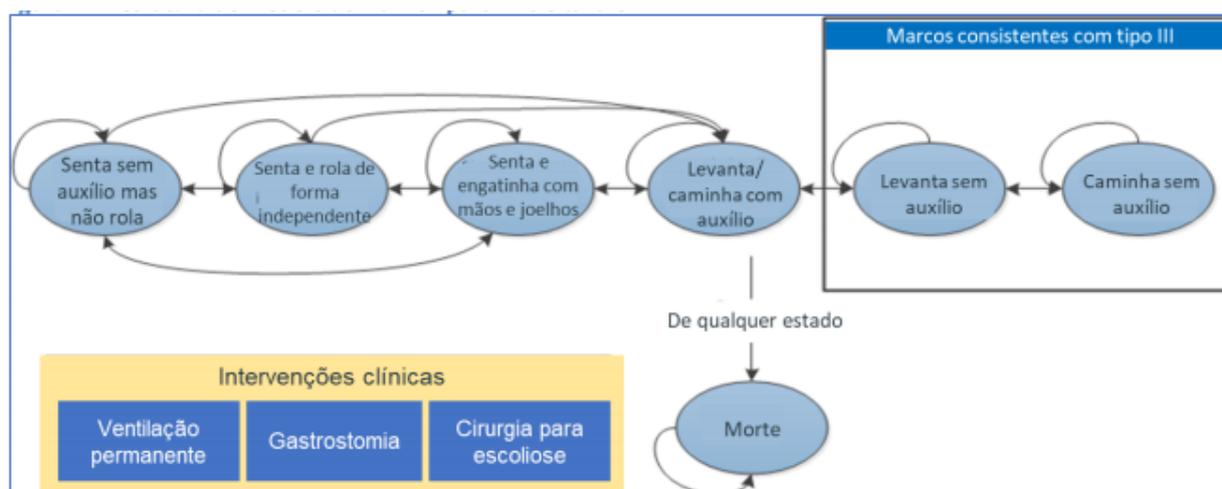


Figura 2. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.

De acordo com o demandante, o horizonte temporal da análise foi assumido como igual a expectativa de vida da população, que assume 80 anos para AME 5q de início tardio. Embora seja possível que o nusinersena proporcione benefícios a longo prazo para essa população, ainda não há estudos que comprovem sua natureza e magnitude. Os

estudos avaliando o uso de nusinersena, relatadas na seção 6 deste relatório (“Evidências Clínicas”), apresentam tempo de duração entre 10 e 24 meses. Os estudos de história natural da doença relatam uma sobrevida mediana de 25 a 35 anos para pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II; e sobrevida similar à da população geral, apenas para portadores do tipo III.^{1,72} Vale considerar também que a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018, tornando os 80 anos não condizentes com a realidade do Brasil.⁷³

Em relação à estrutura do modelo, os estados de saúde adotados foram relacionados unicamente à função motora alcançada pelos pacientes. Entretanto, este é apenas um dos fatores que podem interferir na qualidade de vida dessa população. A ventilação permanente, a gastrostomia e a cirurgia para escoliose - intervenções clínicas consideradas como custo no modelo apresentado – também podem ter importante influência na qualidade da vida do paciente com AME 5q de início tardio.

7.1.1. Dados de sobrevida

Para a sobrevida, o demandante utilizou dados do estudo CHERISH, um estudo randomizado, duplo-cego e de fase III, que teve um período de acompanhamento de 15 meses e não apresentou mortes.⁴⁹ Desse modo, de acordo com o demandante, não houve a necessidade de parametrizar as curvas de sobrevida para os primeiros 15 meses de análise. Após os primeiros 15 meses, foram utilizados dados do estudo de Zerres e colaboradores (1997) para estimar a sobrevida dos pacientes que não atingiram marcos motores condizentes com a AME 5q de início tardio, todavia Zerres mostra uma curva de sobrevida e eventos diferentes para os tipos II e III.⁷² Ademais, foi assumido que os pacientes que atingissem os marcos motores condizentes com o tipo III poderiam ter a mesma sobrevida da população geral.

Para a construção das curvas de sobrevida do nusinersena e do controle, não fica claro o motivo que levou à definição do fator de correção de 0,5 para ajuste do risco de mortalidade entre os pacientes do tipo II e a população geral. Justificou-se a utilização para evitar superestimar o potencial ganho de sobrevida com nusinersena (Figura 4).

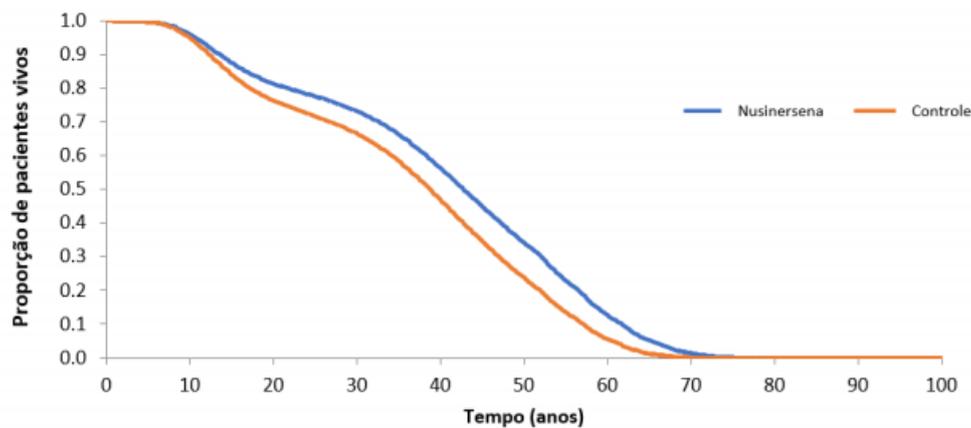


Figura 3. Curvas de sobrevivência nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

Apesar da sobrevivência ser um dos principais desfechos de interesse ao se avaliar tecnologias em saúde, deve-se considerar que este desfecho não foi avaliado pelos estudos recuperados sobre nusinersena para AME 5q de início tardio. Isso pode ser devido à história natural da AME 5q de início tardio e pelo fato de o tempo de acompanhamento máximo dos estudos não ser o suficiente para observar o desfecho de mortalidade. Considerando essas limitações, o demandante usou métodos para estimar a sobrevivência da população, já que o estudo usado como base tem apenas 15 meses de acompanhamento. Nesta análise, todo o pressuposto foi realizado com base em dados extrapolados para um tempo muito além do relatado nos estudos recuperados, já que o tempo de acompanhamento da evidência utilizada como base é de pouco mais de um ano, correspondendo à cerca de 1/10 da primeira fração do gráfico apresentado na Figura 4. A diferença observada entre o grupo nusinersena e controle neste gráfico ocorre apenas após 10 anos, muito superior à evidência disponível, tornando ainda mais incoerente o horizonte de 80 anos assumido na análise.

7.1.2. Probabilidades de transição

A distribuição dos pacientes por estado de saúde, no início do horizonte temporal, foi realizada de acordo com a linha de base do estudo CHERISH.⁴⁹ Desse modo, as probabilidades entre os estados de transição definidos foram estimadas de acordo com os marcos motores observados nos 15 meses do artigo publicado do CHERISH, mensuradas por meio da escala HFSME. Após os primeiros 15 meses, as probabilidades foram calculadas baseadas no escore médio observado em pacientes que atingiram determinados marcos motores e no aumento ou redução mensal dos escores nos braços nusinersena e controle em dados não publicados do estudo CHERISH. Foi considerado aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle (Figura 5).

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

Figura 4. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

Por meio desses dados do escore da escala HFMSE para cada estado de saúde, o demandante afirmou ter calculado as probabilidades de transição de longo prazo entre os estados (Figura 6).

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

Figura 5. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

As probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH, assim como a distribuição dos pacientes na linha de base, acabam tornando o modelo restrito aos pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II e com a forma mais agressiva do tipo III (ou condizentes com o tipo IIIa).^{49,72,74} Dentre os critérios de elegibilidade do estudo CHERISH estão pacientes com idades entre 2 e 12 anos, com capacidade de sentar-se independentemente, sem histórico de capacidade de caminhar independentemente. Assim, pacientes com o tipo III que apresentam características condizentes com o tipo IIIb podem não ter sido incluídos na análise, já que eles podem apresentar início dos sintomas entre três e 30

anos de idade e muitos alcançam marcos motores maiores, como a capacidade de deambular.^{50,57,67,74} Essas afirmativas podem ser corroboradas tanto pelo estudo de história natural da doença usado como premissa no modelo apresentado pelo demandante, quanto pelos estudos incluídos na seção de evidências, que sugerem uma diferença entre os marcos motores alcançados por pacientes com o tipo II e tipo III.⁷² Portanto, as probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH não compreendem todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio.

Ademais, não fica claro se o ajuste dos escores utilizados após os 15 meses (aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle) se aplicarão durante todo o horizonte temporal de 80 anos. E, na ausência de evidência de longo prazo avaliando o escore com o nusinersena, esse aumento constante pode não ocorrer, assim como apresentado no estudo de Darras et al. (2019)⁵¹, que inclui pacientes que também presenciaram piora do escore em alguns momentos da análise. Adicionalmente, o mesmo estudo citado, que foi usado como fonte para o marco motor “anda sem auxílio”, não apresenta grupo controle, não sendo possível saber a procedência do dado apresentado para o controle na tabela (Figura 03).⁵¹

7.1.3. Critérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas

De acordo com o demandante, não existem critérios claros para interrupção do tratamento com nusinersena, logo, foram assumidos alguns critérios de interrupção como premissas para fins de modelagem: realização de cirurgia de escoliose ou quando, no período de 15 meses, não são alcançados marcos motores além de se sentar sem suporte, mas não rolar. Ademais, foi considerado que quando o paciente abandonava o tratamento a sua resposta seria igual à do grupo controle.

Em relação a necessidade de intervenções clínicas, foi assumido que:

- Cirurgia de escoliose: 43% dos pacientes com atingimento de marcos motores consistentes com AME 5q de início tardio passam por cirurgia de escoliose, sendo que pacientes em uso de nusinersena que não caminham levam 12 anos para necessitar da cirurgia, enquanto pacientes do grupo controle levam 10 anos. Já pacientes que caminham levam 15 anos para ambos os grupos. Todavia, não existem evidências para estas premissas de ganho de tempo com o uso de nusinersena utilizadas no modelo, já que os estudos têm tempo de acompanhamento de até 24 meses;
- Suporte ventilatório permanente: a premissa foi baseada em dados publicados por Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵ e independe do uso ou não de nusinersena, justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle;
- Gastrostomia: baseado no estudo de Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵, assume-se que 14% dos pacientes precisam de gastrostomia independente do uso ou não de nusinersena, também justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle.

O demandante assumiu uma taxa de 20% de interrupção do tratamento para pacientes que passaram por cirurgia de escoliose, entretanto a fonte dessa premissa não foi referenciada. Esse ponto também foi abordado pelo comitê do

NICE, que relatou que, com os avanços da cirurgia de escoliose, a administração de nusinersena pode ser continuada em pacientes que passaram por ela, desde que não apresente risco ao paciente.⁷⁶

Quanto às intervenções clínicas, o demandante justifica que, na ausência de dados avaliando suporte ventilatório permanente e gastrostomia comparando nusinersena e controle, assumiu-se no modelo uma porcentagem igual para os dois grupos. De acordo com o estudo referenciado, o suporte ventilatório invasivo é pouco frequente em pacientes com AME 5q de início tardio. Quanto ao suporte não invasivo, o estudo relata que cerca de 10% dos pacientes com AME 5q tipo II necessitam dele entre os seis e 19 anos de idade, e em pacientes não deambulantes com o tipo III isso ocorre em 7%. Quanto à gastrostomia, 14% dos pacientes com o tipo II nesse estudo precisaram ser gastrostomizados, enquanto apenas 4% dos pacientes não deambulantes com o tipo III passaram pela intervenção.⁷⁵

7.1.4. Estimativa de recursos e custos

Os custos utilizados no modelo, de acordo com o demandante, foram:

- Custo de aquisição de nusinersena: no modelo, o demandante adotou o valor de R\$ 140.480,11 por dose, o que representa um custo anual de R\$ 842.880,76 no 1º ano e de R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes, com posologia de acordo com a bula brasileira do nusinersena;
- Custo de administração ambulatorial: R\$ 7,04, de acordo com custo do procedimento “0201010631 punção lombar” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP);
- Custo de administração hospitalar: R\$ 35,10, assumindo que o custo seria a soma dos custos dos procedimentos “0802010199 diária de permanência a maior”, “0802010024 diária de acompanhante criança/adolescente com pernoite” e “0201010631 punção lombar”;
- Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 124.474,97. Esse valor, de acordo com o demandante, em relação ao procedimento hospitalar, foi obtido por meio do cálculo da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatadas no resumo apresentado em um congresso por Tulinius e colaboradores (2018), multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela Conitec em relatório de suporte ventilatório domiciliar (2018). Já em relação ao ambulatorial, foi obtido no mesmo relatório da Conitec (2018). De acordo com o demandante, os valores foram corrigidos para valores de 2019 usando a inflação médica;
- Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 6.760,84. Esse valor foi obtido por meio de busca no Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH-DataSUS) por cirurgias de artrodese cervical ocorridas no período de janeiro a dezembro de 2019. De acordo com o demandante, foi realizada a média por hospitalização das ocorrências encontradas;
- Custo de gastrostomia: R\$ 578,61. O demandante assumiu a média dos custos dos procedimentos “0309010039 gastrostomia endoscópica percutânea (inclui material e sedação anestésica)”, “0407010211 gastrostomia” e “0407010220 gastrostomia videolaparoscópica”.

Não foram adicionados custos relacionados com eventos adversos, uma vez que os eventos adversos observados não foram atribuídos ao uso de nusinersena no estudo CHERISH. Entretanto, cabe lembrar que o tempo de

acompanhamento dos estudos publicados não permite concluir quanto à segurança do tratamento a longo prazo e, conseqüentemente, os eventos adversos permanecem como incertezas.

No modelo foram considerados tanto os dados de qualidade de vida dos pacientes, quanto dos cuidadores. Os valores de qualidade de vida dos pacientes foram baseados na opinião de cinco especialistas e na estimativa de utilidade por meio da aplicação do questionário EQ-5D-Y de um estudo não publicado. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores foram apresentados pelo demandante a partir da subtração dos valores de perda de qualidade de vida relatados no estudo de Bastida e colaboradores (2017) da qualidade de vida da população geral.⁷⁶ Ademais, de acordo com o demandante, no ciclo em que ocorre morte de pacientes, foi computado um valor de perda de qualidade de vida ao cuidador equivalente a -0,042. Os valores de utilidade utilizados no modelo pelo demandante podem ser consultados na Figura 7.

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Senta sem suporte mas não rola	0,040	-0,431
Senta e rola de forma independente	0,040	-0,324
Senta e engatinha	0,100	-0,216
Levanta/caminha com auxílio	0,390	-0,108
Levanta sem auxílio	0,720	0,000
Caminha sem auxílio	0,720	0,000

Figura 6. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.

A qualidade de vida de pacientes com doenças neurodegenerativas e que duram toda a sua vida são de extrema importância, já que podem refletir não apenas nos ganhos em escalas ou marcos motores, mas sim o quanto a condição pode afetar no decorrer da vida e execução de tarefas cotidianas para o paciente. O mesmo se aplica para os cuidadores, em especial daqueles pacientes que requerem maior suporte e auxílio. Apesar da importância, entende-se a dificuldade que pode envolver a avaliação da qualidade de vida de crianças, ainda mais em um cenário de ausência de uma escala validada para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com AME 5q.⁷⁶ No entanto, cabe aqui relatar que a determinação dos valores de qualidade de vida embasada na opinião de especialistas - como foi realizado no modelo - pode não refletir o estado dos pacientes e, conseqüentemente, adicionar incertezas ao modelo. Ainda, observou-se que o estudo reportado como fonte da qualidade de vida do cuidador também apresenta resultados de qualidade de vida dos pacientes.⁷⁷

Também é importante lembrar que a aplicação de um questionário de qualidade de vida em um país diferente requer a validação para adequá-lo às suas preferências, assim como o seu resultado. O estudo que foi usado como base para a qualidade de vida da população geral foi realizado no Reino Unido, o que também pode agregar incertezas na estimativa adotada. No mais, apesar do demandante argumentar que a mesma utilidade foi apresentada para a recomendação do NICE, o documento do NICE também pontua as incertezas e fragilidades da estimativa adotada.⁷⁸

7.1.5. Resultado da avaliação econômica

Os valores obtidos após cálculo dos custos totais e QALY nos braços nusinersena e controle, tanto para os pacientes, quanto para os cuidadores, apresentados pelo demandante estão no Quadro 15.

Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.

Intervenção	Custos totais após aplicação da taxa de desconto	QALY pacientes	QALY cuidadores
Nusinersena	R\$ 3.930.025	5,74	-7,51
Controle	R\$ 28.186	0,93	-12,55

Assim, a RCEI calculada foi de R\$ 396.086/QALY ganho. Caso a RCEI não levasse em conta a qualidade de vida dos cuidadores, o resultado seria R\$ 811.739/QALY ganho. As premissas adotadas pelo modelo para um horizonte temporal de 80 anos são frágeis e podem estar sobrevalorizando os benefícios do tratamento.

7.1.6. Análise de sensibilidade

Segundo o demandante, devido às diversas incertezas dos parâmetros de entrada do modelo, foi necessário realizar uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos na análise. Como resultado, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, o relatório não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação do resultado.

7.1.7. Considerações finais sobre a avaliação econômica

O modelo apresentado pelo demandante apresenta limitações e incertezas. Em relação aos dados utilizados para a sua construção, muitas premissas foram baseadas em resultados não publicados, em resumos de congresso, na opinião de especialistas e dados de outros países - predominantemente do Reino Unido. Além disso, o estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria, crianças mais jovens, o que não foi observado na maioria dos estudos de vida real avaliando pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente quando incluíam o tipo III.

