



Comentários ao Relatório Técnico da CONITEC

“NUSINERSENA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q TIPO I”

Consulta Pública nº 45

Setembro/2018

1 – Introdução

Este documento tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I”, elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado por Comitê Técnico Científico criado pelo INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal para tal finalidade, com a colaboração e participação de profissionais especialistas em amiotrofia muscular espinhal.

Como o escopo da análise do relatório da CONITEC no momento foi somente para pacientes com atrofia muscular espinhal 5q Tipo 1, o presente documento limitar-se-á a emitir comentários apenas a esta população, entendendo que a análise de pacientes com outros Tipos diferentes do Tipo 1 tenha sido deixada para um momento seguinte.

2 – Análise das Evidências Disponíveis

Quanto à metodologia, percebe-se que, a despeito da ampla procura por artigos, o relatório técnico da CONITEC não incluiu De Sanctis et al. 2018, o mais extenso estudo sobre EAPs (Expanded Access Programs, ou Programas de Acesso Expandido), que evidencia e contradiz várias das conclusões deste relatório e que será mencionado a seguir. Também não mencionou Finkel et al., 2016 que avalia o tratamento com nusinersena por 40 semanas.

Avaliando a qualidade metodológica, o relatório da CONITEC classificou Finkel et al., 2017 como “qualidade moderada” e os estudos de coorte Pechmann, 2018 e Farrar, 2018 como “baixa qualidade metodológica, uma vez que não possuíam grupos de comparação”. É certo que estes artigos não apresentaram grupos de comparação. Contudo, a história natural da doença já está amplamente documentada e os resultados dos estudos relatados pelos artigos podem ser facilmente comparados ao curso natural da doença, já documentado em diversos artigos científicos, tais como Kolb, S. J. et al., 2017; Finkel, R. S. et al., 2014; Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, 1995; Bertini E, Mercuri E. , 2018, dentre outros.

O relatório da CONITEC apega-se ao formalismo vicioso que, a pretexto de defender a metodologia científica, desmerece resultados solidamente evidenciados. A elaboração de um relatório como este

Facebook: @institutoiname / Instagram @iname_brasil
Rua Coronel Jose Garcia, 54, Jaçanã, CEP: 02272-070 São Paulo-SP
contato@iname.org.br
(11)97982-7636

demanda a participação de quem realmente conhece do assunto, somando-se especialidade técnica na área de neurologia pediátrica, experiência científica e experiência clínica com a doença. Tal relatório não pode ser elaborado apenas por algumas pessoas que leram alguns artigos – sob pena de incorrerem em falta de credibilidade nas conclusões alcançadas.

Ao justificar a baixa qualidade dos estudos de coorte citados acima (pg. 31 do relatório), a CONITEC menciona que “o ensaio clínico foi financiado pela empresa produtora do medicamento, bem como os programas de acesso que deram origem às coortes de pacientes da Alemanha e Austrália”. Porém o método Newcastle-Ottawa, escolhido para avaliar a qualidade dos estudos e apresentado na página 30, não utiliza a fonte de financiamento como critério de avaliação da qualidade dos estudos. Logo, este não poderia ser considerado um motivo para a baixa qualidade. A CONITEC também ignora que a pesquisa Pechmann, 2018 foi financiada pela Initiative SMA – DGM e.V. (entidade sem fins lucrativos formada por familiares com o objetivo de financiar pesquisa), não pela Biogen, e que os autores da pesquisa receberam financiamento de diversos outros laboratórios concorrentes da Biogen e que estão desenvolvendo terapias que devem concorrer com a nusinersena nos próximos anos, portanto não teriam interesse em “manipular” resultados para favorecer a indústria fabricante de nusinersena. A CONITEC deveria utilizar, para avaliar os seus próprios estudos, os mesmos critérios de avaliação de viés que aplica aos artigos analisados.

