

14 de dezembro de 2020

À Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde,

Por meio deste documento, a Biogen apresenta sua contribuição à Consulta Pública nº 63 de 2020, sobre a incorporação de nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 2 e 3.

A Biogen discorda totalmente da recomendação preliminar da CONITEC de não incorporação de nusinersena (1) para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 2 e 3. Neste documento, trataremos dos seguintes temas:

- A AME é uma **doença progressiva em que não se esperam ganhos ou estabilização da função motora dos pacientes na história natural da doença** (2,3). Dessa forma, ganhos, mesmo que de menor magnitude, ou mesmo estabilização, devem ser considerados benefícios clínicos. Pacientes não tratados em estudos controlados tiveram significativo declínio na função motora (4,5) (**Seção 1**);
- De acordo com pesquisa com 882 pacientes e cuidadores de pacientes de diversas idades com AME tipos 2 e 3, **a estabilização do estado de saúde representa um grande benefício** (6) (**Seção 1**).
- As **evidências de eficácia e efetividade de nusinersena englobam perfis diversos de pacientes**, em termos de idade, tipo, ou função motora, e incluem **estudos com diferentes desenhos**, abertos e controlados. **Mais de 500 pacientes** com AME 5q tipos 2 e 3 tiveram o resultado de seu tratamento relatado por meio de mais de dez estudos controlados ou de mundo real (4,7–16) (**Seção 2**);
- O estudo SHINE, extensão de longo prazo dos estudos CHERISH e CS2/CS12, acompanhou pacientes com AME por períodos superiores a três anos (17). Seus resultados de longo prazo e qualidade de vida **não** foram considerados pela CONITEC quando da elaboração do relatório preliminar (1) (**Seção 3**);

Adicionalmente, nota-se que os membros da CONITEC têm insegurança acerca do perfil de pacientes que mais se beneficiaria do tratamento com nusinersena. Por isso, na **seção 2**, também traremos os resultados de eficácia e efetividade de nusinersena não divididos por estudo, mas por perfil de paciente e características de linha de base. **O intuito desta seção é demonstrar que todos os perfis de paciente**

podem se beneficiar com o uso do medicamento, mesmo que o benefício se apresente em magnitudes diferentes.

Por fim (**seções 4 a 8**), traremos comentários sobre outros pontos levantados durante a reunião plenária da CONITEC (18) e no relatório de recomendação (1), que não devem ser desprezados, tais como limitações da análise de custo-efetividade e críticas à análise de impacto orçamentário.

Cordialmente,

Biogen

1. História natural da doença: característica progressiva da AME 5q

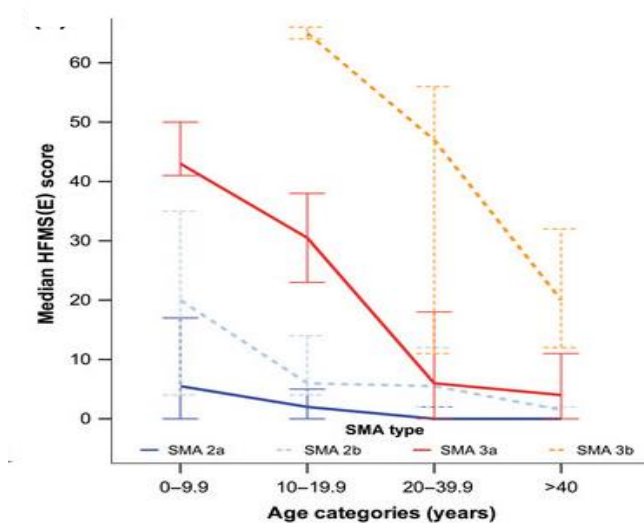
A respeito da história natural da doença, algumas afirmações no relatório de recomendação da CONITEC merecem atenção e serão debatidas nesta seção:

- “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), a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.”

A AME 5q apresenta sempre evolução progressiva, independentemente do fenótipo ou da idade do paciente (2,3,19–21). **Se não tratada, pode levar a uma série de perdas graduais e cumulativas, irreversíveis, da função motora que os pacientes só reconheceriam anos mais tarde** (2,22). A Figura 1, por Wadman e col. (2), ilustra o declínio da escala *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) com o passar dos anos em pacientes com AME de início tardio, desde os que mais se aproximam do tipo 1 da doença (tipo 2a) até aqueles com a doença de início mais tardio (tipo 3b). A partir deste estudo transversal, concluiu-se que pacientes com AME de início tardio têm perda média de 0,5 ponto na escala HFMSE por ano e perdem a capacidade de sentar-se sem apoio em idades que variam de 8,7 a 19 anos de idade. Pacientes com AME 5q de tipos 2b e 3a tiveram perda da capacidade de andar com auxílio em idades médias de 5,5 e 15 anos, respectivamente. Farrar e cols. (2013) observaram que 79% dos pacientes sem tratamento com AME Tipo 3a, que apresentaram início de sintomas aos 18 meses ($\pm 5,4$ meses) de vida eram não deambulantes por volta dos 27,5 anos ($\pm 10,9$ anos)(23)

Além do declínio na escala HFMSE, houve também perda progressiva de força muscular tanto nos membros inferiores quanto nos membros superiores (2).