O demandante argumenta que o modelo apresentado é similar a um estudo publicado sob a perspectiva do sistema de saúde sueco e idêntico ao apresentado ao NICE.⁷⁹ Ressalta-se aqui, entretanto, que um modelo econômico deve ser adaptado para ter aplicação em países distintos, não apenas seus custos, mas também nas premissas e fontes utilizadas. Ademais, como relatado no documento, a avaliação do NICE considerou o modelo extremamente complexo e que, apesar de compreender que era condizente com os resultados do ECR disponível, preferiria um modelo mais

objetivo.⁷⁸ A recomendação de reembolso desse medicamento, que tinha sido realizada inicialmente apenas para AME 5q tipo I, assim como no Brasil, foi alterada após proposta de acordo de compartilhamento de risco para avaliar o desempenho na vida real do nusinersena e esclarecer as inúmeras incertezas e fragilidades pontuadas pelo comitê para pacientes com AME 5q de início tardio.

Na mesma perspectiva do NICE, considera-se que a incerteza presente em diversos parâmetros assumidos prejudica a interpretação da avaliação econômica. Além disso, como foi evidenciado pelos estudos, há diferença de faixas etárias, entre os marcos motores alcançados, assim como na expectativa de vida entre os pacientes com AME 5q tipo II e III, o que poderia ter sido endereçado em modelos separados por grupos e outras análises específicas, de forma a permitir avaliar a custo-efetividade incremental dos tipos II e III em função das faixas etárias diferentes.

7.2. Impacto orçamentário

7.2.1. Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante

O demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), com o objetivo de estimar, no cenário de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de início tardio, qual seria o impacto financeiro para o SUS. A análise foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos e não foi aplicada taxa de desconto.

Para estimar a população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena, o demandante considerou os dados epidemiológicos de prevalência relatados no estudo de Norwood e colaboradores (2009)⁴⁶, com uma taxa de 1,5 casos de AME 5q a cada 100.000 habitantes. Nesse estudo, os autores relatam, ainda, que 92% dos casos prevalentes tratam-se dos tipos II e III da AME 5q.⁴⁶ O demandante, então, aplicou as taxas de prevalência à população brasileira estimada pelo IBGE (211.755.692 habitantes). Dessa forma, prevê-se que atualmente haja 2.932 pacientes vivendo com AME 5q de início tardio no Brasil. Adicionalmente, em relação à incidência, o demandante utilizou os dados relatados no estudo de Prior e colaboradores (2010)⁸⁰, de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos, dos quais estima-se que 40% correspondam à AME 5q de início tardio.⁸⁰ O cálculo anual de novos casos de AME 5q realizada pelo demandante está apresentada na Figura 8.

Ano	Nascidos vivos	Pacientes incidentes		
		AME 5q tipo 1	AME 5q tipos 2 e 3	Total
2021	2.940.629	176	117	293
2022	2.913.688	174	116	290
2023	2.885.501	173	115	288
2024	2.856.690	171	114	285
2025	2.827.039	169	113	282

Figura 7. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.

A partir dessa estimativa, o demandante propõe diferentes cenários de difusão do nusinersena entre os pacientes elegíveis ao tratamento. Foram assumidas taxas de difusão do tratamento para pacientes incidentes e prevalentes. Para pacientes incidentes, considerou-se uma difusão mais rápida nos primeiros anos, com estabilização até o quinto ano de tratamento (Figura 9).

Taxa de tratamento - Incidência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	20%	25%	30%	35%	35%
Cenário Alternativo 1	25%	30%	35%	40%	40%
Cenário Alternativo 2	30%	35%	40%	40%	40%

Figura 8. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.

Para os pacientes prevalentes, por outro lado, o demandante propôs uma curva mais lenta de difusão do medicamento (Figura 10). O demandante afirma que assumiu essa premissa, uma vez que acredita haver barreiras estruturais no sistema de saúde para que grande parcela dos pacientes sejam absorvidos para início do tratamento. Afirma também que a difusão inicial do tratamento de pacientes prevalentes, no cenário base, foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo SUS, exposta por membros do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias no SUS (DGITIS/SCTIE/MS), que estima que cerca de 200 pacientes sejam tratados no primeiro ano após incorporação do medicamento para a AME 5q de início tardio. Para os cenários alternativos (1 e 2), foram assumidas uma taxa de difusão intermediária e uma equivalente ao tratamento do número de pacientes com AME tipos II e III atualmente cadastrados no mapeamento feito pelo Ministério da Saúde para receber o tratamento com nusinersena (Figura 10). O demandante estabelece o número de pacientes com AME 5q tipos II ou III atualmente cadastrados no Ministério da Saúde a partir dos dados da Ouvidoria do SUS, no qual os pacientes ou responsáveis poderiam realizar um cadastro prévio pelo telefone 136. Segundo o demandante, até o momento de elaboração do dossiê, 467 pacientes com AME 5q de início tardio estavam aguardando tratamento com nusinersena, o que representa 16% da estimativa epidemiológica para os tipos II e III da doença. Por fim, os pacientes atualmente atendidos por via judicial (cerca de 150 indivíduos) para receber nusinersena não foram incluídos na análise.

Taxa de tratamento - Prevalência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	7,5%	15,0%	22,0%	25,0%	30,0%
Cenário Alternativo 1	10,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
Cenário Alternativo 2	15,9%	25,0%	30,0%	35,0%	40,0%

Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.

Em relação à descontinuação, o demandante aplicou uma taxa anual de 5% de descontinuação do tratamento, segundo dados não publicados de outros países. Dessa forma, a estimativa de população elegível ao tratamento está apresentada na Figura 11, e pode variar de 880 no cenário base a 1.175 no cenário alternativo 2 no quinto ano após a incorporação.

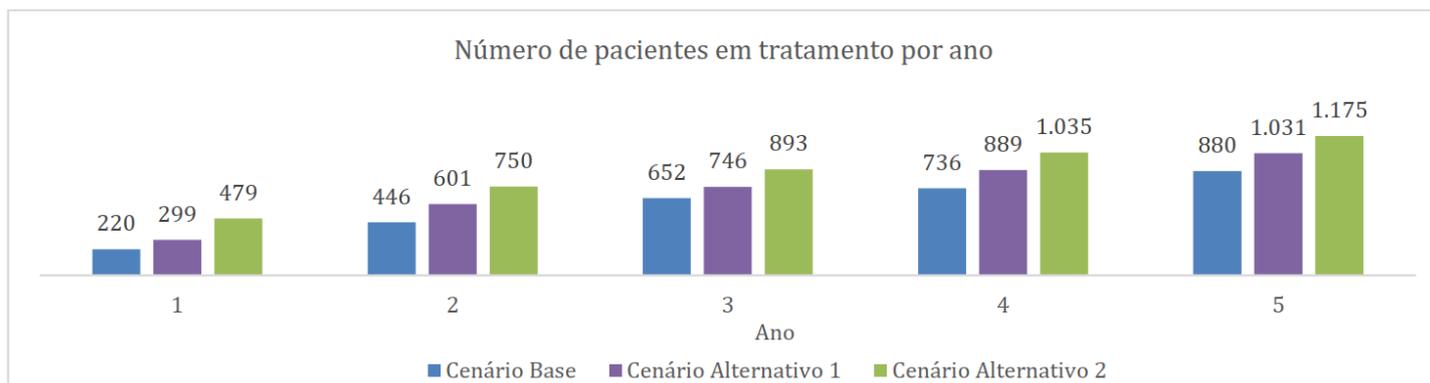


Figura 10. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.

O demandante assumiu na presente análise, apenas o custo de aquisição do nusinersena, argumentando que a incorporação do medicamento não alteraria a prática clínica atual. Ou seja, os cuidados e terapias de suporte já utilizados pelos pacientes continuarão fazendo parte do manejo clínico, a fim de potencializar os resultados de nusinersena. É importante ressaltar aqui que, de acordo com o relatório de incorporação nº 449/2019 da Conitec, o custo anual por paciente com o manejo clínico de pacientes com AME 5q de início tardio é de R\$ 25.415,00.⁸¹ Adicionalmente, não foram considerados os custos relacionados à administração intratecal ou ao manejo de eventuais eventos adversos. Embora esses custos possam representar uma pequena parcela quando comparados ao custo do medicamento, ainda assim seria mais adequado se fossem considerados na análise.

Com relação ao custo da ampola, assim como na avaliação econômica, o demandante utilizou o custo médio de R\$ 140.480,11 por frasco de nusinersena, e a posologia considerada no tratamento foi aquela prevista na bula do medicamento, a saber: seis ampolas no primeiro ano de tratamento e três ampolas nos anos subsequentes.

Dessa forma, baseado no delineamento da análise proposta pelo demandante, a estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano e a estimativa de impacto orçamentário estão apresentadas nas Figuras 12 e 13, respectivamente.

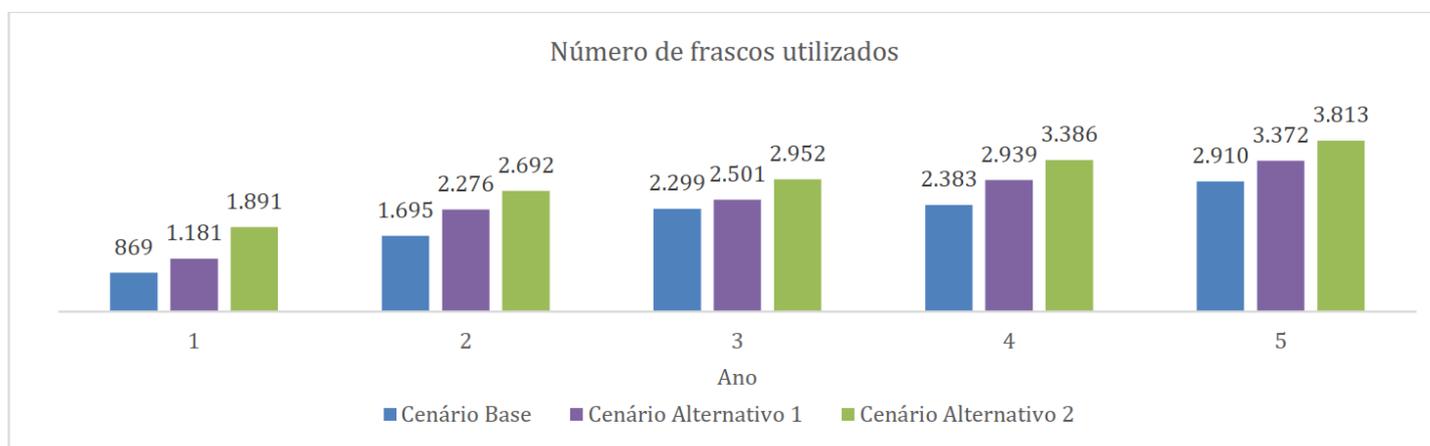


Figura 11. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.

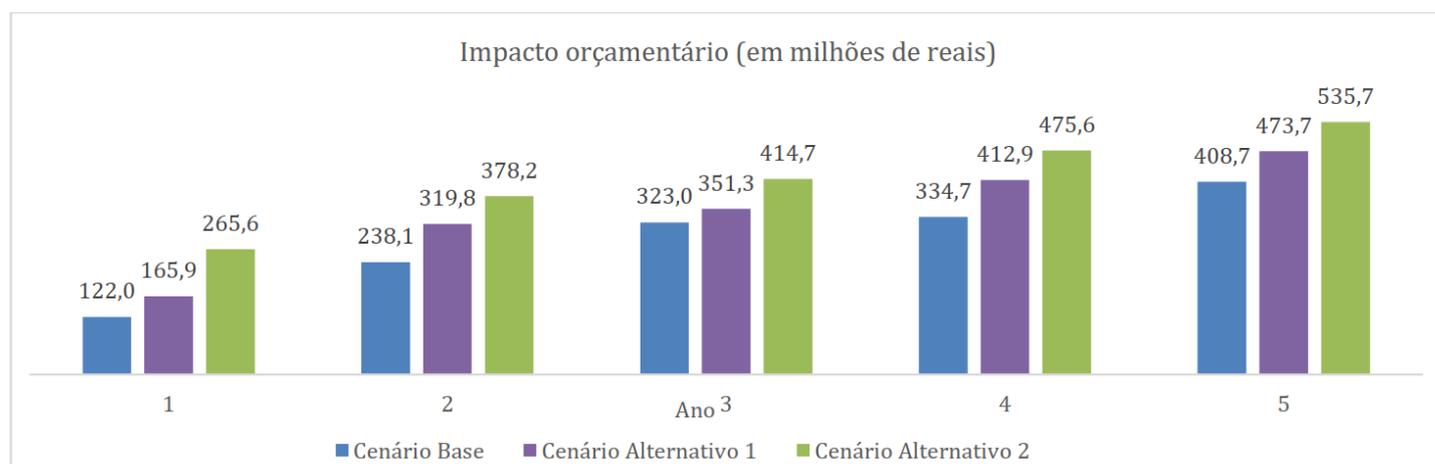


Figura 12. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.

De acordo com o apresentado pelo demandante, o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena pode variar de R\$ 122 a R\$ 265,6 milhões no primeiro ano após a incorporação; podendo chegar a R\$ 535,7 milhões no quinto ano, a depender da taxa de difusão do medicamento. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente.

7.2.2. Análise crítica do modelo de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais para estimar a população elegível. Como apontado pelo próprio demandante, a ausência de estudos epidemiológicos recentes no Brasil é uma importante limitação do modelo apresentado. Dessa forma, foram propostos dois cenários exploratórios, a fim de mitigar eventuais incertezas imputadas no modelo do demandante, apresentados a seguir.

a. Estimativa de impacto orçamentário máxima, considerando a demanda epidemiológica

Muito embora a utilização de nusinersena por 100% dos pacientes elegíveis seja improvável, considerou-se interessante explorar qual seria o custo incremental decorrente da incorporação nesse cenário. De acordo com os dados epidemiológicos apresentados pelo demandante, estima-se que atualmente haja 2.932 pacientes com AME 5q de início tardio no Brasil. Aplicando esse número de pacientes no ano base e acrescentando, ano a ano, os pacientes incidentes de acordo com as taxas relatadas em Prior e colaboradores (2010)⁸² (9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos) obtém-se a população elegível apresentada no Quadro 16. Não foram aplicadas taxas de descontinuação, uma vez que não existem dados publicados sobre esse parâmetro na literatura e que, segundo a bula, o tratamento é contínuo e ininterrupto. Dessa forma, a população elegível estimada varia de 2.392 a 3.413 pacientes do primeiro ao quinto ano após a incorporação, com um total acumulado em cinco anos de 15.868 pacientes elegíveis ao uso de nusinersena (Quadro 16).

Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Pacientes elegíveis com AME 5q tipos II e III	2.932	3.054	3.175	3.294	3.413	15.868

Com relação aos custos, nessa análise também foi considerado apenas o custo de aquisição do nusinersena. Entretanto, foram construídos dois cenários:

- Cenário 1: utilizando o preço proposto para a incorporação do medicamento, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola (custo anual do tratamento de R\$ 954.000,00 no primeiro ano, e R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes);
- Cenário 2: considerando o custo médio por ampola adotado no modelo econômico do demandante, a saber, R\$ 140.480,11 por frasco (custo anual do tratamento de R\$ 842.880,76 no primeiro ano, e R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes).

Os resultados dessa análise estão apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.

Estimativa de IO considerando que 100% dos pacientes elegíveis utilizarão nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Preço utilizado na avaliação econômica do demandante	R\$ 2.471.326.095,12	R\$ 1.306.670.231,69	R\$ 1.357.402.304,03	R\$ 1.407.621.742,30	R\$ 1.457.312.270,58	R\$ 8.000.332.643,72
Preço proposto pelo demandante para a incorporação	R\$ 2.797.128.000,00	R\$ 1.478.932.261,93	R\$ 1.536.352.486,77	R\$ 1.593.192.495,55	R\$ 1.649.433.866,64	R\$ 9.055.039.110,89

Dessa forma, estima-se que o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena para a AME 5q de início tardio seja de R\$ 8,00 bilhões a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. Como mencionado anteriormente, esse custo ainda deveria ser adicionado aos gastos atuais com o tratamento de suporte dos pacientes, o que corresponde a um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões, considerando a mesma população.

b. Estimativa de impacto orçamentário utilizando os dados de demanda aferida da Ouvidoria do Ministério da Saúde

Num segundo cenário, considerou-se como população elegível os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde para tratamento com nusinersena. De acordo com o dossiê do demandante, em agosto de 2020, havia 467 pacientes com AME 5q de início tardio cadastrados, sendo 247 com AME 5q tipo II e 220 com AME 5q tipo III. Nos anos subsequentes foram aplicadas as taxas de incidência da AME 5q tipo II e III ao longo do horizonte temporal, chegando à população elegível apresentada no Quadro 18.⁸²

Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021*	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	326	405	482	559	635	2.407
AME 5q tipo III	255	290	325	359	393	1.621
TOTAL	581	695	807	918	1.028	4.029

*Dados do ano base 467 pacientes cadastrados na ouvidoria em 2020, sendo que a partir de 2021 adicionou-se pacientes incidentes.

Em relação à difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis, os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde foram considerados como os casos prevalentes, e foi assumido que 100% dos pacientes cadastrados iniciariam o tratamento com nusinersena a partir do momento da incorporação. Para os novos pacientes, por outro lado, foram propostos dois cenários de difusão no mercado: 1) cenário 1 - difusão gradual da tecnologia de 20 a 50% em cinco anos; e 2) cenário 2 - 100% dos novos pacientes utilizando nusinersena.

Adicionalmente, a estimativa de impacto orçamentário foi conduzida considerando dois parâmetros de custo do nusinersena: o preço proposto pelo demandante para a incorporação, de R\$ 159.000,00 por ampola; e o preço médio proposto mediante acordo, de R\$ 140.480,11 por frasco-ampola.