O relatório da CONITEC aborda o trabalho de Finkel et al., 2017, afirmando que *“os critérios de inclusão e exclusão definidos no estudo apontam para a seleção de crianças com doença menos grave dentre aquelas que possuem AME 5q tipo I”*, o que é falso e claramente tendencioso: não há nada no estudo que tenha afirmado que a gravidade da doença tenha sido critério de seleção. Muito pelo contrário: ao estabelecer como critério de seleção a presença de duas cópias do SMN2, o estudo teve o cuidado de excluir justamente os pacientes com 3 cópias do SMN2, que são considerados menos graves dentre aqueles que possuem AME 5q Tipo 1. Noutro giro, se por um lado foram selecionadas crianças que tinham ainda condições respiratórias razoáveis (saturação ambiente maior ou igual a 96%), também não foram excluídas crianças, por exemplo, que não tinham mais capacidade de deglutição e se alimentavam por gastrostomia. Não há como afirmar que a seleção favoreceu algum grupo, mais ou menos grave

Quanto à avaliação de Pechmann, 2018, também há claro viés na linguagem quando afirma que houve *“modesta melhora da função motora”*. Os resultados de Chop-Intend aumentaram 9 pontos a partir de 22,3 e os de HINE, 1,4 pontos a partir de 1,1, em linha com os demais estudos. Além da melhora, mesmo que modesta, ressalta-se a estabilização das funções motoras em uma condição sabidamente progressiva.

Por fim, afirma uma inverdade: *“(...) com relação à função respiratória e o estado nutricional, as crianças apresentaram piora após os seis meses de tratamento, com maior necessidade de uso de ventilação mecânica ou traqueostomia, bem como de gastrostomia.”* Ora, sabendo que o medicamento não é ainda, infelizmente, a cura da AME, é de se esperar que ainda haja incidência de eventos adversos. Cabe, por óbvio, a comparação com a história natural da doença (Farrar et al., 2013; Finkel et al., 2016) e esta é clara: há sensível redução de eventos adversos graves com o tratamento.

Ao excluir de sua análise o estudo De Sanctis et al., 2018, que ratifica a evolução da função motora de estudos anteriores, mas desta vez em uma amostra ainda maior, de 104 pacientes no EAP na Itália, o relatório da CONITEC não traz à luz conclusões como *“Even if limited to the first 6 months of treatment, our preliminary results suggest that a motor functional improvement can be frequently observed in patients outside the range of the inclusion criteria used in the Endear study”*. Ou seja: embora a eficácia do tratamento seja maior quanto mais cedo iniciado, o estudo evidencia que há ganhos também para crianças que iniciam o tratamento acima dos 7 meses de idade. Novamente, ressalta-se aqui a importância de estabilizar a progressão da doença, e não só obter ganhos funcionais.

Ao mencionar que, por se tratar de estudos com duração menor que 15 meses, não seria possível fazer inferências quanto ao aumento da sobrevivência dos pacientes, o relatório da CONITEC mais uma vez oculta informações importantes: Finkel et al., 2017 mostra que a expectativa média de vida sem eventos no grupo de controle é de 22,6 semanas, enquanto no grupo com nusinersena, como não atingiu este ponto, é de pelo menos 56 semanas (e potencialmente maior). A comparação das curvas de sobrevivência também mostra, embora nenhum dos dois grupos tenham atingido a mediana, que o grupo tratado com nusinersena possui probabilidade de sobrevivência maior do que o grupo de controle. Resultado similar também é observado em Finkel et al., 2016, que compara o tratamento com nusinersena com o curso natural da doença num período de 40 meses.

Afirma também que não se pode fazer inferências quanto ao uso prolongado da droga. É verdade, e assim o é simplesmente porque o medicamento é novo! Como conhecer seu efeito de longo prazo se o longo prazo ainda não aconteceu? Ou pior: como conhecer seu efeito de longo prazo sem utilizar o medicamento, como é a recomendação do relatório? O que se conhece no momento é a sua eficácia e segurança e não há por enquanto elementos que sugiram sua não aplicação.

