

Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

“NUSINERSENA PARA TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPO II E TIPO III (INÍCIO TARDIO)”

Consulta Pública nº 63/2020

Dezembro/2020

1 – Introdução

Esta contribuição tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Nusinersena para Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo II e Tipo III (Início Tardio)”, elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado sob a supervisão do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, que é composto por profissionais de saúde (médicos e fisioterapeutas) especialistas em amiotrofia muscular espinhal, referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

2 – Aspectos Clínicos

2.1. Classificação da AME

O relatório de recomendação afirma que 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, e faz relação direta entre estes e o número de cópias do gene SMN2 (quadro 1, à página 11): Tipo 1 com 2 a 3 cópias, Tipo 2 com 3 cópias, Tipo 3 com 3 a 4 cópias e Tipo 4 com 4 ou mais cópias. Embora usualmente esta seja a relação, não ocorre assim em todos os casos. A classificação em tipos e sub-tipos é exclusivamente clínica, baseado na idade do surgimento dos primeiros sintomas, gravidade clínica e atingimento de marcos de desenvolvimento motor (ZERRES & RUDNIK-SCHONEBORN, 1995) e a sua relação com o número de cópias do SMN2 não é determinística (ARNOLD W.D et al., 2015).

Tal equívoco já foi cometido em relatórios anteriores da Conitec, e apesar da nossa contribuição indicando o problema, a questão não foi corrigida. Trata-se de questão muito relevante porque pode impactar e resultar na negativa de tratamento para pacientes com determinado tipo de AME, porém que apresentam quantidade de cópias do gene SMN2 diferente do que é mais visto usualmente, como aconteceu com alguns pacientes do Tipo 1 dentro dos critérios do PCDT que tiveram acesso ao tratamento negado por apresentarem quatro cópias do gene SMN2.

Ainda em relação à manifestação clínica da doença, o relatório da Conitec em diversos momentos menciona o quão diversas podem ser as características apresentadas pelos pacientes. A heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas, inclusive, está refletida nos resultados dos estudos científicos analisados. Menciona o quão

complexa é a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea

Sim, trata-se de doença extremamente complexa, da qual a ciência ainda não conseguiu explicar todos os fatores determinantes dos fenótipos tão diversos.

O principal aspecto desse cenário tão diverso é que não existe um paciente igual a outro. Há pacientes do tipo 2 tão fracos que, apesar de terem atingido o marco motor de sentar-se sem apoio, aproximam-se muito mais de pacientes do tipo 1 (principalmente em relação a questões respiratórias e expectativa de vida) do que de pacientes do tipo 2 típicos.

O relatório da Conitec reconhece que a expectativa de vida é reduzida em pacientes Tipo2.

Há também pacientes do tipo 3 que atingiram a marcha e a perderam tão precocemente que se assemelham mais ao tipo 2 do que ao padrão do tipo 3 médio.

3 – Evidências Clínicas

Se, de um lado, a Conitec registra que as evidências são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento (até 24 meses), de outro a agência optou por descartar os resumos de congressos das evidências clínicas apresentadas. Assim, descartou o estudo SHINE, que traz resultados de análise de períodos mais longos.

Como se trata de medicamento cuja primeira aprovação pelo FDA se deu em dezembro de 2016, é certo que não existem, ainda, estudos que analisam períodos muito longos de acompanhamento. Contudo, considerando tratar-se de doença grave e que esta é a primeira opção terapêutica disponível para mudar o seu curso natural, a Conitec deve buscar meios para de alguma forma disponibilizar a medicação aos pacientes, assim como fizeram as demais agências de ATS no mundo, e não o contrário (encontrar justificativas para não o fazer).

Assim, para mitigar o que chamou de “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), a Conitec poderia recomendar diversas soluções no lugar da não incorporação. São exemplos de recomendações que poderiam considerar essa questão de maneira diferente e muito mais favorável ao paciente:

- Recomendação de incorporação com reavaliação da tecnologia e dos resultados apresentados após um período de três anos;
- Recomendação de incorporação com algum 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;
- Recomendação de incorporação com algum critério de limitação de público alvo, desde que não tão restritivo.

Em sua conclusão a respeito das evidências, a Conitec afirma que “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 que 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.

Essa visão é temerária e parece-nos incorreta. É incontroverso que trata-se de doença grave e progressiva, assim como há evidências suficientes do benefício do medicamento para este público. Se, de um lado, alguns estudos não apresentaram grupos de comparação, de outro 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.

Ignorar que não-progressão seja um resultado positivo sepulta a oportunidade de inúmeros pacientes conquistarem a estabilização, a qual é muitas vezes significativa para o paciente continuar conseguindo levar o talher à boca e alimentar-se sozinho, continuar andando, continuar tendo movimentos precisos de membros superiores que lhe garantem autonomia e independência. Fazer uma afirmação generalizada de que a não progressão da doença pode ser controverso é cruel e tira oportunidades reais de qualidade de vida para esse grupo de pessoas.