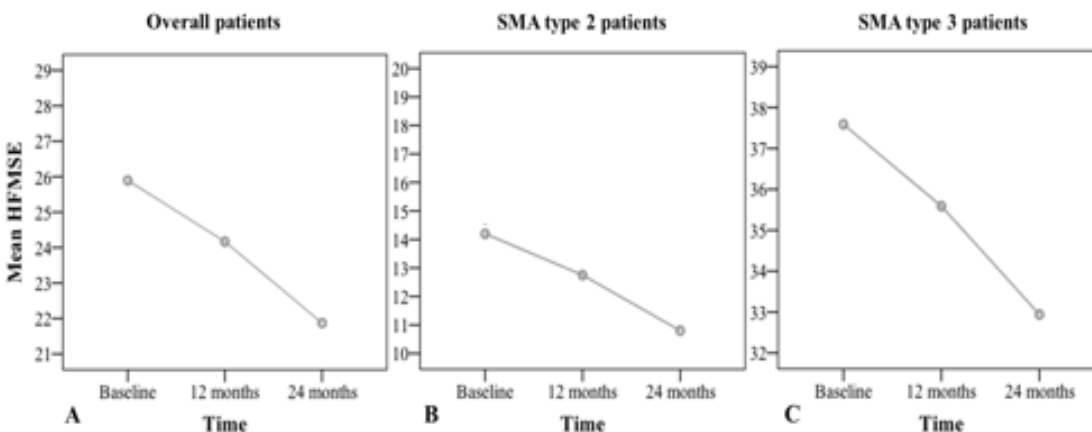
Figura 1. Evolução da escala HMFSE por tipo de AME (2)



De acordo com dois estudos de história natural por Zerres e col. (3,19), a natureza progressiva da doença faz com que pacientes com o tipo 3 percam a capacidade de deambulação ainda durante a juventude. Para este perfil de paciente, a estabilização da função motora pode significar a manutenção da capacidade de andar e a preservação de qualidade de vida.

Além dos estudos de história natural, estudo de pesquisadores brasileiros, conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)(4), comparou a evolução da doença em pacientes que utilizaram nusinersena com a evolução em doentes que não fizeram uso do medicamento. Aqueles não tratados tiveram declínio de 3,93 pontos na escala HFMSE no período de dois anos. Tanto pacientes com AME 5q tipo 2 quanto pacientes com tipo 3 da doença tiveram declínio significativa na função motora.

Figura 2. Perda da função motora de pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 sem tratamento medicamentoso, adaptado de Mendonça e col, 2020 (4)



Por fim, vale ressaltar o estudo de Rouault e col. (6), que coletaram a percepção de 882 pacientes e cuidadores de pacientes com AME de início tardio, por meio de questionário, sobre a potencial estabilização da AME por meio de medicamento. De acordo com 81,3% dos respondedores, a estabilização da doença representaria um importante progresso no manejo da AME. Apenas 3,2% destes pacientes e cuidadores afirmaram que apenas a estabilização não seria um benefício.

O resultado apresentado pelos autores foi consistente em todos os perfis etários (6), confirmando que pacientes, independentemente da idade, buscam interromper a progressão da sua doença e considerariam a disponibilização de um medicamento capaz de estabilizar ou melhorar a sua função motora, um grande avanço. Essa estabilização de função motora significa para os pacientes manter as seguintes habilidades de acordo com suas respostas neste mesmo estudo: alimentar-se sozinho, tomar banho sozinho, usar o teclado, usar o banheiro de forma independente, escrever com uma caneta, deitar-se na cama, transferência da cadeira de rodas para a cama sozinho, vestir-se sozinho e pentear o próprio cabelo.

Este dado reforça as informações trazidas pelos estudos de história natural, em que se demonstra que, dada a natureza progressiva da doença, a estabilização da função motora pode ser considerada benefício terapêutico.

Afirmar que a doença é “lentamente progressiva” significa contrariar as evidências e assumir que a enfermidade tem um caráter benigno, o que não condiz com a realidade. A AME, independentemente da idade de início dos sintomas (ou seja, independentemente do tipo), por meio de diversos estudos de história natural, já se provou ser uma doença progressiva e extremamente debilitante, capaz de gerar impactos significativos na qualidade de vida de indivíduos que convivem com ela.

Adicionalmente, a Comissão, ao avaliar uma tecnologia, deveria representar os interesses da sociedade, no entanto, ao dizer que “tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso”, a CONITEC não leva em consideração a opinião dos maiores interessados pelo tratamento: os pacientes, que consideram que a estabilização do estado de saúde representa um grande avanço (6).

2. Evidências de eficácia e efetividade de nusinersena por perfil de pacientes

Nusinersena tem um abrangente programa clínico, que investigou sua eficácia e segurança em ampla gama de perfis de pacientes, além de estudos de mundo real que demonstraram que o medicamento é efetivo mesmo em populações e condições distintas daquelas avaliadas nos estudos clínicos controlados. Apresentaremos, nesta seção, quais estudos avaliaram o medicamento para cada perfil de paciente.

Evidências por tipo de AME 5q

Tabela 1. Estudos de nusinersena por tipo de AME 5q

Estudo	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Tipo 2	Tipo 3
CHERISH (5)	Randomizado, duplo cego, controlado por procedimento simulado, fase III	Nusinersena: 84 Controle: 42	●	
CS2/CS12 (14)	Estudo aberto de fase I/II	28	●	●
Audic, 2020 (15)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	89 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	
Veerapandiyan, 2019 (12)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	11 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●
Szabó, 2020 (11)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	44 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●

Hagenacker, 2020 (16)	Observacional prospectivo sem grupo controle	122 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●
Walter, 2019 (9)	Observacional prospectivo sem grupo controle	19		●
Yeo, 2020 (13)	Observacional prospectivo sem grupo controle	6		●
Maggi, 2020 (7)	Observacional prospectivo sem grupo controle	116	●	●
Mendonça, 2020 (4)	Observacional retrospectivo com grupo controle	Nusinersena: 30 Controle: 37	●	●

Evidências por faixa etária

Tabela 2. Estudos de nusinersena por faixa etária

Estudo	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Até 12 anos	De 12 a 15 anos	De 15 a 18 anos	18 anos ou mais
CHERISH (5)	Randomizado, duplo cego, controlado por procedimento simulado, fase III	Nusinersena: 84 Controle: 42	●			
CS2/CS12 (14)	Estudo aberto de fase I/II	28	●	●		
Audic, 2020 (15)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	89 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●	●	
Veerapandiyan, 2019 (12)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	11 (excluindo pacientes com AME tipo 1)		●	●	●
Szabó, 2020 (11)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	44 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●	●	
Hagenacker, 2020 (16)	Observacional prospectivo sem grupo controle	122 (excluindo pacientes com AME tipo 1)			●	●
Walter, 2019 (9)	Observacional prospectivo sem grupo controle	19				●
Yeo, 2020 (13)	Observacional prospectivo sem grupo controle	6				●
Maggi, 2020 (7)	Observacional prospectivo sem grupo controle	116				●
Mendonça, 2020 (4)	Observacional retrospectivo com grupo controle	Nusinersena: 30 Controle: 37	●	●	●	●