Ao realizar a avaliação final sobre a segurança do medicamento, a exemplo do restante do documento, a CONITEC faz afirmações falsas ou tendenciosas e comete omissões. Inicia com *“Quanto à segurança, os estudos ECR adotaram uma metodologia sujeita a várias limitações, na qual os EA poderiam ser considerados relacionados ou não ao tratamento, de modo que o julgamento sobre a causa de tais eventos ficou prejudicada”*. Ora, como “selecionar” quais efeitos adversos estão ou não relacionados ao tratamento? Ou por outro lado: se os autores tivessem classificado os EAs em relacionados ou não ao tratamento, não seriam passíveis de crítica de viés? A abordagem de não classificar os EAs por sua suposta causa, apenas quantificando-as, é conservadora e, por isso, um mérito da metodologia, não uma limitação.

A CONITEC segue aqui escudando *“Ainda assim, os estudos demonstraram não haver maiores frequências de EA potencialmente relacionadas ao medicamento no grupo que usou nusinersena em relação ao controle”*, ou seja, reconhecendo que o tratamento não traz maior risco do que o não-tratamento. Mais do que isso: o texto flagrantemente oculta que a frequência de EAs graves no grupo em tratamento com nusinersena não só não excede o grupo de controle como é significativamente menor, o que evidencia que o tratamento medicamentoso é mais seguro do que o não-tratamento.

A conclusão do relatório afirma: *“Já em uma das coortes, identificou-se alta proporção de EA graves, que levaram à morte, hospitalização ou prolongamento da internação, dentre os EA relatados”*. O comentário refere-se aos EAs reportados por Pechmann, 2018, com 54,7% da coorte apresentando eventos classificados como graves (morte, hospitalização ou prolongamento da internação). Contudo, o relatório não estabelece qual o parâmetro de comparação para definir “alta proporção”. Houvesse comparado com Finkel et al., 2017, teria concluído que os 54,7% são substancialmente menores, tendo em vista que em percentual bastante inferior aos 76% do grupo também tratado com nusinersena (refletindo a diferença de populações) e os 95% do grupo de controle, sem tratamento!

A CONITEC conclui que *“Dessa forma, as evidências não permitem resultados conclusivos sobre a segurança do uso do nusinersena, sendo necessários estudos de vida real com maiores tempos de acompanhamento”*, finalizando o seu contorcionismo para afirmar o contrário do que os dados mostram: que o tratamento com nusinersena é significativamente mais seguro que o curso natural da doença.

A CONITEC está apresentando conclusões e posicionando-se de maneira diametralmente oposta a diversos órgãos regulamentadores e órgãos de saúde no Brasil e no mundo – e a esmagadora conclusão foi pela segurança e eficácia de nusinersena em pacientes portadores de AME Tipo 1. No entanto, a Comissão não aponta quais os aspectos falhos nas avaliações realizadas por todos estes órgãos.

3 – Avaliação Econômica

O relatório começa afirmando que *“no Brasil, não existem diretrizes para a condução de avaliações econômicas em saúde para doenças raras”* (p. 33). Não é só no Brasil que isso acontece: a avaliação de custo benefício no contexto de doenças raras não é consenso no mundo científico, principalmente pela dificuldade técnica de obter-se resultados confiáveis, além de questões éticas.

O relatório utiliza um modelo de Markov para análise de custo-benefício, no qual são modelados apenas dois estados (eficácia e falha terapêutica), ambos obtidos através do tratamento com nusinersena ou tratamento convencional. Ocorre que o estado “eficácia terapêutica” é o mesmo, ou seja, tem a mesma utilidade (1) em ambos os tratamentos. Ora, isso equivale a dizer que toda a melhora na condição clínica do paciente decorrente do tratamento com nusinersena, largamente documentada nos estudos clínicos, e vivida pelas famílias com AME, simplesmente não está representada no modelo. A análise parte da suposição de que o único benefício do medicamento é a prorrogação da expectativa de vida, sem considerar como benefício a melhora de condições clínicas e qualidade de vida dos pacientes, completamente em desacordo com a realidade.