A partir dessas premissas, o resultado da análise de impacto orçamentário está apresentado nos Quadros 18 e 19. Considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação, o custo incremental pode variar de R\$ 2,13 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia (Quadro 19). Por outro lado, considerando o preço proposto mediante acordo, o impacto orçamentário estimado seria de R\$ 1,89 a R\$ 2,13 bilhões acumulados em cinco anos, nos cenários de difusão gradual e de 100% de *market share*, respectivamente (Quadro 20). Ressalta-se, novamente, que esse gasto será somado aos custos direcionados aos cuidados de suporte atualmente já utilizados, estimado em cerca de R\$ 403 milhões acumulados em cinco anos.

Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 170.542.868,44	R\$ 215.221.083,56	R\$ 259.386.184,94	R\$ 303.022.579,23	R\$ 1.259.328.203,79
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 128.372.830,42	R\$ 148.229.814,92	R\$ 167.858.748,86	R\$ 187.252.701,88	R\$ 875.157.423,91
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 298.915.698,86	R\$ 363.450.898,48	R\$ 427.244.933,80	R\$ 490.275.281,11	R\$ 2.134.485.627,69
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 230.403.366,99	R\$ 267.092.315,95	R\$ 303.403.308,83	R\$ 339.322.786,20	R\$ 1.451.377.265,59
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 154.977.496,44	R\$ 171.283.695,98	R\$ 187.421.915,04	R\$ 203.386.127,20	R\$ 960.512.562,48
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 385.380.863,42	R\$ 438.376.011,93	R\$ 490.825.223,87	R\$ 542.708.913,40	R\$ 2.411.889.828,07

Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 150.678.496,34	R\$ 190.152.713,79	R\$ 229.173.583,60	R\$ 267.727.328,69	R\$ 1.112.645.060,34
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 113.420.310,30	R\$ 130.964.406,95	R\$ 148.307.015,75	R\$ 165.442.013,57	R\$ 773.221.453,95
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 264.098.806,65	R\$ 321.117.120,74	R\$ 377.480.599,35	R\$ 433.169.342,26	R\$ 1.885.866.514,29
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 203.566.605,90	R\$ 235.982.125,31	R\$ 268.063.711,94	R\$ 299.799.385,73	R\$ 1.282.324.766,80
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 136.926.136,77	R\$ 151.333.034,29	R\$ 165.591.517,24	R\$ 179.696.261,14	R\$ 848.634.656,82
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 340.492.742,68	R\$ 387.315.159,60	R\$ 433.655.229,18	R\$ 479.495.646,87	R\$ 2.130.959.423,62

7.2.3. Conclusão da análise de impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário apresentada variou de R\$ 1,89 a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. O nusinersena é o único tratamento medicamentoso atualmente disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio e, portanto, seria de se esperar uma rápida difusão da tecnologia no mercado. Por outro lado, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optam por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonam o tratamento pela ausência de resposta clínica.^{67,68}

Adicionalmente, é importante ressaltar que o nusinersena não é um tratamento substitutivo, e sim complementar às terapias de suporte. Considerando a estimativa epidemiológica de indivíduos com AME 5q de início tardio no Brasil, estima-se um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões com terapias de suporte aos pacientes com AME 5q tipos II e III, o qual seria somado aos custos de uso do nusinersena.⁸¹ Além disso, há de se considerar gastos com a administração intratecal e com o manejo de possíveis eventos adversos relacionados ao uso do medicamento. Ressalta-se, ainda, que até o momento não existe evidência de que o uso de nusinersena nessa população reduzirá qualquer tipo de gastos médicos diretos, sendo inviável inferir esse tipo de benefício econômico.

Em relação ao preço do nusinersena, foram apresentados dois preços pelo demandante. O preço médio da ampola de nusinersena proposto mediante acordo representa uma redução na ordem de 12% em relação ao preço proposto para a incorporação. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, na base SIASG, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola.

Por fim, há ainda incertezas em relação ao benefício do tratamento para todos os indivíduos com AME 5q de início tardio. Conforme já discutido ao longo do presente relatório, as manifestações clínicas e respostas ao tratamento da AME 5q tipos II e III apresentam importantes diferenças entre si, que parecem estar relacionadas a idade de início dos sintomas, bem como da data de início do tratamento. Dessa forma, parece adequado que sejam realizadas avaliações em separado dos grupos etários e de diagnóstico tipo II e tipo III. A separação dos grupos poderia reduzir um pouco as incertezas dos resultados das avaliações econômicas em função dos elevados custos para o SUS.

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomenda o reembolso do nusinersena para pacientes com AME 5q, desde que algumas condições sejam cumpridas. Dentre as condições, são listados critérios de inclusão que abrangem: (1) documentação genética de AME 5q; (2) pacientes pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2 ou que tem a duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas entre a primeira semana após o nascimento e sete meses de idade ou tem 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançaram a capacidade de andar independentemente; (3) não requerem ventilação permanente invasiva. Além disso, há condição de redução substancial no preço do medicamento.⁸³ Ademais, em um relatório recente de revisão rápida de efetividade clínica de adolescentes e adultos com AME (> 13 anos de idade), atualizado em 20 de setembro de 2020, a agência concluiu que não é possível responder à questão de pesquisa devido às limitações significativas dos estudos incluídos, e que a “evidência disponível serve como informação exploratória para a formulação de uma hipótese científica a ser testada dentro de um desenho de estudo de ensaio clínico controlado”.⁸³

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, da Inglaterra, recomendou o nusinersena como uma opção para o tratamento da AME 5q para pacientes com AME pré-sintomática ou AME tipos 1, 2 ou 3 sob as condições do acordo de acesso gerenciado.⁷⁶

O *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Escócia, desde julho de 2019, autorizou a prescrição de nusinersena para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia do nusinersena para essa população é gerada. Essa recomendação foi justificada pela classificação do nusinersena como tratamento “ultra-órfão” para tratamento da AME. A empresa deverá fornecer evidências atualizadas para uma reavaliação final do uso do medicamento nesses grupos de pacientes.⁸⁴

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo 1, 2 e 3 com menos de 18 anos.⁸⁵

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 localizar medicamentos potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3^{86,87}.

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*Spinal Muscular Atrophy*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: ‘*Indications & Therapy (Active Indications (Spinal muscular atrophy)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*’.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA)⁸⁸⁻⁹⁰.

Assim, no horizonte foram detectadas **seis** tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3 (Quadro 21).

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.

Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
Amifampridina	• Tipo 3	Inibidor dos canais de potássio dependentes de voltagem	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Apitegromabe (SRK-015)	• Tipo 2 • Tipo 3	Antagonista da GDF8	Intravenosa	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2018)
CK-2127107 (Reldesemtiv)	• Tipo 2 • Tipo 3	Ativador de troponina	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Piridostigmina	• Tipo 2 • Tipo 3	Inibidor da degradação da acetilcolina na placa muscular	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Modificador de <i>splicing</i> de piridopirimidinona SMN2 (Risdiplam®)	• Tipo 2; • Tipo 3.	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Oral	• Fase 2/3 ^b	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019)

Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
					<u>FDA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2017)
Onasemnogeno abeparvoque	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2 • Tipo 3 	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3^a 	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2015) <u>FDA</u> Registrado (2019) Designação de droga órfã (2014)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 26/10/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; COX 2 - enzima ciclooxigenase 2; GDF8 - miostatina latente; SMN1 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 1; SMN2 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 2.

^a Concluído;

^b Ativo, não recrutando.

A amifampridina é um medicamento administrado pela via oral, de três a quatro vezes ao dia, que bloqueia os canais de potássio dependentes da voltagem, aumentando a concentração de cálcio dentro das terminações nervosas, resultando na melhora das transmissões neuromusculares e, conseqüentemente, no aumento da força e da amplitude muscular (89,90). Apesar de ter obtido registro recentemente para outra indicação clínica, não foi identificado registro em nenhuma das agências pesquisadas para o tratamento da AME até a última atualização desta seção (88-90). Foram localizados dois estudos de fase II em andamento, os quais estão recrutando 12 pacientes com AME tipo 3 e avaliarão a segurança e eficácia da amifampridina na melhora da função motora⁸⁷.

O apitegromabe (SRK-015) é um anticorpo monoclonal humanizado do isótopo imunoglobulina G4 (IgG4)/lambda, que inibe a ativação do precursor de miostatina latente (GDF8), administrado pela via intravenosa, uma vez ao mês (86). Foi localizado um estudo clínico, de fase II, que está avaliando a eficácia desse medicamento em pacientes pediátricos e adultos (2 a 21 anos de idade), com AME tipos 2 e 3. A previsão de término desse estudo está para 2021 (87). Até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2018⁸⁸⁻⁹⁰.

A molécula CK-2127107 (Reldesemtiv) é um medicamento ativador de troponina em músculos esqueléticos, de uso oral, administrado duas vezes ao dia, que tem o potencial de melhorar a função muscular e a performance física (91). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que comparou duas doses (150 e 450 mg) do medicamento em pacientes com AME tipos 2 e 3, em pacientes com idade ≥ 12 anos, durante oito semanas. Apesar do estudo estar concluído, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente⁸⁹⁻⁹⁰.

A piridostigmina é um medicamento de uso oral, administrado quatro vezes ao dia, que atua no sistema nervoso parassimpático inibindo a degradação da acetilcolina na placa muscular, o que pode facilitar a contração muscular (88). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que avaliou a função motora de 39 participantes com AME tipos 2,3 e 4, com idade >12 anos, durante oito semanas. O estudo foi concluído em 2018. Contudo, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados (87). Apesar da piridostigmina possuir registro nas agências pesquisadas para outras indicações clínicas, para o tratamento da AME, até a última atualização desta seção, ainda não havia registro em nenhuma das agências pesquisadas⁸⁸⁻⁹⁰.

O risdiplam é um modulador de *splicing* genético do neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2), de uso oral, administrado uma vez ao dia (86,88). Registrado na Anvisa e no FDA, até a última atualização desta seção, para o tratamento de pacientes com idade a partir de dois meses, portadores de AME. Ademais, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente⁸⁸⁻⁹⁰.

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica intravenosa, de aplicação única, baseada em um vetor de vírus adenoassociado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade portadores de AME com: mutações bi alélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou; mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) (86,88). Essa terapia já obteve registro em todas as agências pesquisadas⁸⁸⁻⁹⁰.

Em pesquisas anteriores, foi detectado no horizonte o medicamento celecoxibe, inibidor seletivo da enzima cicloxigenase 2 (COX-2), que estava sendo avaliado para o tratamento da AME tipos 2 e 3, contudo, em outubro deste ano, o estudo foi interrompido^{86,87}.

As informações patentárias dos **cinco** pedidos de patentes localizados relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), estão descritas abaixo. Ressalta-se que, até a última atualização desta seção, nenhuma patente havia sido concedida⁹².

Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.

Número do pedido de patente	Data de depósito	Situação
PI 9105935	11/01/1991	Arquivada
PI 9106826-6	12/08/1991	Indeferida
BR11201704056-5	11/09/2015	Em análise
BR112018075667-9	13/06/2017	Em análise
BR112019000356-8	17/07/2017	Em análise

Fonte: www.gov.br/inpi/pt-br ⁹².

10. IMPLEMENTAÇÃO

Em caso de incorporação do nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio), a elaboração de um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) será necessário, uma vez que o atual PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5Q contempla estritamente o Tipo I. Além disso, é válido ressaltar que se trata de um medicamento a ser financiado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME 5q é classificada em diferentes subtipos com base na sua gravidade, número de cópias SMN2 e idade de início dos sintomas, sendo elas divididas em início precoce e início tardio. A AME 5q de início tardio, apesar de menos incidente que a de início precoce, acomete crianças, jovens e adultos, resultando, principalmente, em fraqueza muscular progressiva. A maior parte dos indivíduos chega à idade adulta e apresentam comprometimento da qualidade de vida. Apesar da classificação clínica da AME 5q ser variável, e os pacientes nem sempre se enquadrarem nos subtipos, os estudos de história natural da doença sugerem diferenças no curso, marcos motores e sobrevida alcançados pelos pacientes com os tipos II e III.

O tratamento recomendado para essa população atualmente inclui cuidados de suporte, reabilitação e paliativo, que auxiliam para a redução parcial da carga da doença e melhoria do prognóstico na história natural da doença. O nusinersena foi recomendado pela Conitec para o fornecimento para pacientes com AME 5q tipo I em 2019.

Quanto às evidências clínicas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio, foram recuperados um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo que apenas o ECR e dois estudos observacionais apresentaram grupo controle/comparador. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de 10 a 24 meses e a idade dos pacientes na linha de base diferiu entre os estudos. Os desfechos primários avaliados incluíram, em sua maioria, escalas motoras. Nenhum estudo avaliou o desfecho de sobrevida livre de evento. Quanto às escalas motoras, as principais avaliadas nos estudos foram a HFMSE e a ULM/RULM. No escore da escala HFMSE, nos estudos com pacientes com idade média superior aos 30 anos, aqueles com AME 5q tipo III parecem apresentar melhores resultados do que os com AME 5q tipo II. Nos estudos que incluíram pacientes mais jovens, maior diferença em relação à linha de base foi observada para pacientes do tipo II, com correlação positiva evidenciada entre a idade do início do tratamento e o escore HFMSE em um estudo. Nas escalas ULM/RULM, apenas três estudos com pacientes mais jovens na linha de base apresentaram maior mudança de escore. Pacientes com AME 5q tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os com AME 5q tipo III. A maior parte dos estudos relatou melhora no TC6M. Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos não foi atribuído ao medicamento, mas à via de administração (vômito, dor de cabeça, síndrome pós-punção lombar, dor lombar e febre). No entanto, ressalta-se que os estudos apresentam curto

período de acompanhamento em relação ao possível horizonte temporal de uso para pacientes com AME 5q de início tardio.

Quanto às evidências econômicas, foram apresentados um modelo de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário. O modelo de custo-efetividade estima uma RCEI de R\$ 396.086/QALY ganho levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em conta a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739/QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. Esse cenário, portanto, agrega diversas incertezas ao modelo apresentado e à estimativa de RCEI calculada.

Na análise exploratória do IO, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo varia de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. Muito embora o nusinersena seja o único tratamento medicamentoso atualmente disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optaram por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonaram o tratamento pela ausência de resposta clínica. Além disso, ressalta-se que o custo do tratamento com nusinersena será somado ao custo das terapias de suporte.

Por fim, os estudos adotam a posologia recomendada em bula, sem ajuste por idade, peso e outros, e não foi encontrada justificativa para a dose estar padronizada independente do peso. A mesma dose utilizada para pacientes com AME 5q tipo I é a recomendada para ser utilizada nos pacientes com AME 5q de início tardio.

As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições. O CADTH recomenda para pacientes com início tardio com até 12 anos de idade e sem capacidade de deambular. O NICE recomenda o medicamento como uma opção de tratamento para os pacientes com AME 5q de início precoce e tardio, fornecido sob acordo com a empresa, o SMC autorizou a prescrição para pacientes com o tipo II e III por um período até três anos, enquanto novas evidências são geradas e o PBAC recomenda o uso para tratamento de indivíduos com AME 5q tipos I, II e III em pacientes menores de 18 anos de idade.

Considerando o elevado custo do medicamento e seu uso por toda a vida, são imprescindíveis estudos que apresentem dados mais robustos, demonstrando benefícios mais claros e informações mais detalhadas sobre a segurança do medicamento a longo prazo para subsidiar a tomada de decisão.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, após discussão, deliberou, por maioria simples dos votos, pela não incorporação do nusinersena para AME tipos II e III.

13. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 63 foi realizada entre os dias 25/11/2020 e 14/12/2020. Foram recebidas 5.950 contribuições, sendo 271 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 5.679 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 também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da Conitec, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, 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 com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia 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 da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

13.1. Contribuições técnico-científicas

Das 271 contribuições recebidas de cunho técnico-científico. Seis concordaram com a recomendação preliminar, 12 não concordavam e nem discordavam e 253 discordavam. Das 271, 60 foram excluídas por não conterem descrição da contribuição (em branco). Dentre as 211 restantes, 175 eram de contribuições relatando experiências de uso do medicamento, opiniões e comentários sem cunho técnico-científico.

Perfil dos participantes

Nas contribuições técnico-científicas, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 268 (98,89%) contribuições, das quais 73 (26,94%) foram feitas por profissionais de saúde e 132 (48,7%) por familiar, amigo ou cuidador de paciente. Dentre as três (1,1%) contribuições feitas por pessoas jurídicas, uma foi feita pela empresa fabricante da tecnologia avaliada, uma por sociedades médicas e uma por grupos/associação/organização de pacientes (Tabela 3).

Tabela 3. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa Física	268 (98,89)
<i>Paciente</i>	10 (3,69)
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	132 (48,7)
<i>Profissional de saúde</i>	73 (26,94)
<i>Interessado no tema</i>	53 (19,56)
Pessoa jurídica	3 (1,1)
<i>Empresa</i>	0 (0,0)
<i>Empresa fabricante da tecnologia avaliada</i>	1 (0,37)
<i>Instituição de ensino</i>	0 (0,0)
<i>Instituição de saúde</i>	0 (0,0)
<i>Secretaria Estadual de Saúde</i>	0 (0,0)
<i>Secretaria Municipal de Saúde</i>	0 (0,0)
<i>Sociedade médica</i>	1 (0,37)
<i>Grupos/associação/organização de pacientes</i>	1 (0,37)
<i>Outra</i>	0 (0,0)

Tabela 4. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário técnico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	199 (74,25)
Masculino	69 (26,75)
Cor ou Etnia	
Amarelo	7 (2,61)
Branco	170 (63,43)
Indígena	1 (0,37)
Pardo	77 (28,73)
Preto	13 (4,85)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	6 (2,24)
18 a 24 anos	31 (11,57)
25 a 39 anos	131 (48,88)
40 a 59 anos	82 (30,60)
60 anos ou mais	18 (6,72)
Regiões brasileiras	
Norte	5 (1,85)
Nordeste	65 (23,99)
Sul	30 (11,07)
Sudeste	130 (47,97)
Centro-oeste	41 (15,13)

Evidência Clínica

Dentre as contribuições com teor técnico-científico, foram identificadas 28 alusivas às evidências clínicas sobre o uso de nusinersena com AME 5q tipos II e III. Foram 26 contribuições contrárias à recomendação inicial da Conitec e duas neutras (não concorda e nem discorda).