Neste ponto, é relevante mencionar o estudo de ROUAULT et al (2017), que realizou uma análise descritiva da AME de Tipo II e Tipo III na perspectiva dos pacientes europeus. 822 pacientes participaram respondendo ao questionário, que investigou o impacto da doença, autonomia, e expectativas do desenvolvimento terapêutico atual. O estudo concluiu que, na visão dos pacientes, atingir a estabilização do atual estado clínico é um resultado excelente e almejado pelo grupo. De acordo com a grande maioria dos participantes, a estabilização do seu estado clínico atual representaria um considerável progresso terapêutico.

Em relação ao cenário brasileiro, o INAME reforça a necessidade de considerar cuidadosamente a experiência relatada pelo Dr. Edmar Zanoteli durante a apresentação do tema na 92ª. Reunião da Conitec.

4 – Evidências Econômicas

4.1 – Impacto Orçamentário e alguns aspectos epidemiológicos

Em relação à análise do impacto orçamentário, o relatório da Conitec traça diversos cenários para tentar estimar a população com AME 5q de início tardio no Brasil.

O demandante utilizou dados científicos internacionais de prevalência disponíveis para estimar uma população de 2.932 pacientes com AME 5q de início tardio no Brasil. Temos evidências de que estes dados epidemiológicos internacionais não se prestam a fornecer uma boa estimativa de pacientes com AME de início tardio que seriam tratados no Brasil. E isso por vários motivos. Primeiro, porque desconsidera os casos de indivíduos que não conseguem ter o diagnóstico correto da doença, ou que o tem muito tardiamente, mais de vinte anos após o início dos sintomas, como se vê diversos relatos no Brasil.

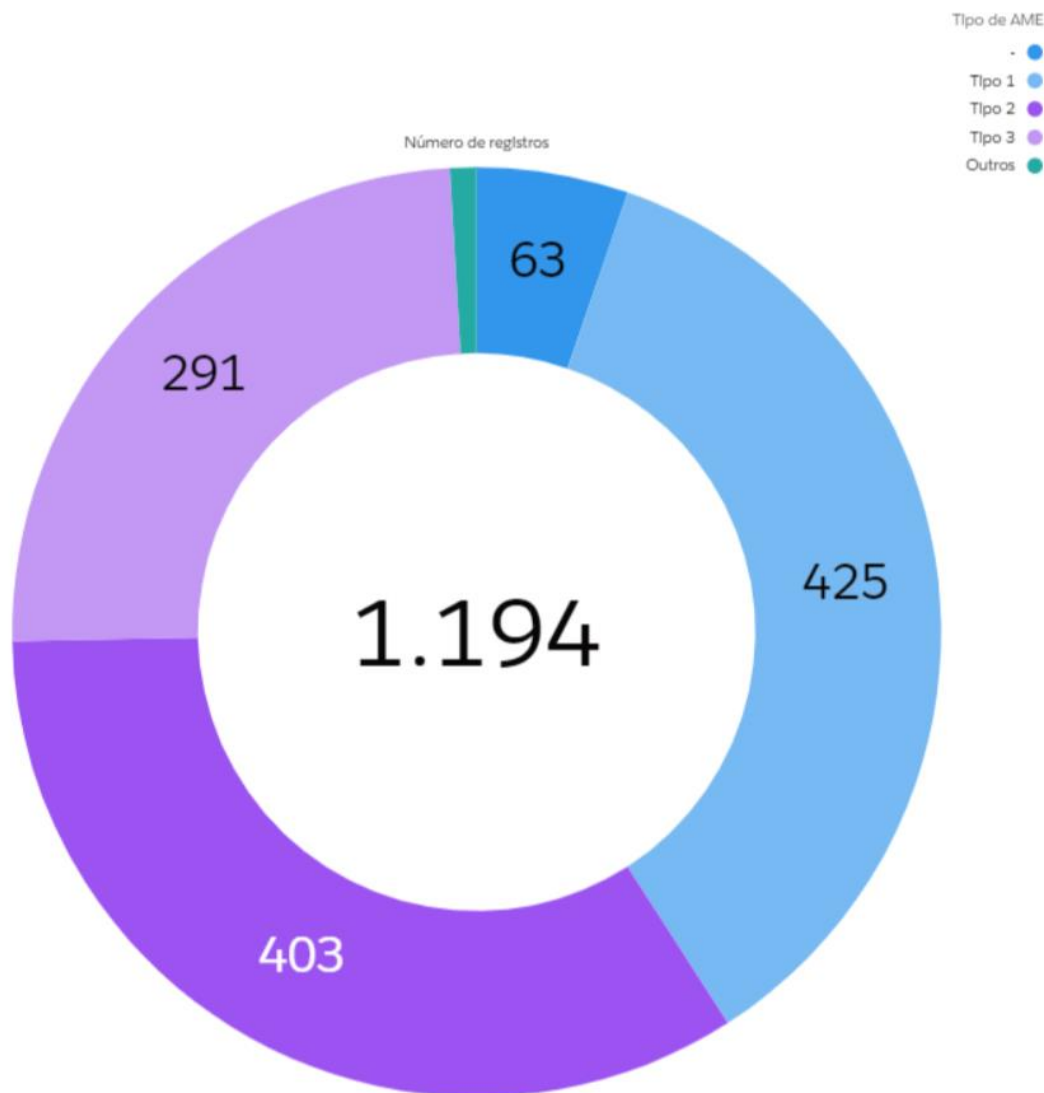
Segundo, porque parecem estar superestimados. Desde fevereiro/2018 o INAME vem realizando um intenso trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME no Brasil, através de uma busca ativa por pacientes em todas as regiões do Brasil realizada por uma equipe capilarizada.