O modelo de custos utilizado assume que o custo do tratamento com nusinersena é igual ao custo do tratamento convencional atualmente praticado no SUS mais o custo do medicamento. A principal causa de morte ou ventilação permanente em pacientes AME tipo 1 são complicações respiratórias, decorrentes da fraqueza muscular que causa broncoaspiração. A melhora na condição clínica obtida com o uso de nusinersena leva também a menor número de internações hospitalares e obviamente redução dos custos associados. Na página 56 do relatório consta o detalhamento dos gastos estimados do SUS, totalizando

R\$15.880,68 mensais, dos quais 83% referem-se a procedimentos cirúrgicos/hospitalares, justamente os que tendem a reduzir. Não só na modelagem dos estados de Markov, mas também aqui o estudo falha em não considerar a melhora na condição clínica dos pacientes como um dos benefícios do tratamento com nusinersena.

Além disso, o relatório informa que a referência de custos do SUS com o tratamento convencional totaliza R\$15.880,68 (p. 56) e refere-se ao período de 2000 a 2015. Fazendo-se uma simples atualização destes valores até 2017 pelo índice IPC Saúde (FIPE), este valor seria reajustado em cerca de 85%, aproximando-se de R\$30.000/mês ou cerca de R\$720.000 no período de análise de 2 anos, reduzindo o custo relativo do tratamento com nusinersena.

Sob o pretexto da falta de evidências de longo prazo, a análise considera 24 meses como horizonte temporal do tratamento. Ora, trata-se de uma droga órfã e nova, é óbvio que não há evidências de eficácia de longo prazo! Não há também nenhuma evidência de que o medicamento perca eficácia após 24 meses. Esta modelagem é duplamente perversa: primeiro porque o tratamento no primeiro ano consiste em 6 doses, enquanto nos anos subsequentes, apenas 3; segundo porque a diferença de sobrevida tornar-se-á ainda maior após o segundo ano, dado que a probabilidade de sobrevivência em AME tipo 1 sem tratamento é menor que 25% após os 2 anos (Farrar et al., 2013). A escolha de 24 meses como horizonte temporal maximiza os custos e minimiza os benefícios de forma arbitrária, sem qualquer fonte adequada que a justifique.

Passa-se à análise de custo-efetividade. Destacam-se inicialmente os erros primários apresentados no quadro 9, no qual houve a inversão dos valores nas colunas de Custo Incremental e RCEI. Além disso, aponta-se outra simplificação grave: o custo em 2 anos do tratamento convencional (R\$270.894,28) está baseado no histórico de custos do SUS entre 2000 e 2015, sem qualquer tipo de correção inflacionária para o período. Corrigindo o valor pelo índice inflação mencionado acima, do período até 2017, este ficaria em torno de R\$500.000,00, reduzindo o custo incremental do tratamento com nusinersena. Também não foi evidenciado com base em que dados foi calculado o custo do tratamento convencional por dois anos no SUS como R\$1.165.136,69 e com nusinersena R\$1.993.823,03 (p. 34). Já do lado dos benefícios, não há qualquer menção sobre como foram calculados os Meses de Vida Ganhos na página 35, tanto para o tratamento convencional (5,58) como para o com nusinersena (6,67). Estima-se que os MVG do tratamento convencional¹ tenham sido baseados em Finkel et al., 2017: *“The median time to death or the use of permanent assisted ventilation was 22.6 weeks in the control group and was not reached in the nusinersena group”*. Contudo, se esta foi a referência, não há referência para o MVG de 6,67 do tratamento com nusinersena. Com efeito, Finkel et al., 2016, em um estudo de mais longo prazo, indica que mesmo após 40 meses o tempo de sobrevivência mediano não foi alcançado, de forma que poder-se-ia conservadoramente assumir 24 meses no MVG do Quadro 9, ao invés dos 6,67. Como nem o custo nem o benefício se sustentam, nenhuma conclusão pode ser tirada desta análise. Contudo, apenas para referência, o Quadro 09 do relatório CONITEC corrigido o custo do tratamento convencional pela inflação (conforme explicado acima) e a efetividade para o tratamento com nusinersena ficaria:

¹ Os 5,58 meses correspondem aproximadamente às 22,6 semanas mencionadas em Finkel et al., 2017.