Evidências por capacidade de deambulação

Tabela 3. Estudos de nusinersena por capacidade de deambulação

Estudo	Desenho do estudo	Tamanho da amostra	Não deambulante	Deambulante
CHERISH (5)	Randomizado, duplo cego, controlado por procedimento simulado, fase III	Nusinersena: 84 Controle: 42	●	
CS2/CS12 (14)	Estudo aberto de fase I/II	28	●	●
Audic, 2020 (15)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	89 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	
Veerapandiyan, 2019 (12)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	11 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●
Szabó, 2020 (11)	Observacional retrospectivo sem grupo controle	44 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●
Hagenacker, 2020 (16)	Observacional prospectivo sem grupo controle	122 (excluindo pacientes com AME tipo 1)	●	●
Walter, 2019 (9)	Observacional prospectivo sem grupo controle	19	●	●
Yeo, 2020 (13)	Observacional prospectivo sem grupo controle	6	●	●
Maggi, 2020 (7)	Observacional prospectivo sem grupo controle	116	●	●
Mendonça, 2020 (4)	Observacional retrospectivo com grupo controle	Nusinersena: 30 Controle: 37	●	●

Resultados de eficácia e efetividade em diferentes perfis de pacientes

Tabela 4. Resultados de eficácia e efetividade por característica na linha de base

Característica de linha de base	Estudo	Desenho	Síntese dos resultados	Conclusões
Resultados estratificados por faixa etária				
Entre 2 e 5 anos de idade	Audic, 2020 (15)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 7 pontos na escala MFM ($p < 0,001$) em um ano 	<ul style="list-style-type: none"> No grupo de pacientes de até 5 anos de idade, houve ganho significativo de 7 pontos na escala MFM
Até 12 anos de idade	CHERISH (5)	ECR duplo cego, com controle simulado	<ul style="list-style-type: none"> Ganho de 4,0 pontos na escala HFMSE vs declínio de 1,9 ponto no grupo controle (diferença: 5,9; $p < 0,001$) em 15 meses OR para ganho de 3 pontos ou mais: 6 (IC: 2-15; $p < 0,001$) Ganho de 4,2 pontos na escala RULM vs 0,5 ponto no grupo controle (diferença: 4,7; IC: 2,3-5) 	<ul style="list-style-type: none"> Melhora significativa na função motora em pacientes em uso de nusinersena Mais da metade dos pacientes com melhora de 3 pontos ou mais na escala HFMSE (sendo que, pela história natural, estabilização já seria benefício, conforme relatado na seção 1)
	CHERISH-SHINE (17)	Extensão aberta do estudo controlado CHERISH (5)	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 4,6 pontos na escala HFMSE no dia 1650, para pacientes que utilizaram nusinersena durante fase controlada Ganho médio de 1,7 ponto no dia 930, para pacientes que migraram do grupo controle para nusinersena 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que usaram nusinersena durante todo o período do estudo (desde a fase controlada) tiveram melhora sustentada da função motora por período de quatro anos e meio Pacientes que migraram do grupo controle para o grupo nusinersena tiveram ganho na escala HFMSE apesar de em menor magnitude
Até 15 anos de idade	CS2/CS12 (14)	Estudo de fase Ib/IIa de braço único	<p>AME tipo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 10,8 pontos na escala HFMSE Ganho médio de 4,0 pontos na escala RULM <p>AME tipo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 1,8 ponto na escala HFMSE Ganho médio de 92,0 metros no TC6M 2 de 4 pacientes com AME Tipo 3 que perderam deambulação antes da avaliação basal reconquistaram a capacidade de caminhar 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes tanto com AME tipo 2 quanto tipo 3 tiveram ganho na função motora sustentados até o dia 1150 (tempo superior a três anos)
Até 18 anos de idade	Audic, 2020 (15)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 3 pontos na escala MFM ($p = 0,099$) em um ano Ganho médio de 6 pontos no domínio 3 da escala MFM ($p = 0,04$) em um ano (função motora distal) 	<ul style="list-style-type: none"> Estabilização da função motora geral e ganho motor da função motora distal