O principal aspecto levantado foi quanto ao benefício do nusinersena, relacionado aos ganhos motores, de qualidade de vida e até mesmo de não progressão da condição. Além disso, também foram abordados aspectos relacionados ao potencial do medicamento propiciar uma vida normal aos pacientes, e de ser a única tecnologia disponível para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III no momento.

Benefício do medicamento:

A maior parte das contribuições relatou sobre o benefício que o nusinersena tem proporcionado aos pacientes, não apenas mensuradas por ganhos motores e pela não progressão da doença, mas com impacto na qualidade de vida dos pacientes, exemplificado pelos comentários a seguir:

“Todos os pacientes de AME que atendo na fisioterapia relatam melhora em algum aspecto seja motor ou não motor. Motor relatam ganhos funcionais seja de um ou mais pontos na escala HFMSE, sendo que esses pontos são relevantes para a realização de atos antes nunca relatados ou esperados diante do curso natural da doença. No aspecto não motor, observamos relatos de melhora da qualidade de vida e principalmente fadiga muscular. Esses pacientes, principalmente tipo II, III e IV estão nos relatando diminuição da sensação da fadiga muscular, a qual permite melhor eficácia motora nas atividades.”

“... essas escalas não são sensíveis para detectar todas as mudanças, principalmente as relacionadas a qualidade de vida e atividades de vida diária. Alguns pacientes relatam que passaram a conseguir abrir um bombom, tirar a tampa de canetinhas, levar o copo à boca, pentear os cabelos, andar. Outros mantiveram funcionalidades como mexer no celular e no computador, guiar uma cadeira de rodas motorizada (...). Quando pensamos na história natural da doença, em relação as escalas motoras, os pacientes sempre perdiam pontos, então não perder ou ganhar, um ponto que seja, já mostra o efeito do medicamento aliado a uma reabilitação...”

Um comentário endereçou, ainda, alguns marcos de evolução observado nos pacientes:

“Em pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III, os problemas de disfagia e motricidade orofacial são comuns. Porém, evoluções nesses pacientes associadas a introdução da medicação Spinraza tem proporcionado atividades de Neuroplasticidade em neurônio motor dos nervos cranianos do tronco encefálico. Essas evoluções têm sido indicadas em estudos em andamento e dentro da minha experiência de atendimentos Fonoaudiológicos (...) observei ganhos de Força muscular e memória de execução de movimentos de estruturas orofaríngeas. Estudos com uso de Eletromiografia de Superfície e videofluoroscopia da deglutição tem pontuado esses marcos de evolução a partir da introdução da medicação.”

Também foram anexados os estudos de Maggi et al. (2020), Mercuri et al. (2018), Veerapandyan et al. (2020), Mendonça et al. (2020) e Walter et al. (2020), todos já incluídos no relatório. Além disso, foi recebida uma revisão sistemática da Cochrane, conduzida por Wadman et al. (2020), publicada após a data de realização da busca. A revisão, no entanto, avalia tratamentos medicamentosos para a AME 5q tipos II e III, incluindo o estudo CHERISH (Mercuri et al., 2018) para avaliar o nusinersena, e conclui que o nusinersena melhora a função motora na AME 5q tipo II, com base em evidências de certeza moderada, ou seja, os autores, por meio da avaliação pelo GRADE, estão moderadamente confiantes na estimativa do efeito “o verdadeiro efeito provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente”.⁸⁶

Ainda sobre o benefício, foram recebidas contribuições afirmando haver evidência de eficácia e segurança superior a três anos, citando os resumos de Chiriboga et al (2020) e Darras et al. (2020) sobre o estudo de extensão SHINE, continuidade do ECR CHERISH, com último recorte em agosto de 2019, completando mais de quatro anos de acompanhamento. No presente relatório, de fato, não foram incluídos resumos de congressos como parte das evidências, por tratarem de relatos curtos e que não permitem avaliação crítica da evidência apresentada.

Potencial do medicamento propiciar uma vida normal aos pacientes

As contribuições também mencionaram o potencial do nusinersena de proporcionar uma vida ativa aos pacientes com AME 5q tipos II e III, como observado no comentário abaixo:

“Pacientes com AME tipo II e III tratados com Nusinersena, dependendo da fase em que o tratamento for instituído, podem apresentar sintomas leves, levar uma vida normal, vir a ter uma profissão, tornarem-se independentes e produtivos. A longo prazo, além da qualidade de vida do indivíduo, podem significar desoneração de gastos com terapias de habilitação e tornarem-se trabalhadores que pagarão impostos.”

Ausência de opções:

Também foi levantada a ausência de opções medicamentosas para esses pacientes.

“...Esses pacientes não têm outras opções no momento. Não deve ser negado a eles a NUSINERSENA.”

Avaliação Econômica

25 contribuições versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, sendo 23 contrárias a recomendação inicial da Conitec e duas neutras. Destas, 16 mencionaram o alto custo da tecnologia e a necessidade da disponibilização, mas sem argumentação técnico-científica. O restante das contribuições baseou-se nos seguintes fundamentos:

Custos indiretos:

Algumas contribuições levantaram os possíveis custos indiretos com o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III, como a manutenção da funcionalidade, redução de hospitalizações e necessidade de suporte respiratório. Exemplo de comentários desse teor incluem:

“Esses pacientes com AME tipo II e III sendo tratados poderão completar o ensino e ter uma profissão para contribuir economicamente e deixar de serem dependentes econômica e fisicamente.”

“Apesar dos custos do medicamento, acredito que a melhora do perfil clínico e prognóstico desses pacientes permitirão redução de custos a médio e longo prazo para a saúde pois diminuirá a internação e hospitalização dessa população.”

O estudo de custo-efetividade de Zaluaga-Sanchez et al. (2019) foi anexado, afirmando:

“o gasto com o tratamento Nusinersena será menor que os gastos com terapias de habilitação e com a necessidade de cuidadores, à medida que a doença for evoluindo”

O estudo citado assume como premissa que os pacientes tratados com nusinersena gastam menos tempo em hospital e requerem menos suporte ventilatório. No entanto, a evidência usada como suporte para tal premissa é o estudo ENDEAR, que avalia pacientes com AME 5q tipo I. Ademais, apesar de se entender que pode haver sim essa compensação com o tratamento em pacientes com AME 5q de início tardio, ressalta-se que ainda não há evidência que suporte essa afirmativa, não sendo possível uma avaliação de longo prazo.

Análise de Impacto Orçamentário

Foram enviadas 22 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário, sendo 21 contrárias à recomendação inicial da CONITEC e uma neutra. Os assuntos levantados versaram sobre custos diretos e indiretos e o alto custo da tecnologia. Além disso, uma contribuição falou sobre uma possível forma de controlar os gastos.

Custos diretos e indiretos

Assim como nas contribuições da avaliação econômica, grande parte dos comentários levantaram os possíveis gastos que poderiam ser evitados com o tratamento com nusinersena. Um comentário que reflete as contribuições é:

“Na medida em que conseguisse impedir a progressão da perda de funções motoras (como caminhar para os casos de AME 3, o uso dos braços para casos de AME 2 e os 3 já cadeirantes) reduzir-se-ia custos inerentes com equipamentos necessários para estes indivíduos. Ao se manter estas pessoas em atividade laborativa, manteriam-se cidadãos contribuintes, com suas atividades profissionais (tenho dentre meus pacientes biomédicos, advogados, professores, administradores, matemáticos...) e os impostos que os mesmos pagariam. Ao manterem melhor condição de saúde também estariam deixando de utilizar os recursos de saúde como os de hospitalizações por exemplo.”

Controle dos gastos com a incorporação

Um contribuinte sugeriu uma forma de disponibilização da tecnologia:

“Uma maneira de se controlar seria o estabelecimento de centros de referência para determinar quem deve tomar, e quando deve parar de tomar a medicação. Acredito que estes pacientes deveriam ser seguidos em centros universitários já capacitados”

Avaliação geral da recomendação preliminar da Conitec

Houve 271 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC. Das 271 contribuições recebidas de cunho técnico-científico. Seis concordaram com a recomendação preliminar, 12 não concordavam e nem discordavam e 253 discordavam. 60 foram excluídas por não conter descrição da contribuição (em branco) e 175 relatando experiências de uso do medicamento, opiniões e comentários sem cunho técnico-científico. Somente 36 contribuições argumentaram, com embasamento técnico-científico, os motivos pela discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As contribuições em concordância com a recomendação preliminar não apresentaram comentários e, por isso, foram desconsideradas.

Contribuições além dos aspectos citados

Foram identificadas 16 contribuições no quadro “além dos aspectos citados”. As contribuições reforçaram os comentários das seções anteriores, como evidenciado pelos comentários a seguir:

“Concluo oferecendo como sugestão uma abordagem faseada, que fique entre a negativa total e a extensão total de uso. Parâmetros como prognóstico, custo-benefício caso a caso e situação do indivíduo e da família do ponto de vista socioeconômico poderiam ser úteis para determinar a cobertura pelo SUS por subgrupos.”

“Todos os pacientes com AME devem ter o direito de receber o medicamento que diante das evidências científicas comprovam sua eficácia e significância. A melhora funcional motora é relevante e evidente, mas devemos considerar que para outros pacientes, o ganho de qualidade de vida, a melhora da fadiga muscular, permanecer menos tempo em um ventilador são aspectos tão relevantes quanto o ganho funcional. A saúde é direito de todos!”

Contribuições de pessoas jurídicas

Foram recebidas três contribuições de pessoas jurídicas no formulário técnico-científico, sendo uma de grupos/associação/organização de pacientes, uma de sociedade médica e uma da empresa fabricante da tecnologia solicitada. Todas as contribuições discordaram da recomendação preliminar.

- Sociedade médica

A contribuição da sociedade médica afirma que o nusinersena é um tratamento com eficácia comprovada, sendo a única forma de melhorar a sintomatologia e aumento o tempo de sobrevivência dos pacientes. Além disso, anexou uma evidência científica, que se trata de uma análise post-hoc do estudo CS2/CS12, de dados publicados no estudo de Darras et al. (2019), já incluídos na seção de evidências deste relatório.

- Grupos/associação/organização de pacientes

A contribuição de grupos/associação/organização de pacientes teceu comentários acerca de aspectos do relatório e da recomendação preliminar da Conitec. Além disso, informou dados epidemiológicos de um trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME 5q no Brasil, desenvolvido pelo próprio Instituto.

Inicialmente, sobre os aspectos clínicos, relata que, muito embora usualmente haja uma relação entre o subtipo de AME 5q e o número de cópias do gene SMN2, esta não é determinística. Argumenta-se que a classificação em tipos e subtipos deve ser exclusivamente clínica, baseado na idade do surgimento dos primeiros sintomas, gravidade clínica e atingimento de marcos de desenvolvimento motor. Alega que esta definição pode impactar e resultar na negativa de tratamento para pacientes com determinado tipo de AME 5q. Concorda que se trata de uma doença complexa, que reflete na heterogeneidade dos sintomas e manifestações clínicas, não havendo “um paciente igual ao outro”.

Quanto às evidências clínicas, entende que pela primeira aprovação do medicamento no mundo ter ocorrido em 2016 pelo FDA, não existem estudos com longos períodos de acompanhamento, além do estudo de extensão SHINE. No entanto, levando em consideração o caráter grave da condição, alega que a Conitec deve encontrar alguma forma de disponibilizar o medicamento à população, fazendo algumas recomendações no cenário de incertezas:

- Incorporação com reavaliação da tecnologia e dos resultados apresentados após um período de três anos;
- Incorporação com acordo de compartilhamento de risco com o demandante, desde que com critérios simplificados que permitam a sua implementação rápida em um país continental com enormes diferenças regionais como o Brasil;
- Incorporação com critérios de limitação de público-alvo, desde que não tão restritivo.

Argumenta-se também que o desfecho de não-progressão deve ser considerado um benefício clínico relevante e significativo para o paciente. O documento cita o estudo de ROUAULT et al (2017), no qual pacientes europeus responderam que atingir a estabilização do atual estado clínico é um resultado excelente e almejado pelo grupo.

Nas evidências econômicas, afirma que os dados epidemiológicos internacionais utilizados pelo demandante na AIO não são adequados para a população brasileira, por alguns motivos:

- existem diversos relatos de subdiagnóstico ou diagnóstico tardio no Brasil;
- parecem estar superestimados. O Instituto apresenta dados de um mapeamento que tem feito dos pacientes no país por busca ativa. Mapeou-se uma população 1.194 pacientes com AME 5q, dos quais 403 (33,78%) são do tipo 2, e 291 (24,39%) do tipo 3. Em setembro de 2020, do total de pacientes com AME 5q no Brasil, havia em torno de 620 pacientes em tratamento com nusinersena, considerando todas as idades e tipos de acesso (PCDT, via saúde suplementar, ou via judicial). Além disso, apresenta uma informação de que 467 pacientes com os tipos II e III foram cadastrados após a chamada do Ministério da Saúde para recebimento do tratamento via compartilhamento de risco. Confrontam esse número com os 574 pacientes ainda sem tratamento (identificados pelo levantamento do instituto) em setembro/2020, concluindo que 467 são dos tipos II e III e 107 do tipo I em ventilação invasiva permanente que não obtiveram acesso ao tratamento. Partindo do exposto, considera que o “cenário b” da análise exploratória, construído com base na estimativa de demanda da ouvidoria no relatório de análise crítica, é o mais realista.

“Deve-se, portanto, considerar somente o intervalo realista do cenário “b” de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões de custo acumulado em cinco anos, dependendo da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento.”

Quanto às avaliações por outras agências de ATS, argumenta que nenhuma agência de ATS no mundo que concluiu pela não recomendação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de maneira absoluta aos pacientes tipos II e III. Os países que estabeleceram algum tipo de restrição fazem, normalmente, para maiores de 18 anos ou alguma outra configuração mais abrangente.

No MHT, considerando as tecnologias no horizonte tecnológico e a inexistência de estudos de efetividade comparativa até o momento, sugere que todos os medicamentos aprovados para tratamento da AME 5q sejam incorporados ao SUS e disponibilizados para que paciente, família e médico possam escolher o melhor tratamento. Ainda, considerando a aprovação pela Anvisa de mais duas terapias para tratar a AME 5q no Brasil, o INAME sugere uma negociação com o demandante para redução do valor de venda ao Ministério da Saúde em proporções superiores aos descontos propostos.

Nas suas conclusões, relata, dentre outras coisas, que a afirmação de que pode ter havido uma possível influência de outras intervenções, como cuidados fisioterapêuticos, no desfecho dos pacientes é raso e não possui base científica. Cita o estudo de Mendonça et al. (2020), conduzido no Brasil, afirmando que todos os pacientes que não são tratados com nusinersena seguem mantendo outras intervenções de reabilitação, e que isso, isoladamente, não é capaz de interromper a progressão da doença. Ressalta-se aqui, entretanto, que o mesmo estudo levanta a hipótese de as diferenças na variação média dos escores do HMFSE ao longo do tempo observadas nos pacientes tratados e não tratados poderem ser decorrentes de diferenças no suporte padrão de atendimento, considerando que o grupo tratado

apresentava condições socioeconômicas mais favoráveis em termos de acesso ao medicamento e, portanto, também pode ter tido um melhor tratamento de suporte (MENDONÇA et al., 2020).

Por fim, se posiciona a favor da incorporação do medicamento para pacientes com AME 5q tipos II e III, diante da existência de evidências que demonstram que os pacientes em uso do fármaco ou apresentam melhora na função motora ou apresentam estabilização desta função ou ao menos têm o curso da progressão desacelerado. Se diz favorável a uma possível negociação com a indústria fabricante do medicamento para redução do valor de venda, considerando o novo momento do mercado (de aprovação de mais duas terapias para tratar AME 5q). E menciona o acordo de compartilhamento de risco publicado pela Portaria 1297/2019, e cita que as famílias cadastradas para receber o medicamento ainda não receberam devolutiva deste processo.

- Empresa fabricante da tecnologia solicitada (demandante)

O demandante discordou totalmente da recomendação preliminar de não incorporação, e fez uma contribuição destacando alguns pontos.

O primeiro ponto levou em consideração o caráter progressivo da AME 5q. De acordo com a contribuição, por ser uma doença progressiva, não se esperam ganhos ou estabilização da função motora dos pacientes na história natural, devendo ser considerados ganhos, mesmo que de menor magnitude, e estabilização da doença como benefícios clínicos. Outro ponto foi quanto às evidências de eficácia e efetividade de nusinersena englobarem pacientes com perfil diversificado, incluindo pacientes com todas as idades e tipos, e mostrarem não apenas estabilização, mas também ganhos em escalas motoras. No entanto, reconhece que as evidências sugerem que a população mais jovem, com menos tempo de doença e provável menor comprometimento da função motora, é a que apresenta maior resposta ao tratamento com nusinersena.

Também contesta a não inclusão dos relatos do estudo SHINE no relatório preliminar, no entanto, não foram encontrados, até o momento de condução da busca da literatura, estudos completos publicados do SHINE, apenas resumos de congresso. Da mesma forma que o restante das evidências, sugerem melhor resposta nos pacientes que iniciaram o tratamento mais cedo. Quanto aos resultados de qualidade de vida, também contestada pelo demandante a não inclusão do estudo, este teve a mesma motivação anterior - apresentada em um resumo. Em relação ao perfil de segurança, afirma que os estudos de mundo real publicados até o momento corroboram os principais eventos adversos relatados inicialmente, não sendo relacionados ao medicamento.

Ademais, o demandante também teceu discussões acerca das seções de estudos econômicos do relatório preliminar. Na avaliação econômica, reconhece as limitações, justificando pela indisponibilidade de alguns dados. Afirma que o horizonte temporal assumido levou em consideração as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação

Econômica do Ministério da Saúde e aplica taxa de desconto de 5% nos desfechos e custos que, de acordo com o demandante, também minimizam o impacto das incertezas geradas devido à ausência de evidências a longo prazo. Reconhece-se que há essa recomendação, mas entende-se que problema não está em projetar a expectativa de vida, mas em não haver evidências em tempo suficiente para que o resultado da análise contribua para a tomada de decisão, já que a extrapolação é feita com base em um estudo com 15 meses de duração. Além disso, a aplicação do desconto não se aplica com fins de redução do impacto de incertezas, mas para viabilizar a comparação direta entre custos e desfechos em tempos diferentes do estudado, já que o custo pode ser imediato enquanto o desfecho será observado tardiamente.⁷¹

Também relata que a não separação entre os tipos de AME 5q de início tardio decorre da indisponibilidade de dados de entrada dos modelos que dependeriam de um número maior de premissas, o que acrescentaria incertezas adicionais ao modelo.