Tabela 1

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (MVG)	Efetividade Incremental	RCEI (R\$/MVG)
Convencional	500.000,00		5,58		
Nusinersen	554.116,65	54.116,65	24	18,42	2.937,93

Por fim, há outros aspectos relacionados à falta de transparência e fatores éticos. Ainda que a análise de custo-efetividade estivesse confiável, o estudo afirma na página 35: “A relação custo-efetividade extrapola os precedentes históricos (...)”. Quais seriam os precedentes históricos? Qual o parâmetro utilizado para afirmar que um medicamento tem custo-benefício aceitável? Se o benefício é conhecido (segundo Finkel et al. 2017, nusinersen praticamente triplica a probabilidade de sobrevivência – *hazard ratio for death 0.37*), qual o custo aceitável para obtê-lo? Em outras palavras, quanto vale a vida?

4 – Impacto Orçamentário

Em todas as cinco referências bibliográficas fornecidas no relatório (Ogino, et al, 2002; Lunn & Wang, 2008; Prior, 2010; Arnold et al., 2015; Verhaart et al., 2017) a incidência de AME varia entre 1 a cada 10.000 e 1 a cada 11.000 nascidos vivos, portanto os autores cometem erro grave e primário ao utilizar como base o dado de 1 a cada 8.500 nascidos vivos, em descompasso com todas as fontes bibliográficas usadas no trabalho. Além disso, Verhaart et al., 2017 identificou que a incidência de AME na população negra e hispânica chega a ser 2,5 vezes maior que na população caucasiana e asiática, de forma que a incidência ajustada à população brasileira poderia ser estimada em torno de 1 a cada 14.000 nascidos vivos. Quanto ao número de nascidos vivos/ano no Brasil, com base nas Estatísticas de Registro Civil do IBGE, em 2016 (última referência nesta data) é 2.793.935, não os 3.058.783 do relatório. Assim, considerando-se a prevalência de 58% de AME tipo 1, o número de pacientes no 1º ano seria 116, ou 45% abaixo dos 209 no Quadro 11 do relatório CONITEC. Em seguida, o relatório estima que o tratamento seria por 2 anos, mas que 12% dos pacientes continuariam além desse período. O que causa estranheza é por que para efeitos de impacto orçamentário leva-se em conta que parte dos pacientes sobreviverá além dos 2 anos e para cálculo de custo-efetividade (ver seção anterior) apenas dois anos.

Os valores calculados no Quadro 12 do relatório CONITEC estão absolutamente errados. Consideraram-se que são necessárias 6 doses por paciente em todos os anos do tratamento. Por exemplo, na coluna Ano 2, com valor do frasco de R\$54.112,00, o valor de R\$135.712.899,80 é obtido multiplicando-se 418 (número de pacientes no 2º ano evidenciado no Quadro 11) por 6 doses. Mas apenas metade dos pacientes vai tomar 6 doses, pois a outra metade começou o tratamento no ano anterior e vai tomar apenas 3 doses. O valor correto seria de R\$101.784.672,00 (o número mostrado é 33% maior que o real). O mesmo erro se propaga para os próximos anos.

Assim, utilizando referências mais acuradas e corrigindo o erro de cálculo de impacto orçamentário (Quadro 12 do relatório CONITEC), tem-se que o impacto orçamentário em 5 anos ficaria entre R\$160 milhões e R\$1,2 bilhões (Tabelas 2 e 3), ao invés dos R\$380 milhões a 2,85 bilhões reportados no relatório. Não se pode aceitar uma análise que apresenta impacto orçamentário 140% maior por mero erro de cálculo!