	Szabó, 2020 (11)	Estudo observacional de braço único	<p>AME tipo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 7,2 pontos na escala HF MSE em 307 dias <p>AME tipo 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 5,3 pontos na escala HF MSE Aumento de 33,9 metros no TC6M Melhora sustentada até 551 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Tanto pacientes com tipo 2 quanto pacientes com tipo 3 tiveram melhora significativa na função motora, com médias superiores a ganhos de 5 pontos na escala HF MSE. Os benefícios foram sustentados até o dia 551, e mudanças foram não somente significativas do ponto de vista estatístico, mas também do ponto de vista clínico.
>16 anos	Hagenacker, 2020 (16)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Em seis meses, ganho médio de 1,73 ponto na escala HF MSE ($p=0,0221$) Em dez meses, ganho médio de 2,58 ponto na escala HF MSE ($p=0,0143$) Em quatorze meses, ganho médio de 3,12 ponto na escala HF MSE ($p=0,0036$) 	<ul style="list-style-type: none"> Mais de 90% dos pacientes tiveram pelo menos estabilização da doença, sustentada até 14 meses Houve ganho médio estatisticamente significativo na escala HF MSE sustentado até 14 meses de duração do estudo
>18 anos	Maggi, 2020 (7)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> 49% dos pacientes tendo melhor superior a 3 pontos na escala HF MSE em 14 meses <p>AME tipo 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho mediano de 2 pontos na escala RULM <p>AME tipo 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Ganho mediano de 3 pontos na escala HF MSE ($p<0001$) 43% dos pacientes deambulantes com aumento igual ou maior a 30m no TC6M 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com AME tipos 2 e 3 tiveram ganhos em escalas motoras Pacientes não capazes de caminhar tiveram ganhos maiores na escala RULM (provavelmente devido a “efeito teto” nos pacientes capazes de andar) Pacientes capazes de andar tiveram ganho significativo tanto na escala HF MSE quanto no TC6M
	Walter, 2020 (9)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 0,74 ponto na escala RULM em 300 dias Ganho médio de 4,34 pontos na escala HFSME em 300 dias Ganho médio de 8,25 metros no TC6M em 300 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Houve melhora nos resultados dos pacientes com AME tipo 3, algo que nunca seria esperado de acordo com a história natural da doença
	Yeo, 2020 (13)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seis participantes tiveram melhora ou estabilização na função motora, sustentada até 21 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Houve melhora nos resultados dos pacientes com AME tipo 3, algo que nunca seria esperado de acordo com a história natural da doença
Resultados estratificados por tipo de AME				
Tipo 2	CS2/CS12 (14)	Estudo de fase Ib/IIa de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 10,8 pontos na escala HF MSE Ganho médio de 4,0 pontos na escala RULM 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes tiveram ganho na função motora sustentados até o dia 1150 (tempo superior a três anos)
	Szabó, 2020 (11)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 7,2 pontos na escala HF MSE em 307 dias Melhora sustentada até 551 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Tanto pacientes com tipo 2 quanto pacientes com tipo 3 tiveram melhora significativa na função motora, com médias superiores a ganhos de 5 pontos na escala HF MSE. Os benefícios foram sustentados até o dia 551
	Mendonça, 2020 (4)	Estudo observacional com grupo controle	<ul style="list-style-type: none"> Aumento médio de 3,12 pontos aos 12 meses, na escala HF MSE, em comparação com declínio médio de 1,45 pontos no grupo controle 	<ul style="list-style-type: none"> Reforçando os dados de história natural da doença, pacientes sem uso de nusinersena tiveram declínio acentuado da função motora

			<ul style="list-style-type: none"> Em 24 meses houve ganho médio de 4,5 pontos na escala HFMSE em relação à linha de base, em contraste com declínio médio de 3,4 pontos no grupo controle 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes em uso de nusinersena tiveram demonstraram ganho aos 12 e 24 meses de tratamento
Tipo 3	CS2/CS12 (14)	Estudo de fase Ib/IIa de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 1,8 ponto na escala HFMSE Ganho médio de 92,0 metros no TC6M 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes tiveram ganho na função motora sustentados até o dia 1150 (tempo superior a três anos)
	Mendonça, 2020 (4)	Estudo observacional com grupo controle	<ul style="list-style-type: none"> Em média, em 12 meses houve estabilização da escala HFMSE em comparação com declínio de cerca de 2 pontos no grupo controle Em 24 meses houve declínio de cerca de 1 ponto na escala HFMSE, em contraste com declínio de mais de 4 pontos no grupo controle 	<ul style="list-style-type: none"> Reforçando os dados de história natural da doença, pacientes sem uso de nusinersena tiveram declínio acentuado da função motora Pacientes em uso de nusinersena tiveram estabilização ou declínio médio significativamente inferior do que o observado no grupo controle
	Maggi, 2020 (7)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho mediano de 3 pontos na escala HFMSE (p<0001) 43% dos pacientes deambulantes com aumento igual ou maior a 30m no TC6M 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes não capazes de caminhar tiveram ganhos maiores na escala RULM (provavelmente devido a “efeito teto” nos pacientes capazes de andar) Pacientes capazes de andar tiveram ganho significativo tanto na escala HFMSE quanto no TC6M
	Walter, 2020 (9)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 0,74 ponto na escala RULM em 300 dias Ganho médio de 4,34 pontos na escala HFSME em 300 dias Ganho médio de 8,25 metros no TC6M em 300 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Houve melhora nos resultados dos pacientes com AME tipo 3, algo que nunca seria esperado de acordo com a história natural da doença
	Yeo, 2020 (13)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Todos os seis participantes tiveram melhora ou estabilização na função motora, sustentada até 21 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Houve melhora nos resultados dos pacientes com AME tipo 3, algo que nunca seria esperado de acordo com a história natural da doença
	Szabó, 2020 (11)	Estudo observacional de braço único	<ul style="list-style-type: none"> Ganho médio de 5,3 pontos na escala HFMSE Aumento de 33,9 metros no TC6M Melhora sustentada até 551 dias 	<ul style="list-style-type: none"> Tanto pacientes com tipo 2 quanto pacientes com tipo 3 tiveram melhora significativa na função motora, com médias superiores a ganhos de 5 pontos na escala HFMSE. Os benefícios foram sustentados até o dia 551

Conclusões

A partir das tabelas apresentadas e resultados dos estudos apresentados nesta seção, nota-se que nusinersena foi avaliado em mais de 10 estudos clínicos e de mundo real, que contaram com a participação de mais de 500 pacientes, de diferentes perfis e características de linha de base. **Os resultados entre estudos são claramente consistentes e demonstram benefícios do medicamento no manejo da AME de tipos 2 e 3, não apenas com estabilização do estado clínico, mas com ganhos em escalas motoras.** O seguinte trecho do relatório de recomendação da CONITEC (1) chama a atenção:

“Os membros discutiram sobre a possível influência de outras intervenções (por exemplo, cuidados fisioterapêuticos e OPME) no desfecho dos pacientes, comparado ao que seria oferecido pelo medicamento nusinersena e a importância da administração precoce para a obtenção dos desfechos esperados. Alguns membros do plenário apontaram também que o benefício dessa tecnologia isolada, apesar de existente, não é capaz de modificar o curso da doença”.

Afirmar que existe incerteza acerca dos efeitos do medicamento e acreditar que o efeito possa ser gerado pelas intervenções não medicamentosas é ignorar o amplo leque de estudos de mundo real pelos quais sua efetividade foi testada, é crer que todos os grupos de pacientes estudados tiveram benefício gerado exclusivamente pelas terapias de suporte, não medicamentosas, ao contrário do que demonstram os estudos de história natural (4–8).