O demandante afirma que, durante a plenária, *“o representante do CCATES mencionou que houve distribuições diferentes das coortes entre os estados de saúde na linha de base de cada braço do estudo. No entanto, os gráficos apresentados na reunião comparavam os braços controle e nusinersena a partir do terceiro mês do modelo, e não do início (Ciclo 0)”*. A afirmação de que havia distribuições diferentes das coortes na linha de base baseou-se nas tabelas dos estudos de linha de base de cada um dos braços. Os gráficos foram utilizados apenas para ilustrar a afirmativa.

Reitera que o uso de análises de custo-efetividade de drogas órfãs e doenças raras não é um consenso e que não existem diretrizes específicas para a análise de cobertura de drogas órfãs.

Na avaliação de impacto orçamentário (AIO), afirma que a penetração inicial do tratamento de pacientes prevalentes foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo sistema, estimada em cerca de 200 pacientes no primeiro ano. No entanto, existem, hoje, 467 pacientes registrados, considerados em cenários alternativos na AIO, pelo qual o demandante reitera o compromisso que o Ministério da Saúde deve ter com eles. Também considera a difusão de 100% dessa população irreal, apesar de já ter sido considerada improvável neste relatório. Quanto a considerar ou não a demanda judicial nas contas, afirma que os pacientes que recebem por essa via receberão com a incorporação ou não, não sendo necessário considerar no impacto orçamentário.

Quanto às recomendações de agências de ATS, relata que, apesar das condições impostas pelas agências avaliadas, estas foram feitas antes à publicação dos estudos de mundo real em pacientes adultos.

Na proposta de compartilhamento de risco, o demandante alega que, dada a urgência da demanda e buscando uma implementação rápida, desfechos de fácil aplicação e mensuração, já conhecidos pelos profissionais especialistas na condição podem ser uma saída. A empresa reitera que se coloca como parceira do Ministério da Saúde para garantir um acordo justo, ético, factível e que atenda às necessidades da população brasileira.

13.2. Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 5.679 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação. Dessas, 2.048 discordantes da recomendação preliminar e três concordantes não foram consideradas por não conterem comentários explicitando o motivo (em branco).

Perfil dos participantes

Nas contribuições sobre experiência ou opinião, a maioria foi proveniente de pessoas físicas: 5674 (99,91%) contribuições, das quais 97 (1,71%) foram feitas por pacientes; 1904 (33,53%) foram feitas por familiares, amigos ou cuidadores; 633 (11,14%) foram feitas por profissionais de saúde e 3040 (53,53%) por interessados no tema. Apenas 5 (0,09%) contribuições foram feitas por pessoa jurídica (Tabela 5).

Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 63/2020 de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	5.674 (99,91)
Paciente	97 (1,71)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1.904 (33,53)
Profissional de saúde	633 (11,14)
Interessado no tema	3.040 (53,53)
Pessoa jurídica	5 (0,09)

Tabela 6. Características demográficas de todos os participantes da consulta pública nº 63/2020 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	4469 (78,76)
Masculino	1205 (21,24)
Cor ou Etnia	
Amarelo	97 (1,71)
Branco	3799 (66,96)
Indígena	8 (0,14)
Pardo	1442 (25,41)
Preto	328 (5,78)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	67 (1,18)
18 a 24 anos	543 (9,57)
25 a 39 anos	3067 (54,06)
40 a 59 anos	1695 (29,87)
60 anos ou mais	302 (5,32)
Regiões brasileiras / País estrangeiro	
Norte	100 (1,76)
Nordeste	997 (17,56)
Sul	1519 (26,75)
Sudeste	2419 (42,59)
Centro-oeste	616 (10,85)
País Estrangeiro	28 (0,49)

Experiência como profissional de saúde

Foram recebidas 93 contribuições sobre experiências profissionais com as tecnologias avaliadas, sendo 91 contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam nos efeitos positivos percebidos com o uso do medicamento, como melhora na função motora e respiratória e a interrupção da progressão da doença. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Após início do tratamento, foi observada além da interrupção da progressão da doença, ganhos motores nos pacientes.”

“O Spinraza possui evidências científicas e clínicas de sua atuação na interrupção da progressão da doença, bem como no ganho/manutenção de funções motoras dos pacientes que fazem uso do medicamento. Isto representa uma mudança fundamental na história natural da doença. A evolução da doença para pacientes dos tipos 2 e 3 é de perda de 0,5 a 3 pontos por ano na escala motora. (vide referencias). Pacientes em uso de nusinersena tem uma evolução clínica diferente de sua história natural, com ganhos motores não esperados para a doença, e nos adultos

*temos ainda, além dos benefícios motores, a estabilização doses quadro motor. Isto é qualidade de vida e aumento de sobrevida. Tenho pessoalmente pacientes do tipo 2 que hoje podem ficar em pé e caminhar graças ao uso do spinraza. Pacientes do Tipo 3 que votaram a ficar em pé, usar seus braços e com isso conseguir ter seus cuidados de higiene diária depois do início das aplicações do spinraza. Pacientes que não controlavam a cabeça e agora conseguem plena inserção no ambiente escolar. Pacientes que precisavam de suporte ventilatório noturno e cessaram a necessidade após a melhora do seu quadro com o nusinersena. Pacientes que estavam indo para a cadeira de rodas de forma permanente e conseguiram recuperar sua resistência física para continuar a serem deambuladores funcionais. Porém atendo muitos pacientes mais dos tipos 2 e 3 que não fazem uso deste medicamento. O QUE SE OBSERVA NA PRÁTICA CLÍNICA ESTÁ DENTRO DO RELATADO PELA LITERATURA. Apesar da evolução mais lenta da doença comparada a evolução de NH dos pacientes tipo 1; há uma piora progressiva destes indivíduos. A cada ano acontece um declínio de suas capacidades funcionais, com piora na independência funcional, inserção social e qualidade de vida. Pacientes que não necessitavam de suporte ventilatório passam a utilizá-lo, há piora do quadro de deformidades, a escoliose atinge graus cirúrgicos, os pacientes passam a necessitar de cuidadores 24 horas para que possam ter o mínimo de qualidade de vida. É equivocada a ideia de que estes pacientes (crianças muitas vezes muito pequenas já diagnosticadas, crianças mais velhas e adultos) tenham menos direitos ao seu desenvolvimento motor e a manutenção de suas vidas. A AME é devastadora pra todos estes indivíduos e também para suas famílias. Tenho por exemplo uma paciente tipo III, 3 anos de idade, que está perdendo a cada dia a capacidade de caminhar sozinha. A questão não é só o fato de que esta paciente será cadeirante. A dependência de equipamentos e terceiros só aumentara com o passar do tempo, o que temem aumenta de forma considerável os custos desta família, sem falar no comprometimento psicológico e emocional desta menina e de seus familiares. Em minha experiência clínica posso afirmar que o spinraza consegue uma boa estabilização do quadro motor destes pacientes; quando na devolve algumas funções recém perdidas como tese. caso supra-citado.” **Observação:** O PROFISSIONAL NÃO ANEXO A REFERÊNCIA.*

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se a forma de administração do medicamento, a necessidade da manutenção das doses administradas e os eventos adversos relacionados ao procedimento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Não tem estudos específicos e suficientes e precisa de manutenção contínua, pra obter um resultado significativo.”

“O procedimento em si ser invasivo e desconfortável para o paciente.”

“Em todo o tempo que trabalho com pacientes que fazem uso deste medicamento , os únicos efeitos negativos que observei foram os mesmos relatados na literatura : dores de cabeça e enjoos leves logo após as aplicações.”

Experiência como paciente

Foram recebidas 25 contribuições sobre experiências do paciente com as tecnologias avaliadas, sendo 23 contrárias à recomendação inicial da Conitec. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam na melhora na função motora e da qualidade de vida. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Maior força no braços, autonomia p virar na cama na hora de dormir, mais disposição.”

“Fiquei com mais equilíbrio de pescoço e tronco, sinto menos fadiga nos membros superiores e consigo abrir mais a boca.”

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se os eventos decorrentes da forma de administração do medicamento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Não tive efeito negativos, só a aplicação que é dolorosa.”

Experiência como cuidador responsável

Foram recebidas 212 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com as tecnologias avaliadas, sendo 204 contrárias à recomendação inicial da CONITEC. As contribuições apresentaram argumentação que se baseiam nos efeitos positivos percebidos com o uso do medicamento, como melhora na função motora e respiratória e estabilização da doença. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Melhora motora global, melhora respiratória, melhora na deglutição, na fala. E o mais importante: interrompe a evolução da doença. Isso já é fundamental pra qualidade de vida do paciente.”

“Depois que ele começou a fazer o uso do Spinraza meu filho não perdeu mais nenhum movimento motor, e adquiriu mais força, notável o aumento dos músculos, e ele tem um crescimento normal, consegue comer comida sólida, que antes não conseguia com facilidade, tinha uma leve dificuldade para respirar durante o sono e hoje dorme normalmente, movimentos

das pernas que antes era mínimo hoje ele tem controle , adquirindo firmeza e sustenta as pernas no ar.”

Dentre os efeitos negativos relatados, destacam-se novamente os eventos decorrentes da forma de administração do medicamento. Estas experiências podem ser representadas pelo comentário a seguir:

“Se o medicamento não tiver uma aplicação correta pode acarretar durante algumas horas / dias uma dor sobre o local da aplicação.”

Experiência com outras tecnologias

Ao todo, foram recebidas 89 contribuições relatando experiência com outras tecnologias, entretanto, 37 contribuições foram desconsideradas por não conterem informação (em branco) ou descreverem experiências com a tecnologia avaliada neste relatório (nusinersena). Das 51 restantes, 26 contribuições foram de profissionais de saúde, 11 de pacientes, e 15 de cuidador ou responsável.

Dentre as tecnologias mencionadas estão intervenções não medicamentosas como fisioterapia, hidroterapia, quiropraxia, plasmaférese, fonoaudiologia e terapia ocupacional, e os principais efeitos positivos relatados podem ser representados pelos comentários a seguir:

Fisioterapia e hidroterapia:

“Percebo que consigo ter um pouco mais de força com os exercícios. Não tem nenhum efeito negativo”

Tratamento de fisioterapia aquática:

“Eficaz na manutenção da força muscular e retardamento das atrofia. Nao observei efeitos negativos.”

Fisioterapia motora 3x na semana e fisioterapia respiratória 2x na semana. Bipap para o cansaço físico:

“A fisioterapia está mantendo meu filho vivo, e com alguns movimentos, mas não é o bastante. A fisioterapia sem o spinraza nao interrompe a doença e também nao impede a progressão, meu filho andou e não anda mais, tocava a cadeira de rodas e não toca mais, escrevia e não escreve mais, lavava a cabeça sozinho e agora não tem força para fazer mais coisas simples

do dia a dia. Estes adolescentes, jovens e adultos merecem u.a chance de viver com qualidade, pq já se esforçam basta te para sobreviver.”

Algumas contribuições também relataram experiências com os medicamentos zolgensma e risdiplam, relatando efeitos positivos observados pela melhora da função motora e respiratória, e efeitos negativos relacionados ao alto custo dos medicamentos e eventos adversos como náuseas, vômitos e alterações hepáticas.

Zolgensma: “Um bebê que teve diagnóstico precoce de AME, teve a oportunidade de receber a medicação ZOLGENSMA e teve todos os seu marcos de crescimento e desenvolvimento dentro dos padrões de um bebê NORMAL. O único ponto negativo é o custo do medicamento que é praticamente inacessível.”

Zolgensma e Risdiplam: “Melhora da pontuação em escala e ventilação. Zolgensma nausea e vomito e aumento das enzimas hepaticas inicialmente. Com melhora posterior.”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Das 5.679 contribuições, foram recebidos 3.628 comentários com opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo 3.502 (98,1%) contrárias. Ao avaliar o teor das 126 contribuições que concordaram ou não concordaram nem discordaram, é possível perceber que destas, na verdade, 100 eram favoráveis à incorporação do nusinersena para os pacientes com AME 5q tipos II e III, ou seja, discordavam da recomendação preliminar.

Os comentários argumentaram sobre a importância da tecnologia e a gravidade da condição, ressaltando a possibilidade de melhora na qualidade de vida do paciente, e podem ser representadas pela seguinte contribuição:

“A vida do paciente com AME depende da utilização deste medicamento. Sem ele, não há como viver, pois a qualidade de vida do paciente está intrinsecamente ligada ao uso do medicamento, que infelizmente, no Brasil, é caríssimo e necessita com urgência ser liberado pelo SUS.”

Algumas opiniões que discordaram da recomendação preliminar da Conitec argumentaram sobre a necessidade de incorporação da tecnologia para todos os tipos de AME 5q, além do alto custo do medicamento, que inviabiliza a aquisição pelas famílias. Estas contribuições podem ser representadas pelos comentários abaixo:

“Porque ANVISA aprovou este medicamento e está tendo resultado positivo em todos os TIPOS da doença AME e não é justo ter este retrocesso”.

“Um absurdo a não incorporação, haja vista trata-se de um medicamento que já está aprovado pela Anvisa.”

“Trata-se de medicamento de custo muito alto impedindo a grande maioria das famílias com membros portadores da AME de terem acesso à medicação, imprescindível para que estes tenham qualidade de vida.”

Por fim, grande parte das contribuições que discordaram da recomendação preliminar da Conitec argumentaram sobre o direito de todos os cidadãos brasileiros à saúde, e que esta deveria ser garantida pelo Estado por meio do financiamento de todas as opções terapêuticas existentes, em especial para os pacientes diagnosticados com AME 5q. O comentário abaixo representa tais contribuições.

“Todo tratamento é dever do estado promover a saúde do cidadão. Com maior ênfase nos casos graves de doenças degenerativas.”

“Uma medicação de tamanha importância e praticamente inacessível às famílias deve ser de responsabilidade do governo a oferta, visto que segundo a constituição federal no Art. 196 consta que: A saúde é direito de todos e DEVER do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Sendo assim não é um favor que o Estado faz à esses pacientes, isso não é nada mais que sua função”.

“Vcs estão violando a constituição. Federal aonde diz que todo ser humano tem direito a vida”.

As contribuições que concordaram com a recomendação preliminar da CONITEC se embasaram no fato de que, apesar do discreto e incerto benefício obtido pelo medicamento para os pacientes com AME 5q tipos II e III, a tecnologia não é capaz de alterar o curso da doença e sua relação de custo-efetividade é insustentável sob os preceitos do SUS:

“A análise feita pelo CONITEC se baseia em estudos científicos e pesquisas. Se o medicamento, que tem um custo elevadíssimo, não traz ao paciente benefício que justifique a sua administração, é óbvio que não deve ser incorporado para esse tratamento, até porque, vai dar ao paciente e seus familiares uma esperança que jamais será alcançada, ou seja, uma ilusão de que vai ser curado, quando na realidade não o será.”

“Todos trabalhos de revisão só mostraram ganho clínico de pequena monta para os pacientes com AME tipo I. O laboratório BIOGEN colocou na bula registrada na ANVISA para tratar

todos os tipos de AME sem haver nenhum trabalho que demonstre ganho clínico a esses pacientes, O laboratório tem um esquema puramente comercial, estimulando familiares dos pacientes ao ingresso judicial para cobertura do medicamento.”

“Estou de acordo com a recomendação apresentada, onde foi demonstrado que não há evidências científicas para sua utilização nos casos do tipo II e III, tendo sua indicação evidenciada para os casos de AME tipo I.”

13.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a maior parte dos membros concordou sobre haver benefício do tratamento, mas de ainda permanecem incertezas acerca da magnitude e sustentabilidade deste benefício a longo prazo. Também foi ressaltado a existência alternativas terapêuticas no horizonte tecnológico. Dessa forma, o plenário da Conitec, por maioria simples dos votos, entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 94ª reunião ordinária, no dia 04 de fevereiro de 2021, deliberaram, por maioria simples dos votos, recomendar a não incorporação do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipos II e III (início tardio). Os membros presentes entenderam que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 590/2021.

15. AUDIÊNCIA PÚBLICA

15.1. Introdução/Contextualização

Trata-se de relatório da Audiência Pública nº 1/2021, realizada no dia 19 de março de 2021, em formato virtual, transmitido à população geral pelo canal da Conitec no Youtube. A finalidade da audiência pública foi ouvir a sociedade sobre a proposta de incorporação do nusinersena para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q dos tipos 2 e 3 e receber contribuições, de modo a levantar mais subsídios, além dos já compilados no relatório técnico final da Comissão, para a tomada de decisão, após a demanda de diversos segmentos da sociedade. O presente relatório apresenta a compilação das contribuições abordadas na audiência, no intuito de identificar e dar transparência aos seus aspectos mais relevantes.

15.2. Contribuições

A Audiência Pública contou com a apresentação de 17 participantes, assim distribuídos: 3 representações de indústrias farmacêuticas, 5 representações de pacientes, 4 representações de profissionais da saúde, 1 representação de metodologista, 1 representação de gestores do SUS e 3 representações de pesquisadores. Cerca de 300 pessoas acompanharam a programação ao vivo. A programação da audiência foi divulgada ao público no *site* (Anexo C).

A seguir, são destacados os principais pontos das contribuições recebidas (Quadro 23). A audiência teve início com abertura e contextualização do assunto pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS) Hélio Angotti Neto e pela Presidente da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec/SCTIE/MS) Vânia Canuto. Em sequência, pessoas de diversos segmentos da sociedade e previamente inscritas foram convidadas para apresentar suas contribuições. Representantes de indústrias farmacêuticas tiveram 10 minutos para expor seus pontos de vista, com relação às tecnologias em saúde disponíveis para tratamento da AME. Os demais participantes tiveram 3 minutos para expor seus pontos de vista. A gravação da audiência pública está disponível no endereço eletrônico <https://www.youtube.com/watch?v=ajNg560YwQs&t=5423s>.