Tabela 2

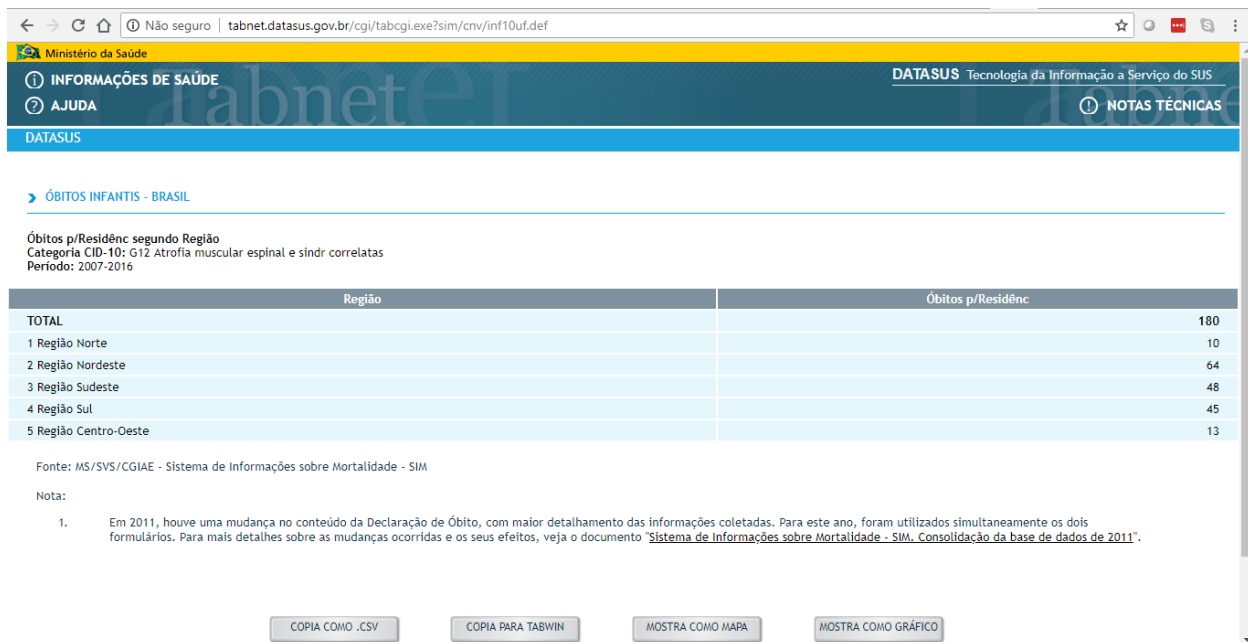
Valor do frasco	R\$ 31.013						
Nascimentos/ano	2.793.935						
Incidência (1 por)	14.000						
Prevalência AME1	58%						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total anos 1-5	
Iniciantes ano 1	116	116	14	14	14		
Custo por ano	R\$ 21.538.293	R\$ 10.769.147	R\$ 1.292.298	R\$ 1.292.298	R\$ 1.292.298	R\$ 36.184.333	
Iniciantes ano 2		116	116	14	14		
Custo por ano		R\$ 21.538.293	R\$ 10.769.147	R\$ 1.292.298	R\$ 1.292.298	R\$ 34.892.035	
Iniciantes ano 3			116	116	14		
Custo por ano			R\$ 21.538.293	R\$ 10.769.147	R\$ 1.292.298	R\$ 33.599.737	
Iniciantes ano 4				116	116		
Custo por ano				R\$ 21.538.293	R\$ 10.769.147	R\$ 32.307.440	
Iniciantes ano 5					116		
Custo por ano					R\$ 21.538.293	R\$ 21.538.293	
Total Pacientes	116	231	245	259	273		
Custo Total	R\$ 21.538.293	R\$ 32.307.440	R\$ 33.599.737	R\$ 34.892.035	R\$ 36.184.333	R\$ 158.521.838	

Tabela 3

Valor do frasco	R\$ 233.235						
Nascimentos/ano	2.793.935						
Incidência (1 por)	14.000						
Prevalência AME1	58%						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total anos 1-5	
Iniciantes ano 1	116	116	14	14	14		
Custo por ano	R\$ 161.979.938	R\$ 80.989.969	R\$ 9.718.796	R\$ 9.718.796	R\$ 9.718.796	R\$ 272.126.296	
Iniciantes ano 2		116	116	14	14		
Custo por ano		R\$ 161.979.938	R\$ 80.989.969	R\$ 9.718.796	R\$ 9.718.796	R\$ 262.407.500	
Iniciantes ano 3			116	116	14		
Custo por ano			R\$ 161.979.938	R\$ 80.989.969	R\$ 9.718.796	R\$ 252.688.704	
Iniciantes ano 4				116	116		
Custo por ano				R\$ 161.979.938	R\$ 80.989.969	R\$ 242.969.907	
Iniciantes ano 5					116		
Custo por ano					R\$ 161.979.938	R\$ 161.979.938	
Total Pacientes	116	231	245	259	273		
Custo Total	R\$ 161.979.938	R\$ 242.969.907	R\$ 252.688.704	R\$ 262.407.500	R\$ 272.126.296	R\$ 1.192.172.345	