É inegável que as terapias de suporte têm sua função no tratamento da AME, mas apesar delas, esta segue sendo uma doença progressiva que, sem tratamento medicamentoso que modifique seu curso, não apresenta prognóstico favorável ou perspectivas de ganho de função motora (18,20). É descabida a hipótese de que mesmo em estudos controlados, incluindo aquele realizado por pesquisadores brasileiros (4), as diferenças entre os grupos controle e intervenção se devem unicamente às diferenças de cuidado não medicamentoso, mesmo após pareamento dos grupos por meio de metodologia estatística robusta. Durante a reunião do plenário da CONITEC, também se discutiu a incerteza sobre qual perfil de paciente mais se beneficiaria com o tratamento de nusinersena (18). Os estudos apresentados na Tabela 4 demonstram que todos os perfis de paciente têm benefícios com o tratamento, no entanto, como esperado, em diferentes magnitudes. Estudos demonstram que existe correlação positiva entre função motora na linha de base e ganho de função motora em diferentes períodos (16) e correlação negativa entre idade de início do tratamento e ganho de função motora (11). A partir desses dados, fica claro que a população mais jovem, e conseqüentemente com menos tempo de doença e provável menor comprometimento da função motora, é aquela que mais responde ao tratamento com nusinersena (24).

3. Tabela 4 Evidências de longo prazo e qualidade de vida

O CCATES, em sua apresentação à plenária da CONITEC (1,18), **ignorou** os dados da extensão de longo prazo do estudo CHERISH, bem como os dados de qualidade de vida mensurados neste estudo. A seguir, apresentaremos evidências para abordar os temas de longo prazo e qualidade de vida.

Extensão aberta do estudo CHERISH - SHINE

O estudo de extensão SHINE incluiu os 126 pacientes oriundos do estudo CHERISH (nusinersena: 84; controle por procedimento simulado: 42), sendo que os pacientes do grupo controle passaram a receber nusinersena nessa extensão (17). Resultados são relatados até o dia 480 da extensão, e as avaliações foram realizadas a cada oito meses. Considerando o período do estudo controlado CHERISH, são demonstrados resultados de até 4,8 anos de tratamento.

Pacientes que receberam nusinersena no CHERISH e continuaram o tratamento no SHINE tiveram aumento clinicamente significativo de 4,6 pontos (DP: 2,2) na pontuação média de HFMSE, enquanto pacientes que iniciaram o tratamento somente no SHINE mostraram aumento de 1,7 pontos em 2,5 anos. Durante o período do CHERISH, em que esses pacientes estavam no grupo não tratado, a pontuação média na escala teve declínio de 0,4 pontos. Em relação a função de membros superiores, pacientes tratados no CHERISH e SHINE aumentaram 6,4 pontos na escala RULM em 4,5 anos de tratamento, enquanto pacientes tratados somente no SHINE aumentaram 3,4 pontos em 2,5 anos.

Qualidade de vida em CHERISH e CHERISH-SHINE

Johnson et al. (25) e Montes et al. (26) avaliaram o impacto de nusinersena na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores do estudo CHERISH e de sua extensão aberta de longo prazo (SHINE), respectivamente. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário PedsQL, respondido pelos pais das crianças e o impacto na rotina dos cuidadores foi avaliado utilizando-se a escala ACEND.

Resultados de ACEND no CHERISH mostraram que o nusinersena foi associado à redução significativa de impactos físicos de transferência e mobilidade no mês 15 ($p=0,0006$ e $0,0037$ na comparação entre grupo tratado e controle para transferência e mobilidade, respectivamente), indicando menor carga na rotina do cuidador. Foi observada também redução sem significância estatística no impacto do domínio alimentação/cuidados pessoais/vestir e redução significativamente estatística no domínio sentar/brincar ($p=0,0572$ e $p=0,0474$). Não foram encontradas diferenças nos outros domínios. No mesmo estudo, avaliação pela escala PedsQL indicou menor declínio na qualidade de vida em crianças tratadas com nusinersena, em comparação com o controle (25).

Quando considerados dados também da extensão SHINE, foi demonstrado que cuidadores de pacientes que iniciaram o tratamento mais jovens mostraram maiores benefícios dos domínios de

impactos físicos por ACEND. Além disso, o tratamento foi associado a estabilização de medidas de qualidade de vida reportada por cuidadores, em diferentes grupos etários (26).

4. Segurança de nusinersena

Durante a reunião da CONITEC, foram mencionadas incertezas em relação à segurança de nusinersena em longo prazo (18).

É importante ressaltar que tanto os estudos clínicos quanto os estudos de mundo real publicados até o momento corroboram o bom perfil de segurança de nusinersena, com os principais eventos adversos relatados não sendo relacionados ao medicamento (5,7,9,14,16,17).

Além disso, mais de 10.000 pacientes com AME 5q já foram tratados com nusinersena em todo o mundo, com mais de 6 anos de seguimento até o momento (27).

5. Avaliação econômica

A CONITEC pontua, em seu relatório, diversas limitações da análise de custo-efetividade submetida pela Biogen, como o horizonte temporal utilizado, a extrapolação de dados para períodos além dos relatados em estudos clínicos e a análise consolidada de custo-utilidade para AME 5q de início tardio, sem a separação entre os tipos II e III (1).

Além dos pontos trazidos pelo relatório, a apresentação do CCATEs durante a plenária virtual da CONITEC também questionou outros pontos do modelo submetido pela Biogen, como a utilização de distribuições diferentes das coortes entre os estados de saúde na linha de base de cada braço do estudo (18).

A Biogen reconhece que o modelo possui limitações metodológicas, justificadas pela indisponibilidade de alguns dados de entrada necessários para a modelagem econômica. No entanto, alguns pontos trazidos no relatório e na plenária virtual não representam inconsistências reais e significativas do modelo, e serão explicados nesta seção.

Em relação ao horizonte temporal, as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica em Saúde do Ministério da Saúde, publicadas em 2014, determinam que, para doenças crônicas, deve-se considerar horizonte de tempo equivalente ao tempo de vida da população (28). Portanto, ainda que sem dados de mais longo prazo disponíveis nos estudos clínicos, utilizou-se o horizonte temporal recomendado por tais diretrizes.