Quadro 23. Síntese das contribuições da audiência pública.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
ABERTURA	
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)	O presidente da sessão, secretário Sr. Hélio Angotti Neto, agradeceu a presença de todos. Reforçou que a decisão tem caráter técnico, mas que ouvir a sociedade para colher mais informações, de forma a obter elementos técnicos e vivenciais dos pacientes, pode auxiliar no maior entendimento da situação. Relatou também que foram recebidas muitas solicitações e iniciou explicando a ordem de funcionamento da audiência.
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)	A presidente da Conitec, Sra. Vânia Canuto, apresentou uma contextualização do processo de avaliação da tecnologia e sobre o posicionamento do plenário da Conitec, explicitados previamente neste relatório.
REPRESENTAÇÕES DAS INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS	
Biogen	A empresa Biogen, fabricante do medicamento nusinersena, foi representada por sua diretora médica no Brasil, Tatiana Castello Branco. A Sra. Tatiana considera a incorporação prévia de nusinersena para AME 5q tipo 1 um marco para esses pacientes, mas defende a relevância e urgência em tratar também os pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 com o nusinersena. Reforçou que a AME é uma doença progressiva, degenerativa e incapacitante, e que, se não for tratada, leva a uma série de perdas de habilidades motoras - que são cumulativas e irreversíveis -, reduzindo a independência do paciente de realizar atividades corriqueiras. Relatou que o quadro clínico da AME é complexo, com a necessidade de cuidados multidisciplinares que podem impactar nas famílias/cuidadores e no sistema de saúde. Afirmou também que existem custos indiretos que devem ser levados em conta, por impactarem na renda familiar. Além dos custos sociais, relatou que os pacientes e suas famílias, inseridos em um ecossistema de seguridade social, fazem com que serviços de saúde sejam utilizados com a progressão da doença; principalmente devido ao elevado número de hospitalizações de alta complexidade e de longa duração. Pelo exposto, e pelo seu impacto, finalizou reforçando a importância do paciente no centro da tomada de decisão e que esperam encontrar uma solução sustentável, ágil e justa, por esta ainda permanecer uma necessidade médica não atendida. Disse que já existem mais de 11 mil pacientes tratados e 21 países com reembolso sem restrições e que, em nome da empresa, espera que o Brasil possa fazer parte deste grupo.
Roche	A empresa Roche, representada pelo diretor de acesso e médico Sr. Lênio Alvarenga e pela gerente de Ciência Humanizada Sra. Ana Carolina de Almeida, participou da audiência para falar do medicamento risdiplam para o tratamento dos pacientes com AME. Relataram que o medicamento já está aprovado em

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
	<p>sete países, inclusive no Brasil. A Sra. Ana Carolina detalhou um pouco mais sobre o risdiplam, relatando ser um medicamento oral, que preserva e potencializa a capacidade motora dos pacientes em uma população de AME tipos 2 e 3, incluindo crianças, adolescentes e adultos. Relata que o risdiplam atua no gene SMN2, fazendo com que seja produzida uma maior quantidade da proteína SMN funcional e, assim, alterando o curso clínico da doença. A dose para pacientes abaixo de 20 kg leva em consideração o peso e a idade; mas em pacientes a partir de 20 kg e dois anos de idade tomam uma dose fixa de 5 mg por dia. Apresentou também estudos conduzidos para o desenvolvimento clínico do risdiplam, que incluiu desde pacientes pré-sintomáticos, até pacientes com 60 anos de idade, que já fizeram uso de alguma terapia modificadora da doença antes de receber o risdiplam, incluindo pacientes com AME tipos 2 e 3 - objeto da audiência. O SUNFISH, considerado pela Sra. Ana Carolina como o mais amplo estudo realizado em AME até o momento, incluiu 180 pacientes de dois a 25 anos de idade e com diferentes níveis de comprometimento da doença. Foi avaliada a mudança na escala MFM (para avaliar a função motora em pacientes com doenças neuromusculares) em relação à linha de base, e relatou uma evolução melhor nos pacientes tratados com risdiplam quando comparados aos tratados com placebo. Esclareceu também que o ganho de pontos não é meramente técnico, mas que tem impacto real na função motora do paciente. Reforçou que a estabilização ou a melhora clínica são objetivos do tratamento, tendo sido observado mais pacientes em uso do risdiplam alcançando-os. Disse que não foi observada descontinuação do estudo por eventos adversos, e afirmou terem sido relacionados à própria doença de base - sendo bem tolerado pela população. Além do registro pela Anvisa, a Sra. Ana Carolina afirmou que o preço do risdiplam também já foi aprovado pela CMED. Assim, finalizou dizendo que a Roche está pronta para colaborar com todos os agentes do ecossistema para que médicos e pacientes tenham a possibilidade de escolher o melhor tratamento para cada caso.</p>
Novartis	<p>O Sr. Omar Akl, diretor executivo da Unidade de Negócios de Terapia Gênica da Novartis, representou a posição da empresa na pauta. O Sr. Omar afirma que a empresa, com iniciativas atuais e as inovações, incluindo a terapia gênica para AME 5q, está preparada para continuar demonstrando compromisso com a sustentabilidade do país; principalmente com a incorporação da terapia gênica no SUS, e com valores compatíveis com a realidade socioeconômica do Brasil. Reforçou também que, no ponto de vista da Novartis, quanto mais opções terapêuticas disponíveis aos médicos especialistas, mais condições haverá para uma tomada de decisão que favoreça os pacientes com AME de todos os tipos. Relatou que a terapia gênica da Novartis já tem registro no Brasil desde agosto de 2020, e é uma opção terapêutica para vários tipos de AME 5q até os dois anos de idade. Ainda, de acordo com o Sr. Omar, a terapia gênica indica alto potencial de transformação do curso da doença, usada em dose única. Na ocasião, reforçou a inovação da tecnologia e o marco regulatório RDC 338/2020 da Anvisa para terapias avançadas, embora a precificação da terapia gênica ainda esteja pendente. O Sr. Omar também disse que, uma vez estabelecida uma referência que reflita o valor da terapia para os pacientes com AME, a Novartis deixa registrado o seu compromisso de pactuar condições comerciais diferenciadas e condizentes com a realidade socioeconômica do país. Encerra dizendo que a Novartis ressalta a importância da incorporação de variadas alternativas de tratamento para os pacientes com AME 5q dos vários tipos e reforça a intenção da Novartis em ser mais uma dessas opções.</p>
REPRESENTAÇÃO DE PACIENTES	
Instituto Viva Iris	<p>A Sra. Aline Giuliani, mãe da paciente Iris (portadora de AME tipo 2), presidente do Instituto Viva Iris e membro do Universo Coletivo AME participou da audiência relatando sua experiência e de sua filha com a doença. Relatou as dificuldades de assistência e suporte que enfrentou ao diagnóstico, afirmando que até hoje essas dificuldades persistem. A Sra. Aline defende a eficácia de nusinersena e afirma que as experiências de melhora dos pacientes devem ser consideradas na tomada de decisão, e que as melhoras observadas nas escalas de função motora não devem ser menosprezadas. Argumenta, ainda, que o nusinersena é fornecido de forma ampla em outros países, o que atesta sua segurança e eficácia. Encerra sua fala exigindo o fornecimento de nusinersena a todos os pacientes, independentemente do tipo de AME e da idade.</p>

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
Associação de Amigos da Atrofia Muscular Espinhal (AAME)	A AAME foi representada por sua embaixadora e ativista mirim, Srta. Laissa Teixeira, que relatou sua trajetória de descoberta, manejo e tratamento da AME tipo 3. Diagnosticada com AME aos oito anos de idade (em 2015), perdeu a capacidade de andar logo após o diagnóstico da doença, iniciou o uso de BIPAP em decorrência de piora da função respiratória e em 2018 iniciou o tratamento com nusinersena. Relata que, após iniciar o tratamento com nusinersena, recuperou a capacidade de sustentar o tronco, levantar e sustentar os braços e, atualmente, pode se locomover sozinha na cadeira de rodas, ter controle dos membros superiores e tronco e ficar em pé com apoio. Atribui a melhora ao uso de nusinersena e, por isso, solicita a incorporação do medicamento ao rol de procedimentos do SUS.
Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal (ABRAME)	A Sra. Fátima Braga, na posição de presidente da ABRAME, representou a associação solicitando a incorporação de nusinersena para a AME tipos 2 e 3. Pontua que 21 países fornecem nusinersena de forma integral, sem restrições, e que 11 mil pacientes utilizam o medicamento no mundo. Ressalta os benefícios clínicos do uso de nusinersena em pacientes com AME de início tardio e, portanto, defende sua incorporação no SUS.
Associação dos Familiares e Amigos dos Portadores de Doenças Neuromusculares (DONEM)	A DONEM foi representada por sua diretora, Sra. Suhellen Silva, mãe de duas crianças com AME e ativista na causa. Suhellen inicia sua fala citando outras decisões da Conitec, que foram favoráveis à incorporação de medicamentos que interrompem a progressão da doença, citando os medicamentos incorporados para Gaucher e mucopolissacaridose. Em seguida, pontua que internacionalmente as agências de ATS recomendam o uso de nusinersena para a AME tipos 2 e 3, e assim finaliza sua participação.
Paciente portadora AME tipo 2	A Srta. Renally Vidal da Silva, 25 anos, portadora de AME tipo 2, relatou na audiência pública sua trajetória de diagnóstico e manejo da doença. Diagnosticada aos seis meses de vida, possui um irmão de 19 anos com o mesmo diagnóstico. Utiliza nusinersena há um ano, e relatou que no início do tratamento apresentava independência praticamente apenas para se alimentar. Hoje, pode beber água sem espessante, não tem mais pneumonia e afirma que o nusinersena promoveu qualidade de vida. Por fim, defende a incorporação do medicamento no SUS para as AME tipos 2 e 3 como um direito constitucional dos pacientes.
REPRESENTAÇÃO DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE	
Neurologista	O Sr. Edmar Zanotelli, professor do departamento de neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, relatou sua experiência clínica no tratamento da AME com nusinersena. O Sr. Edmar começa sua fala reconhecendo a relevância da incorporação do nusinersena para a AME tipo 1, e ressalta que a incorporação para os demais tipos de AME seria um ganho consideravelmente maior para a sociedade. O médico pontua que, em sua experiência, tem observado o impacto da AME tipos 2 e 3 na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias, em decorrência do comprometimento progressivo de funções motoras importantes. O Sr. Edmar ressalta, ainda, que apenas os pacientes em uso de nusinersena apresentam estabilização ou melhora da doença (com ou sem tratamento de suporte), sendo que os pacientes submetidos exclusivamente aos tratamentos de suporte invariavelmente sofrem progressão da doença. Por fim, o médico finaliza sua fala ressaltando que os pacientes com AME tipos 2 e 3 apresentam alta inserção social e, portanto, o tratamento com nusinersena seria de grande relevância para a qualidade de vida e para a autonomia desses indivíduos e de suas famílias.
Fisioterapeuta	A Sra. Luana Souto Barros, membro do Comitê Científico da AAME, inicia sua participação apresentando a manifestação clínica da AME. Relata que a estabilização da doença promovida por nusinersena é um ganho decorrente exclusivamente do tratamento medicamentoso; uma vez que na história natural da AME seja prevista progressão contínua da doença. Afirma que o tipo de AME não deveria definir a indicação do tratamento com nusinersena, e sim a indicação clínica de cada paciente. Por fim, reitera que o ganho de pontos na escala motora é uma avaliação técnica do ganho real na vida dos pacientes, que é a melhora da função motora, qualidade de vida e independência funcional.
Bióloga geneticista	A Sra. Vanessa Romanelli, com estudos realizados no Centro de Pesquisas sobre Genoma Humano e Células-tronco da USP, portadora de AME tipo 3, inicia sua fala defendendo a validade dos métodos científicos e desfechos utilizados nos estudos de nusinersena (estudos sem comparador no contexto de doenças raras). Ressalta que os pacientes com AME tipos 2 e 3 podem apresentar uma longa sobrevivência, entretanto, sem o tratamento medicamentoso, com baixa qualidade de vida. Pontua, ainda, que a evolução

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
	da doença e da incapacidade dos indivíduos portadores de AME incorre em gastos do governo com pensões e aposentadoria por invalidez. Por fim, afirma que o nusinersena é capaz de manter ou recuperar a independência dos indivíduos com AME e, portanto, sua incorporação para os tipos 2 e 3 é necessária.
Neuropediatra	A Sra. Vanessa Van Der Linden, neuropediatra e trabalha com AME desde 2001. Disse ser muito gratificante ver um cenário atual em que se observa uma medicação capaz de mudar a história natural da doença. Relatou a sua experiência, trabalhando no RAROS - um centro de referência para doenças raras, incluindo a AME. Atende cerca de 70 pacientes, sendo 42 com AME tipos 2 e 3. Desses 42, 29 pacientes conseguiram o tratamento, alcançando ou estabilização, ou ganhos. Afirma que a perda funcional nesses pacientes impacta bastante na qualidade de vida. Lamentou que a decisão de quem usa esteja sendo por via judicial; “só tendo acesso ao medicamento aqueles pacientes que conseguem correr atrás e entrar com um processo, ao passo que outro paciente - com uma condição semelhante, não consegue acessar a medicação”. Finalizou dizendo que, diante da possibilidade de perda de qualidade de vida e independência dos pacientes, é angustiante ter um tratamento, e o paciente não poder fazê-lo.
REPRESENTAÇÃO DE METODOLOGISTA	
Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CATES/UFMG)	O Sr. Augusto Guerra, coordenador do CCATES, inicia sua fala recapitulando a classificação da AME nos tipos início e tardio, ressaltando a variabilidade nos sintomas observados em cada tipo de AME, e destacando a incorporação de nusinersena no SUS para o tratamento da AME tipo 1, o tipo mais grave da doença. O Sr. Augusto pontua que a incorporação do medicamento no SUS prevê uma avaliação de desempenho da tecnologia após três anos de uso no sistema de saúde. Na sequência, abordou as manifestações clínicas das AME tipos 2 e 3, o impacto da condição na qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença e o manejo clínico da AME, que requer, além de tratamento medicamentoso, terapias de suporte. Com relação à avaliação da eficácia de nusinersena para a AME de início tardio, o Sr. Augusto reconhece a relevância dos ganhos motores, mas contrapõe que a existência de diversas ferramentas para mensurar essa evolução (mais de 14) acaba imputando incertezas adicionais sobre a magnitude dos efeitos terapêuticos mensurados nos estudos. Em seguida, o Sr. Augusto resalta a relevância do estudo do Sr. Zanotelli para elucidar o benefício clínico de nusinersena para a AME tipo 2, o que não é tão claro para pacientes com AME tipo 3 no mesmo estudo. O metodologista aborda os aspectos econômicos e internacionais relacionados à incorporação do nusinersena; bem como a importância de realização de um estudo observacional prospectivo nacional, que possa elucidar eventuais lacunas que ainda existam sobre o tratamento com nusinersena. Finaliza sua participação incentivando a possibilidade de cooperação técnico-científica entre o Ministério da Saúde e as universidades, a fim de fomentar a pesquisa e o desenvolvimento de novas tecnologias.
REPRESENTAÇÃO DE GESTOR DO SUS	
Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (SES/SP)	A Sra. Carmela Grindler, coordenadora Estadual do Projeto de Implantação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara, também representando a SES/SP, iniciou dizendo trazer para a audiência o olhar da gestão, de uma grande secretaria de estado. Afirmou que, dos 467 pacientes credenciados pela ouvidoria, 211 são do estado de São Paulo, dentre os quais 95% estão dentro dos centros especializados de referência para AME. Associa isso a um aumento na judicialização no estado de São Paulo. Alegou que um ano após a publicação da portaria, que antes era vista como uma possibilidade do país de atuar em novos modelos, vem gerando ansiedade e medo nos pacientes. Relatou que existem trabalhos que mostram a diminuição de internação e tempo de permanência hospitalar, além do uso e tempo de permanência em leitos de UTI. Reforça que esses achados fornecem grandes incentivos para desenvolver programas de assistência à pessoa com deficiência - fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, nutrição, dentre outros. Para finalizar, afirmou que a comunidade AME acredita nesse tratamento, por ser uma doença de velocidade rápida e devastadora. Que existe condição sim de fazer acompanhamento periódico dos pacientes, de modo a produzir as informações que são pertinentes e dentro da realidade do Brasil.