Contudo, mesmo estes números podem estar superestimados pois:

- i. Não foi considerada a redução de custos de internação hospitalar no SUS, decorrente da melhor condição clínica dos pacientes tratados com nusinersena. Conforme relatado na página 56 do relatório da CONITEC, estas despesas representam mais do que 80% dos custos com pacientes com AME.
- ii. Não foi considerado o triste fato de que muitas crianças morrem antes dos 2 anos sem mesmo terem sido diagnosticadas. Para ter-se uma ideia da ordem de grandeza, segundo o Datasus, ocorreram 180 óbitos infantis referentes ao CID-10:G12 (Atrofia Muscular Espinhal) entre 2007 e 2016 (Figura 1), ou seja, 18 por ano em média. Se assumirmos que a incidência e a prevalência na população não mudará neste período e compararmos com o número de nascimentos estimados por ano de 116, tem-se que pouco mais de 15% dos casos foi identificado.



Ministério da Saúde
INFORMAÇÕES DE SAÚDE
AJUDA
DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS
NOTAS TÉCNICAS

ÓBITOS INFANTIS - BRASIL

Óbitos p/Residênc segundo Região
Categoria CID-10: G12 Atrofia muscular espinhal e síndr correlatas
Período: 2007-2016

Região	Óbitos p/Residênc
TOTAL	180
1 Região Norte	10
2 Região Nordeste	64
3 Região Sudeste	48
4 Região Sul	45
5 Região Centro-Oeste	13

Fonte: MS/SYS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

Nota:

1. Em 2011, houve uma mudança no conteúdo da Declaração de Óbito, com maior detalhamento das informações coletadas. Para este ano, foram utilizados simultaneamente os dois formulários. Para mais detalhes sobre as mudanças ocorridas e os seus efeitos, veja o documento ["Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM, Consolidação da base de dados de 2011"](#).

COPIA COMO .CSV COPIA PARA TABWIN MOSTRA COMO MAPA MOSTRA COMO GRÁFICO

Figura 1

- iii. Diversos países negociaram com o laboratório Biogen condições comerciais significativamente mais favoráveis para incluir o medicamento em seus sistemas de saúde e não há motivos para crer que o Ministério da Saúde não consiga fazer o mesmo. O próprio relatório da CONITEC, em seu capítulo 7, menciona alguns destes casos. Foi amplamente divulgado na mídia que, após a incorporação de nusinersena pelo SUS, o custo da ampola deve cair dos atuais R\$ 233 mil reais para cerca de R\$ 70 mil reais, o que representaria uma redução em torno de 70% no preço da ampola do medicamento. Além disso, sabe-se também que a indústria fabricante pode oferecer

uma série de contrapartidas ao Ministério da Saúde para que seja efetivada a incorporação da medicação pelo SUS, tais como o fornecimento do teste genético gratuito aos pacientes com suspeita da doença, bem como a negociação de um teto máximo, ou seja, a fixação de número determinado de pacientes em tratamento, sendo que o tratamento dos pacientes que excedessem o teto teria custo zero para o SUS.

- iv. Há outras seis novas drogas em fase de testes clínicos². Como em qualquer mercado, a chegada de concorrentes tende a reduzir os custos e aumentar as opções aos consumidores, neste caso os pacientes de AME e os sistemas públicos e privados de saúde. Nos próximos anos novas drogas, duas delas inclusive identificadas no relatório da CONITEC em seu capítulo 8, devem chegar ao mercado, certamente reduzindo o preço do Spinraza.