Além disso, o desconto anual de 5% aplicado sobre desfechos e custos reduz o impacto das incertezas geradas por uma análise de mais longo prazo. As taxas de desconto também minimizam as incertezas relacionadas à ausência de evidências de mais longo prazo, como pontuado pelo relatório da CONITEC (28).

Sobre a não separação entre tipos II e III para AME de início tardio, esta limitação do modelo decorre da indisponibilidade de dados de entrada dos modelos que dependeriam de um número maior de premissas, o que acrescentaria incertezas adicionais ao modelo.

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). Na Figura 3 apresentamos os valores de linha de base para cada um dos braços considerados no modelo.

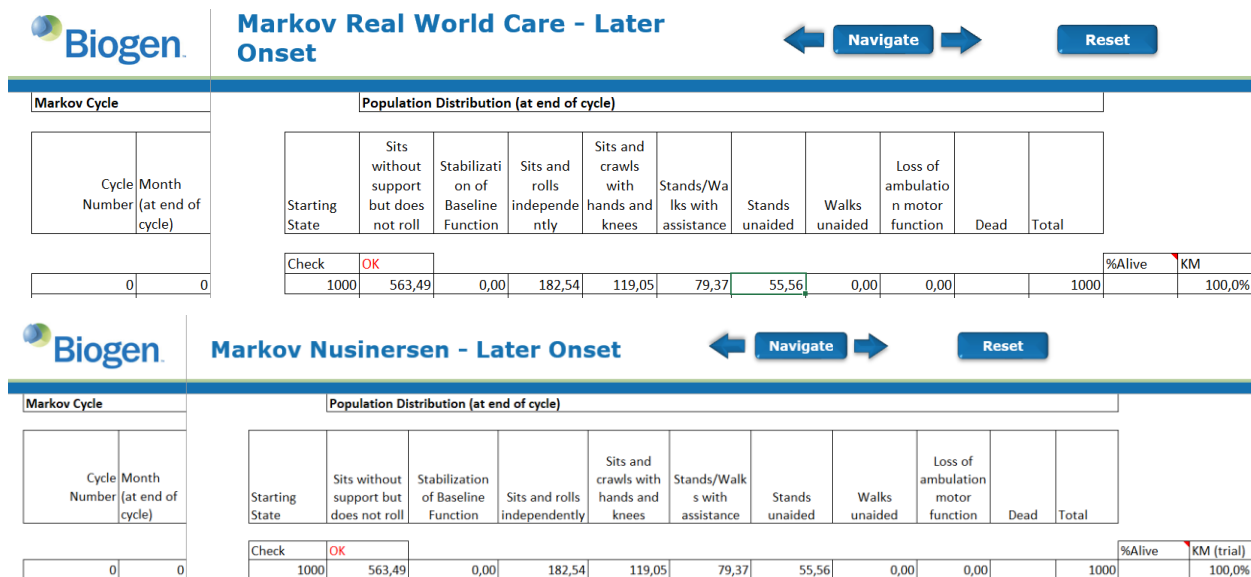


Figura 3. Distribuição da população nos braços tratado (Nusinersena) e controle (Real World Care) no modelo de custo-utilidade.

Apesar das limitações da avaliação de custo-efetividade (também por conta delas), é importante ressaltar que o uso de análises de custo-efetividade no âmbito de drogas órfãs e doenças raras, caso do nusinersena, não é um consenso entre as agências de avaliação de tecnologias em saúde e a comunidade científica. Dentre as dificuldades encontradas para a realização de estudos de custo-efetividade para o tratamento de doenças raras estão conflitos éticos e limitações técnicas que dificultam uma análise confiável.

São encontrados em literatura argumentos de que análises de custo-efetividade não devem ser empregadas quando a comparação se dá entre o tratamento e o não tratamento da doença, caso de nusinersena para AME 5q, uma vez que não oferecer uma alternativa terapêutica para estes pacientes seria negar o direito individual desses pacientes a um tratamento modificador do curso da doença, e possivelmente à vida (29). Além disso, há a dificuldade de aferir desfechos de qualidade de vida em pacientes pediátricos uma vez que as metodologias envolvem o reporte direto dos pacientes através de formulários específicos (30,31).

A organização estadunidense *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), uma organização independente sem fins lucrativos, publicou um relatório técnico acerca do preço e efetividade de drogas para doenças raras. Este relatório reforça a ideia de que uma alternativa para contornar os problemas éticos e técnicos em ACEs é considerar que este tipo de estudo não é apropriado neste contexto e priorizar outros fatores nas análises de cobertura, como nível de necessidade não-atendida e caráter inovador do tratamento (32). Como reflexo dessa dificuldade de se estabelecer ACEs no cenário de doenças raras, algumas agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) responsáveis pela decisão de cobertura ou reembolso de medicamentos em seus respectivos países já não exigem ACEs na análise de tecnologias para doenças raras, como é o caso da Bélgica e Turquia (33,34).

No Brasil, não existem diretrizes ou parâmetros específicos para a análise de cobertura de drogas órfãs, porém, explorando decisões passadas da CONITEC percebe-se que este tipo de análise farmacoeconômica não seria considerada para algumas das tecnologias incorporadas nesse segmento específico (Tabela 5).