Instituição	Contribuições ou Questionamentos
REPRESENTAÇÃO DE PESQUISADORES	
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)	A Sra. Alexandra Prufer Araújo, professora da UFRJ, inicia sua apresentação com o dado de que, atualmente, existem 77 projetos de pesquisa sobre a AME registrados na Plataforma Brasil, o que tem aumentado a compreensão da doença no país e a formação de profissionais especializados no tratamento dessa condição. Reforça que as intervenções não medicamentosas não conseguem interromper a progressão da doença, ao passo que o tratamento com nusinersena é capaz de estabilizar a evolução da AME. Aborda a importância da independência funcional para os indivíduos portadores da doença, seus familiares e para a sociedade. Por fim, pontua que a AME é uma doença única, e que seu tratamento deve contar com todo o arsenal terapêutico, medicamentoso ou não, disponível no SUS.
Universidade de São Paulo (USP)	O Sr. Rodrigo Mendonça, neurologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e um dos pesquisadores envolvidos no estudo brasileiro sobre o uso de nusinersena em AME 5q tipos 2 e 3, participou da audiência pública relatando sua experiência no tratamento desses pacientes. O estudo em questão, que incluiu 80 pacientes com AME tipos 2 e 3, dos quais 43 foram tratados com nusinersena e 37 receberam apenas o tratamento de suporte. O Sr. Rodrigo relata que o grupo tratado com nusinersena apresentou melhora da função motora (ganho de 1,6 pontos na escala HFMSE), ao passo que os pacientes que não receberam o medicamento apresentaram piora da função motora (redução de 3,9 pontos na escala HFMSE). O médico ressalta, ainda, que os ganhos na escala de avaliação motora não são apenas um resultado técnico, e sim ganho de qualidade de vida, funcionalidade e independência. Adicionalmente, relatou que, durante a pandemia (de 2020 a 2021), os pacientes tiveram os cuidados de suporte e reabilitação comprometidos, e mesmo assim foi observado que o grupo tratado com nusinersena manteve a melhora, enquanto o grupo não tratado manteve a progressão da doença. Por fim, o neurologista relata que no estudo conduzido, a taxa de hospitalização entre os pacientes não tratados foi cinco vezes maior do que a taxa de hospitalização dos pacientes submetidos ao tratamento com nusinersena.
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)	O Sr. Marcondes França, professor do Departamento de Neurologia da UNICAMP, iniciou a fala dizendo trazer uma visão adicional ao tema. Alegou que profissionais que lidam com doenças neuromusculares têm uma limitação terapêutica grande, sendo observadas mudanças importantes nos últimos anos com as novas terapias que surgiram. Disse que hoje já estão claros na literatura o benefício e a segurança do nusinersena, que vai além da AME tipo 1. Também afirmou que, sendo um pesquisador e especialista no tratamento desses pacientes, traz a questão do contingente de pacientes que ficaram nessa demanda reprimida a partir da proposta do estudo. Complementou que tem a oportunidade de ver pacientes em um hospital universitário e em um contexto privado de convênios que cobrem o uso do nusinersena. Relatou a diferença que observa nos dois cenários, citando pacientes que tiveram importantes perdas em decorrência de não ter acesso ao tratamento.

15.3. Evidências científicas enviadas em virtude da audiência pública

Acsadi et al. (2021) – EMBRACE

O estudo conduzido por Acsadi e colaboradores (2021) não foi recuperado nas buscas realizadas no relatório de demanda de incorporação apreciado pela Conitec, por ter data de publicação posterior à realização da revisão complementar da literatura. O Estudo EMBRACE encontra-se disponível no sítio: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27187>. O EMBRACE foi projetado como um estudo de fase 2 de tratamento com nusinersena de bebês sintomáticos e crianças com SMA que não atendiam às características de elegibilidade desses ensaios primários, principalmente quanto ao número de cópias do gene SMN2 e idade mediana da 1ª dose do medicamento 16,7 meses (7,3 a 48,6).

Consiste em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por procedimento simulado, de 14 meses de tratamento intratecal com nusinersena em crianças com AME 5q geneticamente confirmada. Ao todo 21 pacientes foram incluídos, 14 no grupo nusinersena e 7 no grupo controle. Foram incluídos bebês e crianças com AME que foram excluídos dos estudos pivotais ENDEAR e CHERISH: (1) três cópias do gene SMN2 com início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME aos 6 meses de idade ou menos; (2) duas cópias do gene SMN2 com início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME aos 6 meses de idade ou menos, mas maior que 7 meses de idade na triagem; e (3) duas ou três cópias do gene SMN2 e início de sinais e sintomas clínicos consistentes com AME com mais de 6 meses de idade, mas 18 meses de idade ou menos na triagem. Os pacientes foram randomizados, em proporção de 2:1, para receber ou nusinersena ou o procedimento simulado na parte 1 do estudo. Na segunda parte, os pacientes alocados para receber procedimento simulado na parte 1, passaram a receber nusinersena após a demonstração de benefício na função motora pelo estudo ENDEAR.

Na parte 1, 14 pacientes receberam nusinersena e sete receberam o procedimento simulado. Quando foi removido o cegamento e encerrada a parte 1, seis participantes (todos no grupo nusinersena) completaram a avaliação de acompanhamento final do dia 422. Os participantes do grupo de procedimento simulado foram solicitados a retornar o mais rápido possível; as visitas individuais de final do estudo para a parte 1 foram concluídas e o tratamento com nusinersena aberto foi iniciado na parte 2. Um indivíduo com AME de início precoce atribuído ao grupo de procedimento simulado morreu no dia 289. No total, 20 participantes (todos os 14 randomizados para nusinersena e 6 randomizados para o procedimento simulado) foram inscritos na parte 2. A idade mediana da primeira dose, sexo, etnia e número de cópias SMN2 variaram entre os grupos, em consequência do pequeno tamanho da amostra. Todos os participantes não conseguiam ficar de pé ou andar no início do estudo.

O número mediano de doses de nusinersena administradas foi de 10 (intervalo 8-12). Os participantes randomizados para o grupo nusinersena na parte 1 do estudo receberam de 10 a 12 doses no total, e aqueles randomizados para procedimento simulado que concluíram ambas as partes do estudo receberam oito doses. Para o grupo inicialmente randomizado para nusinersena, o tempo total mediano (partes 1 e 2 combinadas) no estudo foi de 995 (IQR 890-1.010) dias. Para aqueles randomizados para o procedimento simulado, o tempo mediano na parte 1 foi de 302 (IQR 230-366) dias, seguido por tratamento com nusinersena na parte 2 por 656 (IQR 653-659) dias.

Quanto à segurança e tolerabilidade, não houve eventos adversos considerados pelos investigadores como relacionados ao tratamento do estudo e nenhuma descontinuação devido a eventos adversos relacionados ao nusinersena. Os eventos adversos (EA) mais comuns foram consistentes com condições associadas à infância em geral e à AME (febre, tosse, pneumonia, infecção do trato respiratório superior). O EA mais comum ocorrendo dentro de 72 horas após a punção lombar foi vômito (29% dos participantes tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 vs 14% dos

participantes na parte 1 que foram tratados com procedimento simulado; e não foi observado em nenhum dos participantes que receberam inicialmente o procedimento sham que receberam nusinersena na parte 2).

Em relação à eficácia, no grupo inicialmente randomizado para nusinersena, 21% dos participantes estavam em ventilação no início do estudo, em comparação com 57% randomizados para procedimento simulado. A média geral de tempo percentual no estudo com suporte ventilatório (incluindo pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas, intubação, traqueostomia e tubo endotraqueal) foi menor nos participantes tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 (11,3%) do que naqueles no grupo de procedimento simulado na parte 1 (29,8%) ou quem iniciou o nusinersena na parte 2 após a atribuição inicial ao grupo controle (28,6%). No entanto, a porcentagem geral de tempo no ventilador no grupo nusinersena também foi menor no início do estudo. Nenhum participante necessitou de traqueostomia. A porcentagem média de tempo com suporte ventilatório foi menor para indivíduos com AME de início tardio (média de 0% para aqueles tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 [n = 5]; 11,1% para procedimento simulado na parte 1 [n = 3] ; 8,5% para nusinersena iniciado na parte 2 [n = 3]) em comparação com AME de início precoce (média de 17,6% para aqueles tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 [n = 9]; 43,8% para procedimento simulado na parte 1 [n = 4]; 48,6% para nusinersena iniciado na parte 2 [n = 3]). Dos participantes originalmente randomizados para o procedimento simulado, 29% foram classificados como respondedores ao HINE-2 na última avaliação disponível na parte 1, e 83% foram classificados como respondedores na última avaliação disponível na parte 2, onde receberam o nusinersena. Dos participantes que receberam nusinersena ao longo do estudo, 93% foram classificados como respondedores (última avaliação disponível). No subgrupo com AME de início precoce, nenhum dos participantes randomizados para procedimento simulado na parte 1, 67% que iniciaram nusinersena na parte 2 e 89% tratados com nusinersena nas partes 1 e 2 foram classificados como respondedores (última avaliação disponível). Entre aqueles com AME de início tardio, 67% participantes tratados com procedimento simulado na parte 1, todos os pacientes que iniciaram o nusinersena na parte 2 e nas partes 1 e 2 foram classificados como respondedores (última avaliação disponível).

Audic et al. (2020)

Um dos documentos anexados, enviados na audiência pública, foi o estudo observacional conduzido por Audic e colaboradores (2020). O estudo foi incluído no dossiê do demandante, mas foi excluído deste relatório por avaliar pacientes com os tipos 1 e 2 juntamente, sem haver estratificação por tipo, apenas por idade. Tal justificativa, de exclusão do estudo, foi apresentada no Quadro 6, na seção “6.2 Avaliação Crítica da demanda”.

Chambers et al. (2020)

Além dos estudos descritos anteriormente, o estudo de Chambers e colaboradores (2020) também foi anexado junto aos documentos da audiência pública como evidência adicional. Trata-se de um estudo transversal que compara a carga da atrofia muscular espinhal sobre aspectos econômicos e de qualidade de vida relacionada à saúde em famílias

cujo algum membro seja portador de AME, antes e depois do uso de nusinersena. Esse estudo, entretanto, não foi incluído no corpo de evidências por não atender aos critérios de elegibilidade definidos durante a condução da revisão sistemática e, por esse motivo, não foi descrito no presente relatório.

Considerações sobre as evidências adicionais enviadas. O estudo EMBRACE constitui-se num estudo de fase 2 de tratamento com nusinersena de bebês sintomáticos e crianças com SMA que não atendiam às características de elegibilidade dos ensaios primários incluídos anteriores, principalmente, quanto ao número de cópias do gene SMN2 e idade mediana da 1ª dose do medicamento (16,7 meses; 7,3 a 48,6). Dos 20 participantes que concluíram o EMBRACE, todos se inscreveram no protocolo SHINE abrangente (NCT02594124), que combina participantes de ensaios clínicos nusinersena anteriores para acompanhamento de longo prazo. Esses resultados foram revisados anteriormente neste relatório. Os resultados do Estudo Embrace focalizam apenas o grupo de pacientes com idades de 7 a 48,6 meses, portanto não apresentando evidências para grupos de faixas etárias superiores.

15.4. Análise de Impacto Orçamentário - proposta comercial do demandante

O demandante apresentou, na oportunidade da audiência pública, uma nova proposta comercial para a incorporação do nusinersena para AME tipos II e III. A proposta prevê uma redução equivalente a 21% frente ao preço de aquisição de nusinersena negociado com o Ministério da Saúde para o ano de 2021 seguindo o PCDT vigente - tipo 1 (preço de R\$ 160.000,00 para a aquisição de 1904 frascos). Esta vincula o desconto sobre o nusinersena a uma aquisição de 2.468 frascos em 2021, resultando no preço médio de R\$ 126.418,00 por frasco. De acordo com o apresentado, o chamado “volume vinculante”, equivalente aos 2.468 frascos, leva em consideração uma estimativa potencial de 771 pacientes com AME 5q tipos 1, 2 e 3, de acordo com o explicitado pelo demandante:

- *“Pacientes de tipo I, de acordo com PCDT vigente (considerando-se 3,2 frascos por paciente por ano);*
- *Pacientes de todos os tipos atualmente tratados pela União, fora do PCDT vigente;*
- *Atendimento inicial gradativo de aproximadamente 75% dos pacientes portadores de AME 5q de Tipo 2 e 3 em 2021, conforme dados reais coletados pelo Serviço de Atendimento deste Ministério (136) e discutidos junto à equipe de coordenação do mesmo.”*

A proposta apresentada se limita apenas ao ano de 2021 e o demandante define uma validade de 30 dias para a formalização do contrato entre as partes. Ademais, condiciona a proposta exclusivamente aos fatores elencados a seguir:

- *“Assume-se que o fornecimento será feito mediante importação direta por este Ministério, usufruindo da imunidade tributária previsto pela Constituição Federal, exonerando-o de todos os tributos incidentes na importação e revenda doméstica, tais quais, mas sem se limitar a Imposto de Importação, Pis/Cofins, IPI e ICMS.*
- *Incorporação ampla para Tipos 2 e 3 de AME 5q, sem restrição de tipo ou idade, conforme bula;*

- *Publicação da incorporação no DOU previamente à assinatura do contrato;*
- *Aquisição de todo o volume do contrato dentro de 2021;*
- *Cronograma de entrega até 31/12/2021, incluindo frascos gratuitos; frascos gratuitos fornecidos apenas após a entrega da totalidade dos frascos pagos.”*

Diante das informações apresentadas no documento, as condições parecem não ser usuais ou típicas para a realização de estudos de estimativas para incorporação de tecnologias do SUS. Além disso, a duração da proposta, exclusiva para o ano 2021 e limitada ao volume vinculante definido, inviabiliza a análise do impacto orçamentário, conforme as Diretrizes para Estudos de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde. Segundo a proposta do demandante, o custo decorrente da incorporação de nusinersena no ano de 2021 equivaleria a cerca de R\$ 312 milhões. Entretanto, não é possível extrapolar para os anos subsequentes o impacto financeiro da incorporação, tampouco o volume de frascos necessários para atender à população elegível ao tratamento (Quadro 24) uma vez que os dados pertinentes de estimativas de consumo e valores por frasco não foram informados.

Quadro 24. Estimativa de custo anual de aquisição de nusinersena.

	2021	2022	2023	2024	2025
Frascos	2.468	não é possível estimar			
Custo	R\$ 311.999.624,00				

Outro aspecto que merece destaque é o condicionamento da proposta à incorporação ampla do nusinersena para a AME tipo 2 e tipo 3, sem restrição de tipo ou idade, conforme a bula do medicamento. As evidências científicas disponíveis na literatura, entretanto, demonstram maior benefício de nusinersena em subgrupos específicos de pacientes - conforme apresentado em detalhes na seção de evidências do presente relatório. Corroborando tais achados, observa-se que as agências canadense (CADTH) e australiana (PBAC) restringiram o uso de nusinersena para pacientes até 12 e 18 anos de idade, respectivamente. O CADTH ainda exclui de sua recomendação pacientes que requerem ventilação permanente invasiva. A agência escocesa (SMC) recomendou o uso de nusinersena por um período de três anos, até que novas evidências sejam geradas, visando a redução das incertezas acerca dos benefícios do tratamento.

No mais, atender à condição de incorporação ampla de nusinersena, conforme a bula, implicaria em alterações substantivas no PCDT vigente para a AME 5q tipo 1. Tanto a incorporação do medicamento, quanto a elaboração do PCDT foram pautadas sobre as melhores evidências científicas disponíveis e, portanto, os subgrupos definidos como população elegível foram baseados na literatura científica e validados por um comitê de especialistas.

Por fim, outra condição definida na proposta refere-se à modalidade de compra do nusinersena, prevista pelo demandante como importação direta pelo Ministério da Saúde, a fim de se aproveitar da isenção tributária prevista pela

Constituição Federal. De acordo com a proposta, tal modalidade incorre em exoneração de todos os tributos incidentes na importação e revenda doméstica, tais quais, mas sem se limitar a Imposto de Importação, Pis/Cofins, IPI e ICMS.

Ademais, a proposta tem validade de apenas 30 dias a partir da data de submissão, expirando, portanto, em 12 de abril de 2021. Todavia, até o momento ainda não houve decisão sobre a incorporação de nusinersena para a AME tipos 2 e 3, o que sugere a inviabilização da formalização do contrato dentro do prazo estipulado e especialmente quanto a eventuais restrições na população elegível. Também não fica claro na proposta qual seria o preço praticado por frasco, caso o volume vinculante definido seja extrapolado. É uma proposta exclusiva para o ano 2021 e limitada ao volume vinculante definido, o que inviabiliza a estimativas de impacto orçamentário para além do volume descrito pela própria empresa.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL APÓS A AUDIÊNCIA PÚBLICA

Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 26, DE 1º DE JUNHO DE 2021

Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.135201/2020-18, 0020829655.

O SECRETÁRIO 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 o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 2º Não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria de que trata o caput deste 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 essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Feb;51(2):157–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24497>
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–15.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–65.
4. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–51.
5. Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet* [Internet]. 2002 Apr 4;30(4):377–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng854z>
6. Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* [Internet]. 2003 Aug 29;34(4):460–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng1207>
7. Monani UR. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 Jul 1;8(7):1177–83. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/8.7.1177>
8. Lorson CL. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Jan 22;9(2):259–65. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.2.259>
9. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, Kwon DY, Sumner CJ, Fischbeck KH. Regulation of SMN Protein Stability. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2009 Mar 1;29(5):1107–15. Available from: <https://mcb.asm.org/content/29/5/1107>
10. Monani UR. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn*^{-/-} mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Feb 12;9(3):333–9. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.3.333>
11. 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(4):364–7.
12. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2009 Mar 14;56(1). Available from: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2521>
13. Burghes AHM. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet*. 1997;61(1):9–15.
14. Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(4):265–72.
15. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* [Internet]. 2011 Jul 13;13(7):686–94. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1097/GIM.0b013e318220d523>
16. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol* [Internet]. 1992;239(1):26–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00839207>
17. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* [Internet]. 2009 May;123(Supplement 4):S245–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2008-2952K>
18. Zerres K. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 May 1;52(5):518. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1995.00540290108025>
19. 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* [Internet]. 2017 Dec 4;12(1):124. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8>
20. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):946–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305673>

21. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):1027–49. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305788>
22. Moosa A, Dubowitz V. Spinal muscular atrophy in childhood: Two clues to clinical diagnosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1973 May 1;48(5):386–8. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.48.5.386>
23. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 1999;3(2):49–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700538>
24. Piepers S, Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* [Internet]. 2008 Sep 30;255(9):1400–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-008-0929-0>
25. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 Dec;19(12):805–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006233>
26. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2010 Mar;20(3):155–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006981>
27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report [Internet]. 2018. p. 83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf_NBK533989.pdf
28. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* [Internet]. 1999 Aug;135(2):153–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347699700168>
29. Onis M. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr* [Internet]. 2007 Jan 2;95:86–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>
30. O’Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2007 Oct;17(9–10):693–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896607001861>
31. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2003 Jul;7(4):155–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379803000606>
32. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis R De, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2011 Jun;21(6):406–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089661100040X>
33. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Jun 6;55(6):869–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.25430>
34. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the Motor Function Measure in Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013 Aug;94(8):1555–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999313000981>
35. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* [Internet]. 2010 Mar 9;74(10):833–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181d3e308>
36. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016 Nov;54(5):836–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.25120>
37. Shirley Ryan AbilityLab. 10 Meter Walk Test [Internet]. 2014. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/10-meter-walk-test>

38. Medical Research Council. MRC Muscle Scale [Internet]. Available from: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-muscle-scale/>
39. Elsheikh B, Prior T, Zhang X, Miller R, Kolb SJ, Moore D, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2009 Oct;40(4):652–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.21350>
40. Kleinman, L., Zodet, M., Hakim Z et al. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 9. 2000;499–508.
41. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2004 Dec 6;12(12):1015–23. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201288>
42. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2000 Jan;10(1):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896699000553>
43. Tangsrud S-E, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in Southern Norway: Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet* [Internet]. 2008 Jun 28;34(3):145–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.1988.tb02854.x>
44. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet* [Internet]. 1978 Dec 1;15(6):409–13. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.15.6.409>
45. Spiegler AWJ, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Kłopocka A. Population data on acute infantile and chronic childhood spinal muscular atrophy in Warsaw. *Hum Genet* [Internet]. 1990 Jul;85(2):211–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00193198>
46. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* [Internet]. 2009 Nov;132(11):3175–86. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awp236>
47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 15, de 22 de Outubro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. 2019;29. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf
48. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA™ nusinersena [Internet]. Available from: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Profissional_de_saude.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissional_de_saude.pdf)
49. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs* [Internet]. 2019 Sep 16;33(9):919–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-019-00656-w>
50. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
51. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492–506.
52. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2019;60(4):409–14.
53. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 12;15(1):148. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01414-8>
54. Veerapandiyam A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve*. 2020;61(2):222–6.
55. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;(xxxx):1–6.
56. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* [Internet].