Por estes motivos há plenas condições de crer que o custo para o sistema público de saúde seja drasticamente menor que o estimado pela CONITEC.

5 – Experiências Internacionais

O relatório da Conitec relata algumas experiências internacionais.

A experiência australiana é interessante, pois a recomendação do comitê é de fornecimento de nusinersena para tratamento de pacientes com todos os tipos de AME, com 18 anos ou menos no início do tratamento. Ou seja, trata-se de recomendação de ampla abrangência, sem considerar grande restrição de subtipo da doença, condição clínica e para ampla faixa etária.

A CONITEC não mencionou a experiência italiana. Naquele país, desde outubro de 2017 foi aprovada pela AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) a distribuição de Spinraza pelo sistema público de saúde foi aprovado para todos, sem restrições de acesso e diferenças entre subtipos de AME. Sua distribuição deu-se em tempo recorde, o que conferiu a supremacia européia à Itália no tratamento da doença.

Também não mencionou que outros países como Alemanha, Austria, Belgica, Espanha, Israel, Luxemburgo, Suécia e Suíça já incluíram o Spinraza em seus respectivos sistemas públicos de saúde para tratamento de crianças com AME e diversos outros países estão em processo de negociação.

6 – Considerações Finais e Conclusão

A não recomendação de incorporação de nusinersena para tratamento de todos pacientes portadores de AME Tipo 1 pelo SUS é, na verdade, uma condenação dessas crianças à morte precoce.

Ficou evidenciado que o relatório apresentado pela CONITEC contém uma série de erros, falhas e lacunas graves, que conduziram à recomendação preliminar pela não incorporação da medicação pelo SUS.

² <http://www.curesma.org/research/latest-advances/>

Faz-se necessário olhar com mais cuidado para a realidade destas crianças, tendo em vista que o curso natural da doença, já amplamente documentado por estudos científicos, é devastador.

Assim sendo, é muito mais coerente – e urgente – que a CONITEC convoque profissionais especialistas em amiotrofia muscular espinhal para colaborar na elaboração de um relatório mais profissional e mais técnico, bem como na recomendação de propostas de negociação junto ao fabricante do fármaco, de forma a viabilizar a compra da medicação com preço justo e a otimização das contrapartidas para fornecimento de nusinersena a todos os pacientes que padecem de AME Tipo 1 e tem necessidade de início urgente do tratamento.

REFERÊNCIAS:

Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51:157-67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

Bertini E., Mercuri E. Motor neuron disease: A prospective natural history study of type 1 spinal muscular atrophy. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):197-198.

De Sanctis, R., Pane, M., Coratti, G., Palermo, C., Leone, D., Pera, M. C., ... & Lucibello, S. (2018). Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*, 28(1), 24-28.

De Sanctis, R. et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disord*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.09.015> (2017);

Farrar, Michelle A., et al. "Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy." *The Journal of pediatrics* 162.1 (2013): 155-159.

Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., ... & Topaloglu, H. (2017). Nusinersena versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723-1732.

Finkel, R. S., Chiriboga, C. A., Vajsar, J., Day, J. W., Montes, J., De Vivo, D. C., ... & Norris, D. A. (2016). Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersena: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *The Lancet*, 388(10063), 3017-3026.

Finkel, R. S. et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 83, 810–817 (2014);

H.I. Hyry, A.D. Stern, T.M. Cox, J.C.P. Roos; Limits on use of health economic assessments for rare diseases, *QJM: An International Journal of Medicine*, Volume 107, Issue 3, 1 March 2014, Pages 241–245, <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcu016>

Kolb, S. J. et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* 82, 883–891 (2017);

Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet.* 2008; 371 (9630):2120-33.

Ogino S., Leonard D.G., Rennert H et al. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *American Journal of Medical Genetics.* 2002;110:301-307.

Prior T.W. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Current Opinion in Pediatrics.* 2010;22:696-702.

Reed U.C., Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* 2018; 76(4):265-272. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20180011>.

Verhaart et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017 Jul4;12(1):124. Doi:10.1186/s13023-017-0671-8.

Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch. Neurol.* 52, 518–523 (1995);