Tabela 5 - Principais características dos relatórios submetidos à CONITEC no âmbito das doenças raras

Data	Tecnologia	Indicação	ACE no relatório	RCEI	Observação
jan/18	Tafamidis meglumina (35)	Polineuropatia amiloidótica familiar	Sim	R\$ 974.617,22/ QALY	Resultados considerados de baixa confiabilidade devido aos parâmetros do modelo
dez/17	Idursulfase (36)	Mucopolissacaridose tipo II	Não	N/A	
ago/17	Laronidase (36)	Mucopolissacaridose tipo I	Não	N/A	
mai/17	Alfataliglicerase (37)	Doença de Gaucher (Ampliação de uso)	Não	N/A	
set/14	Alfataliglicerase (38)	Doença de Gaucher	Não	N/A	

*RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental

6. Avaliação de impacto orçamentário

No dossiê submetido à CONITEC, a penetração inicial do tratamento de pacientes prevalentes, no caso base, foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo sistema, exposta por membros do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias no SUS (SGITS/SCTIE/MS). Em discussão com estes membros, no dia 18 de setembro de 2018, às 11 horas, estimou-se que se espera que cerca de 200 pacientes sejam tratados no primeiro ano após incorporação do medicamento. Para os cenários alternativos, foram assumidas uma taxa de penetração intermediária e uma equivalente ao tratamento do número de pacientes com AME tipos 2 e 3 atualmente cadastrados no mapeamento feito pelo Ministério da Saúde para receber o tratamento com nusinersena (467 pacientes).

Em sua análise crítica, o CCATES simulou um cenário que ele próprio definiu como “improvável”, considerando que 100% dos pacientes prevalentes e incidentes estimados pelos dados epidemiológicos seriam tratados, cenário este que não é observado para nenhuma outra doença para a qual se incorpore uma nova tecnologia inovadora. Um segundo cenário simulado considerou 100% dos pacientes cadastrados no Ministério da Saúde e diferentes penetrações dos pacientes incidentes. Considerando todos os cenários apresentados, o relatório sugere que o impacto orçamentário pode variar entre R\$ 1,89 a R\$ 9,06 bilhões (1).

A Biogen reforça que o cenário proposto de 100% de pacientes prevalentes e incidentes tratados é irrealista e que a amplitude de variação do impacto orçamentário da incorporação de nusinersena é muito menor do que o apresentado no relatório da CONITEC, inclusive ressaltando que as estimativas de penetração de pacientes utilizadas para a análise de impacto orçamentário submetida à CONITEC foram realizadas com base em informações discutidas previamente com o Ministério da Saúde.

Adicionalmente, comentou-se durante a reunião plenária da CONITEC (18) que a análise de impacto orçamentário não considerou que a demanda judicial pelo medicamento gera custos ao sistema. No entanto, isto não foi incluído na análise de impacto orçamentário porque esta análise tem como objetivo avaliar a incorporação do medicamento, e os pacientes que recebem o medicamento por via judicial o receberão tanto no cenário com incorporação quanto no cenário sem incorporação. Como o impacto orçamentário se calcula por meio da subtração dos dois cenários, matematicamente, por estar presente em ambos, o custo dos pacientes que hoje recebem o tratamento por via judicial é anulado.

7. Recomendações de outras agências de ATS

Em seu relatório, a CONITEC inclui a recomendação de quatro agências de ATS nas quais busca referências sobre a incorporação de novas tecnologias. Em relação a nusinersena, as quatro agências consultadas incorporaram a tecnologia para pacientes com início tardio. As agências do Reino Unido e Escócia recomendaram nusinersena para pacientes de tipos I, II e III, condicionando a incorporação apenas a uma reavaliação subsequente a partir de novas evidências geradas ao longo do tempo. A agência australiana recomendou o uso do medicamento para indivíduos até 18 anos, enquanto a canadense restringiu seu uso para pacientes com tipo II de até 12 anos (1).

Percebe-se, portanto, que há um consenso entre as agências sobre a importância de nusinersena para pacientes de início tardio, ainda que sob condições específicas. Ressaltamos também que, como mencionado no dossiê submetido à CONITEC, há no mundo 21 países com acesso amplo, sem restrições e 15 países com restrição de idade ou subtipo (II e IIIa), sendo os países que realizaram a incorporação com restrições o fizeram, em sua maioria, anteriormente à publicação de estudos de mundo real em pacientes adultos.

8. Proposta de compartilhamento de risco

Ainda que não conste no relatório da CONITEC, a plenária também discutiu o Acordo de Compartilhamento de Risco (ACR) proposto pela Biogen (18). Na reunião, mencionou-se que os parâmetros de avaliação propostos não refletem as incertezas em relação aos benefícios da terapia para os pacientes com AME 5q de início tardio.

No entanto, reiteramos que, por se tratar de um projeto pioneiro e face à gravidade da doença, à urgência em garantir tratamento aos mais de 450 pacientes que estão cadastrados junto ao Ministério da Saúde (de acordo com informação relatada pelo Secretário Hélio Angotti, em *live* com deputado Diego Garcia, transmitida pelo Instagram, no dia 25 de agosto de 2020, às 16 horas) e a fim de buscar uma rápida e simples implementação, entendemos que se devem buscar desfechos facilmente aplicáveis e mensuráveis, conhecidos pelos profissionais que tratarão esta população, descritos em estudos de história natural da doença. Diante disso, os desfechos propostos são desfechos objetivos e alinhados às evidências de história natural da doença.

Reiteramos que o acordo de compartilhamento de risco baseado em desfechos é uma estratégia pioneira no SUS, e, portanto, passível de aprendizado e adaptações ao longo de seu processo de

implementação. A Biogen se coloca como um parceiro do Ministério da Saúde para garantir um acordo justo, ético, factível, e que atenda às necessidades clínicas da população de AME no Brasil dentro do tempo adequado.

9. Conclusão

A AME 5q é uma doença neurodegenerativa progressiva, independentemente do fenótipo ou da idade do paciente. Afirmar que a doença é “lentamente progressiva” significa contrariar as evidências e assumir que a enfermidade tem um caráter benigno, o que não condiz com a realidade.

Para pacientes com início tardio da doença, a estabilização das escalas motoras pode significar a preservação de qualidade de vida, das atividades diárias e a manutenção da capacidade de andar, para pacientes Tipo 3.

É evidente que a população mais jovem, e conseqüentemente com menor tempo de doença e provável menor declínio da função motora, é aquela que apresenta respostas mais expressivas ao tratamento com nusinersena. No entanto, reiteramos que a estabilização da doença é um benefício oferecido pelo tratamento com nusinersena que não é observado na história natural da doença, tampouco com as terapias não-medicamentosas disponíveis e que garante a manutenção da qualidade de vida dos pacientes, que deixam de perder a capacidade de execução de suas atividades diárias.