- 2020;19(4):317–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5)
57. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453–65.
58. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Schlag M, Ose C, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68051-w>
59. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09847-8>
60. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–68.
61. Claudia A. Chiriboga, Basil T. Darras, Michelle A. Farrar, Eugenio Mercuri, Janbernd Kirschner, Nancy L. Kuntz, Gyula Acsadi, Mar Tulinius, Jacqueline Montes, Giulia Gambino, Richard Foster, Ishir Bhan, Janice Wong, Boris Kandinov WF. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1661
62. John W. Day, Kathryn J. Swoboda, Basil T. Darras, Claudia A. Chiriboga, Susan T. Iannaccone, Darryl C. De Vivo, Nicholas Deconinck, Richard S. Finkel, Mar Tulinius, Kayoko Saito, Jacqueline Montes, Peng Sun, Ishir Bhan, Boris Kandinov, Janice Wong WF. Longer-term Experience with Nusinersen in Teenagers and Young Adults with Spinal Muscular Atrophy: Results from the CS2/CS12 and SHINE Studies (1132). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1132.abstract
63. Nicole B. Johnson, Angela D. Paradis, Sarah Naoshy, Janice Wong, Jacqueline Montes DCK. Evaluation of Nusinersen on Impact of Caregiver Experience and HRQOL in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results from the Phase 3 CHERISH Trial (1429). 2020; Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1429
64. Montes J, Krasinski D, Foster R, Gambino G, Paradis A, Garafalo S, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord [Internet].* 2020 Oct;30:S125. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089662030465X>
65. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis [Internet].* 2020 Oct 13;1–8. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JND-200551>
66. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol [Internet].* 2020 Sep 15; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10223-9>
67. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
68. Moshe-lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. 2020;
69. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
70. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology [Internet].* 2019 Sep 24;93(13):e1241–7. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000008166>
71. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2014. p. 134. Available from: http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
72. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci [Internet].* 1997 Feb;146(1):67–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X96002845>
73. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 [Internet]. 2019. Available from: <https://censo2020.ibge.gov.br/2012-agencia-de>

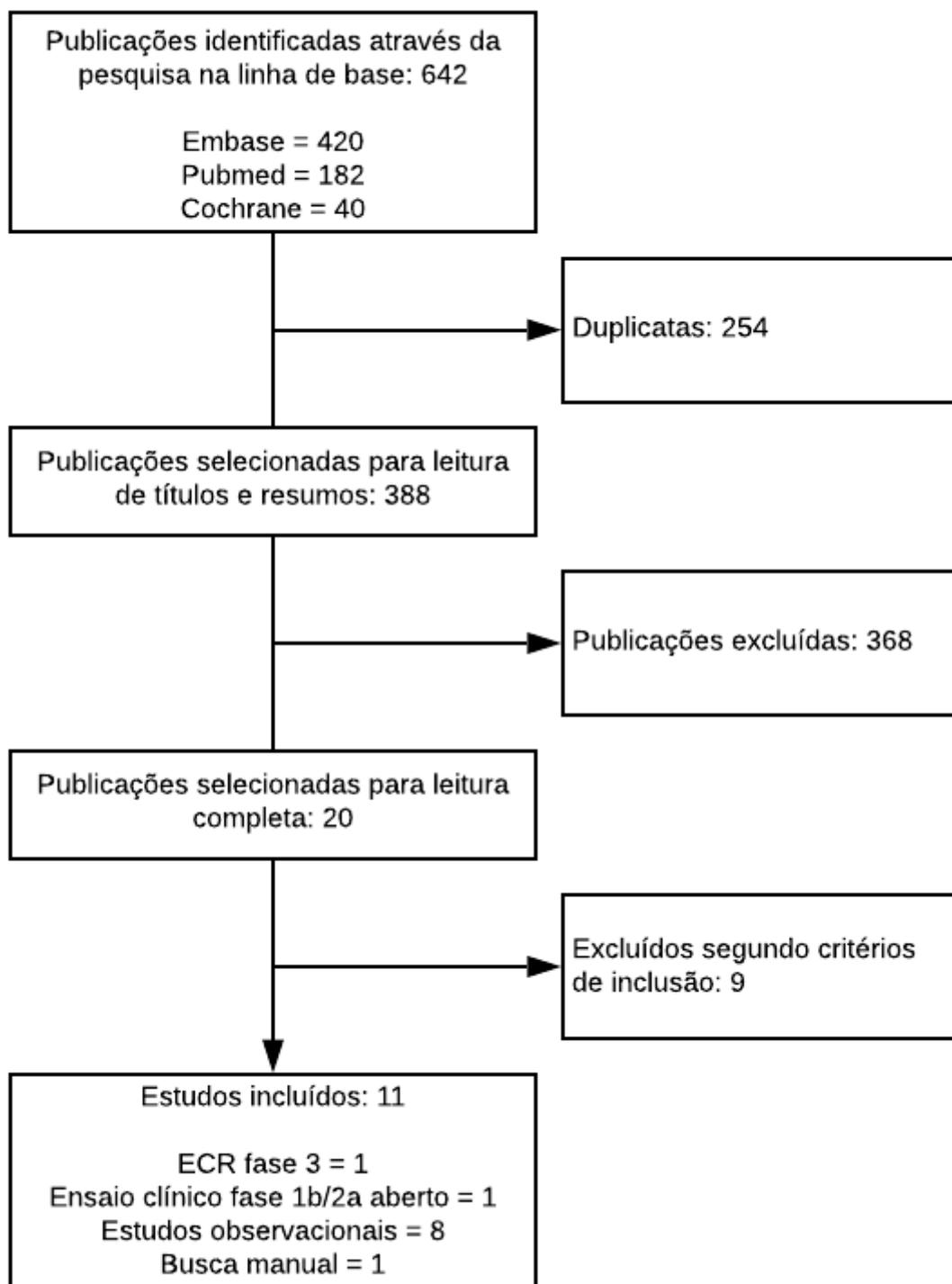
- noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html
74. Chung BHY. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Nov 1;114(5):e548–53. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-0668>
 75. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* [Internet]. 2014 Jan 27;261(1):152–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-7154-1>
 76. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/documents/final-appraisal-determination-document-2>
 77. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 18;12(1):141. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0695-0>
 78. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy - Technology appraisal guidance [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/nusinersen-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82607209989829>
 79. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2019 Jun 4;37(6):845–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00769-6>
 80. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010 May 7;152A(7):1608–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.33474>
 81. Saúde BM da. Relatório de recomendação Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf
 82. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(7):1608–16.
 83. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Nusinersen [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
 84. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nusinersen (Spinraza) [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
 85. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). NUSINERSEN [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/nusinersen-psd-july-2019.pdf>
 86. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1).

APÊNDICES

Apêndice A - Nova estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	(("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbosspinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbosspinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word]))) AND ((("nusinersen"[Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))	27
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal #4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	40
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (((('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
Total		524

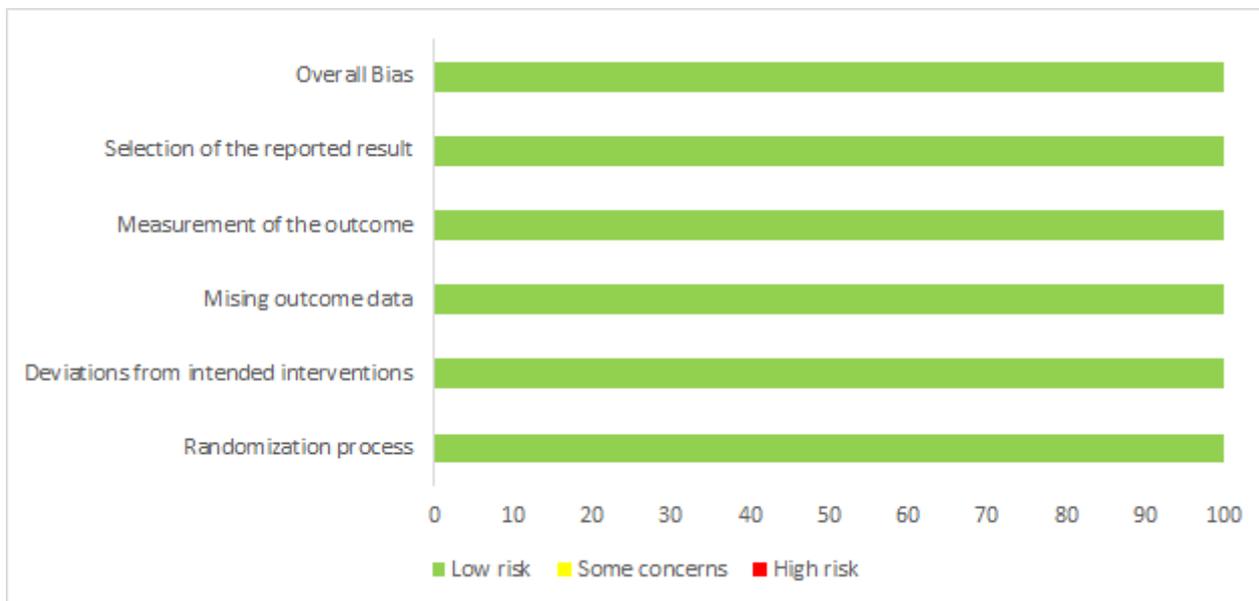
Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.



Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Newcastle-Ottawa	Yeo et al, 2020	Walter et al. 2019	Maggi et al. 2020	Moshe-Lilie et al. 2020	Osmanovic et al. 2020	Szabó et al. 2020	Veerapandyan et al. 2020	Hagenacker et al. 2020	Darras et al. 2019	Mendonça et al. 2020
Seleção										
Representatividade da coorte exposta	-	-	*	-	-	*	-	*	-	*
Seleção da coorte não-exposta	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Determinação da exposição	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade										
Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Desfecho										
Avaliação do desfecho	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*	*	-	-	*	-	*	*
Qualidade da evidência	Baixa	Baixa	Baixa	Alta	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Alta

Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado





ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante

PUBMED

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 289 títulos

LILACS

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultado: 4 títulos

CRD

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 3 títulos

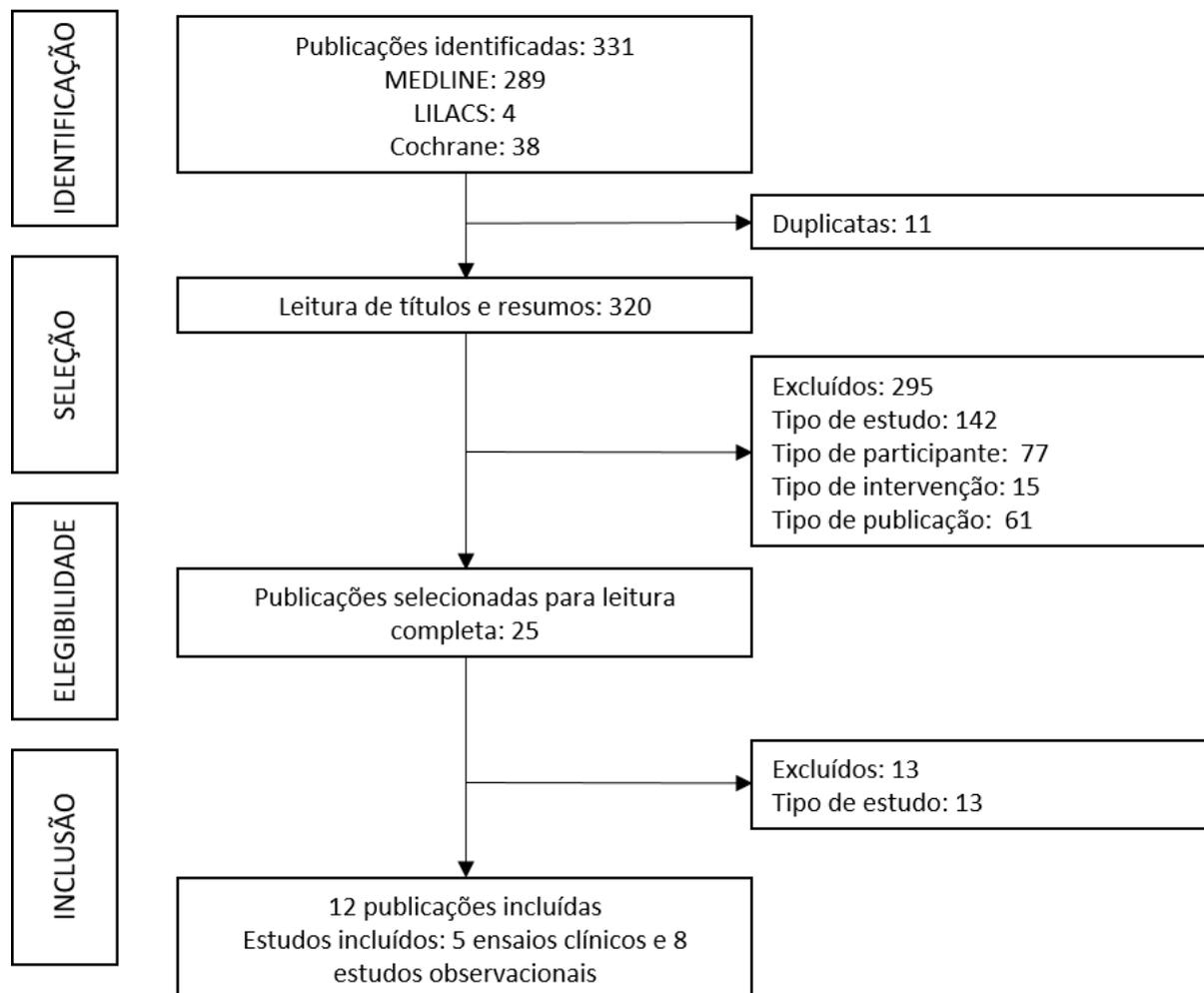
COCHRANE LIBRARY

- ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 38 títulos

Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.



Anexo C – Programação da audiência pública.
PROGRAMAÇÃO

14h00	ABERTURA - Hélio Angotti Neto - Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)
14h10	CONTEXTUALIZAÇÃO - Vania Cristina Canuto Santos - Presidência da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)
14h20	Apresentação das representações das Indústrias Farmacêuticas
14h25 - 14h35	Tatiana Castello Branco - Diretora Médica da Biogen Brasil
14h40 - 14h50	Lenio Alvarenga - Diretor de Acesso e Médico da Roche Farma Brasil Ana Carolina de Almeida - Gerente de Ciência Humanizada da Roche Farma Brasil
14h55 - 15h05	Omar Akl - Diretor executivo da Unidade de Negócios de Terapia Gênica da Novartis
15h10	Abertura para fala dos oradores
15h15	Representação de paciente Aline Giuliani - Mãe da Iris (paciente AME tipo II), presidente do Instituto Viva Iris e membro do Universo Coletivo AME
15h20	Representação de profissional de saúde Edmar Zanoteli - Professor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP)
15h25	Representação de metodologista Augusto Guerra – Coordenador do Centro Colaborador do SUS – Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde (CCATES/UFMG)
15h30	Representação de gestor do SUS Carmela Grindler - Coordenadora Estadual do Projeto de Implantação da Política Nacional de Atenção Integral à Pessoa com Doença Rara, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES/SP)



15h35	Representação de paciente Laissa Polyanna Guerreira da Silva Vasconcellos Teixeira - Ativista mirim e embaixadora da Associação de Amigos da Atrofia Muscular Espinhal (AAME)
15h40	Representação de profissional de saúde Luana Souto Barros - Fisioterapeuta, PhD, membro do Comitê Científico da AAME
15h45	Representação de pesquisador Alexandra Prufer Araújo - Professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
15h50	Representação de associação de pacientes Fátima Braga - Presidente da Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal (ABRAME)
15h55	Representação de paciente Renally Vidal da Silva - Paciente com AME tipo II
16h00	Representação de profissional de saúde Vanessa Romanelli - Pós-doutora no Centro de Pesquisas sobre Genoma Humano e células-tronco da USP
16h05	Representação de pesquisador Rodrigo Mendonça - Neurologista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
16h10	Representação de paciente Suhellen Silva - Diretora da Associação dos Familiares e Amigos dos Portadores de Doenças Neuromusculares (DONEM)
16h15	Representação de profissional de saúde Vanessa Van Der Linden – Neuropediatra na USP
16h20	Representação de pesquisador Marcondes França - Professor do Departamento de Neurologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
16h25 – 17h00	Reservado para parlamentares que queiram se pronunciar
17h05	ENCERRAMENTO - Hélio Angotti Neto - Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS)