O perfil de eficácia e segurança de nusinersena é bem estabelecido e vem sendo corroborado pelas evidências de mundo real e de longo prazo, cujo número aumentou significativamente nos últimos anos, reforçando os resultados observados pelos estudos clínicos.

Reiteramos neste documento, mais uma vez, o compromisso que a CONITEC deve ter com os mais de 450 pacientes cadastrados junto ao Ministério da Saúde que aguardam o acesso a nusinersena. A Biogen reitera seu posicionamento como parceiro do Ministério da Saúde na implementação de um modelo que viabilize o atendimento célere e adequado a estes pacientes e a todos os indivíduos elegíveis ao tratamento com nusinersena.

10. Referências

1 CONITEC. Relatório de recomendação. Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio). Disponível em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Nusinersena_AME-tipoIIeIII_CP63_2020.pdf. Consult.

- 2 Wadman, R.I.; Wijngaarde, C.A.; et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c–4. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 3, p. 512–518, 2018.
- 3 Zerres, K.; Rudnik-Schöneborn, S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. **Archives of Neurology**, v. 52, p. 518–523, 1995.
- 4 Mendonça, R.H.; Polido, G.J.; et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. **Journal of neuromuscular diseases**, 2020.
- 5 Mercuri, E.; Darras, B.T.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 387, n. 7, p. 625–635, 2018.
- 6 Rouault, F.; Christie-Brown, V.; et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. 5, p. 428–438, 2017.
- 7 Maggi, L.; Bello, L.; et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. Epub ahead, p. 1–9, 2020.
- 8 Osmanovic, A.; Ranxha, G.; et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. **Journal of Neurology**, v. 267, n. 8, p. 2398–2407, 2020.
- 9 Walter, M.C.; Wenninger, S.; et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 6, n. 4, p. 453–465, 2019.
- 10 Mercuri, E.; Finkel, R.S.; et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 2, p. 103–115, 2018.
- 11 Szabó, L.; Gergely, A.; et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. **European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society**, v. 27, p. 37–42, 2020.
- 12 Veerapandiyam, A.; Eichinger, K.; et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. **Muscle & nerve**, v. 61, n. 2, p. 222–226, 2020.
- 13 Yeo, C.J.J.; Simeone, S.D.; et al. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. **Journal of neuromuscular diseases**, v. 7, n. 3, p. 257–268, 2020.
- 14 Darras, B.T.; Chiriboga, C.A.; et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. **Neurology**, v. 92, n. 21, p. e2492–e2506, 2019.
- 15 Audic, F.; La Banda, M.G.G. De; 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 Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 1, 2020.
- 16 Hagenacker, T.; Wurster, C.D.; et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. **The Lancet Neurology**, v. 19, n. 4, p. 317–325, 2020.
- 17 Chiriboga, C.A.; Darras, B.T.; et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. **American Academy of Neurology Annual Meeting**, v. P6.5-007, 2020.
- 18 92ª Reunião da Conitec dia 05/11/2020 - Manhã. Disponível em <<https://www.youtube.com/watch?v=6DgSNFGYYh8&feature=youtu.be>> Acesso em 11/12/2020
- 19 Zerres, K.; Rudnik-Schöneborn, S.; et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 146, n. 1, p. 67–72, 1997.
- 20 Lunn, M.R.; Wang, C.H. Spinal muscular atrophy. **Lancet**, v. 371, n. 9630, p. 2120–33, 2008.
- 21 Darras, B.T. Spinal Muscular Atrophies. **Pediatric Clinics of NA**, v. 62, n. 3, p. 743–766, 2015.
- 22 Vuillerot, C.; Payan, C.; et al. Responsiveness of the motor function measure in patients with spinal muscular atrophy. **Archives of physical medicine and rehabilitation**, v. 94, n. 8, p. 1555–1561, 2013.
- 23 Farrar, M.A.; Vucic, S.; et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. **Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 1, p. 155–159, 2013.
- 24 Coratti, G.; Pera, M.C.; et al. Age and baseline values predict 12 and 24-month functional changes in type 2 SMA. **Neuromuscular Disorders**, v. 30, n. 9, p. 756–764, 2020.
- 25 Johnson, N.; Paradis, A.; et al. Evaluation of nusinersen on impact of caregiver experience and HRQoL in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the phase 3 CHERISH trial. **American Academy of Neurology**, 2020.
- 26 Montes, J.; Krasinski, D.; et al. Impact of Continued Nusinersen Treatment on Caregiver Experience and Health-Related Quality of Life in Later-onset SMA: Results From the SHINE Study. **CureSMA Conference**, 2020.
- 27 Biogen Inc **Spinraza Core Data Sheet**. Cambridge, MA: 2019.
- 28 Ministério da Saúde Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. n. 2ª Edição, p. 1–134, 2014.
- 29 Hyry, H.I.; Roos, J.C.P.; et al. Orphan drugs: Expensive yet necessary. **Qjm**, v. 108, n. 4, p. 269–272, 2015.
- 30 Prosser, L.A. Comparative Effectiveness and Child Health. **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 8, p. 637–645, 2012.
- 31 Pettitt, D.A.; Raza, S.; et al. The Limitations of QALY: A Literature Review. **Journal of Stem Cell Research & Therapy**, v. 06, n. 04, 2016.

- 32 Ollendorf, D.A.; Chapman, R.; et al. Assessing the effectiveness and value of drugs for rare conditions. **Icer**, n. May, 2017.
- 33 Picavet, E.; Cassiman, D.; et al. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: What (else) matters? **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2014.
- 34 Zelei, T.; Molnár, M.J.; et al. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 2016.
- 35 Ministério da Saúde Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. 2018.
- 36 Ministério da Saúde. Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. 2017.
- 37 Ministério da Saúde **Ampliação de uso da alfataliglicerase para uso pediátrico na doença de Gaucher**. 2017.
- 38 Ministério da Saúde Alfataliglicerase para o tratamento da Doença de Gaucher. 2014.