O objetivo do projeto é construir informações consistentes e relevantes sobre e para a Comunidade AME que possam ser úteis na elaboração de políticas públicas adequadas para os pacientes.

Especialmente considerando a ausência de dados epidemiológicos oficiais a respeito da prevalência e incidência da AME no Brasil, acredita-se que se trata do levantamento mais extenso e mais atual já realizado sobre a população com AME no país.

Atualmente, este trabalho mapeou uma população de 1.194 pacientes, distribuídos conforme o gráfico abaixo. Do total, 425 (35,62%) são do tipo 1, 403 (33,78%) são do tipo 2, 291 (24,39%) são do tipo 3 e 11 (0,92%) são de outros tipos. Em 63 pacientes (5,28% dos casos), não foi possível definir o tipo.

Pacientes por Tipo



Neste cenário, teríamos em torno de 705 pacientes AME 5q de início tardio no Brasil.

Do total de pacientes no Brasil, em setembro de 2020, havia em torno de 620 pacientes em tratamento com Spinraza, considerando todos os tipos e idades e todos os tipos de acesso (seja via PCDT, via saúde suplementar, ou via judicial).

Se tomarmos o total da população de 1.194 pacientes e descontarmos os 620 pacientes em tratamento, restam 574 pacientes que ainda não estão em tratamento. Nesse número também estão incluídos os pacientes em ventilação invasiva permanente que foram excluídos pelo PCDT e que não conseguiram acesso pela via judicial.

Em agosto de 2020, em *live* realizada em uma rede social, o Secretário da SCTIE forneceu a informação de que 467 pacientes dos Tipos 2 e 3 cadastraram-se após chamada do Ministério da Saúde para receber a medicação via compartilhamento de risco. Confrontando essa informação com as informações obtidas pelo levantamento do INAME, concluímos que, dos 574 pacientes ainda sem tratamento em setembro/2020 no Brasil, 467 são dos Tipos 2 e 3 e 107 são do Tipo 1 em ventilação invasiva permanente que não tiveram acesso nem pelo PCDT nem pela via judicial. Observa-se que esses indicadores se apresentam extremamente consistentes para indicar a população real de pacientes com AME no Brasil.

Portanto, o cenário “b” (página 54 do relatório) mostra-se muito mais realista para fins de estimativa de impacto orçamentário, devendo ser desconsiderado o cenário “a” que apresenta intervalo de R\$ 2,47 a R\$ 9,06 bilhões de impacto orçamentário, que além de ser muito desfavorável à incorporação, não reflete a realidade brasileira. 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.

5 – Avaliação por Outras Agências de ATS

O relatório da Conitec relata a experiência de quatro agências de ATS. Em todas elas houve a recomendação e a incorporação de nusinersena, de alguma forma, a pacientes com AME Tipo 2 e Tipo 3.

Cabe mencionar especialmente o caso do NICE, da Inglaterra, que se trata de uma agência que é referência para a Conitec. Lá, a recomendação foi de fornecimento do nusinersena para o tratamento da AME 5q para pacientes com AME pré-sintomática ou AME tipos 1, 2 ou 3, excluindo todos os pacientes que não andam tipo III e todos os pacientes tipo IV (início na idade adulta), em acordo de acesso gerenciado. Ou seja, embora com algum tipo de restrição, o acesso foi incorporado de maneira bastante ampla.

Não existe relato de nenhuma agência de ATS no mundo que concluiu pela não recomendação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de maneira absoluta aos pacientes Tipo 2 e Tipo 3. É preciso refletir profundamente o que isso representa: o Brasil seria o primeiro país do mundo com um processo de avaliação formal de incorporação de tecnologia por uma agência a recusar a incorporação a todos os pacientes do Tipo 2 e Tipo 3, na contramão do que se tem visto em todo o planeta.

Mais de 40 países já incorporaram nusinersena. Desses, mais da metade garantem acesso amplo, sem qualquer tipo de restrição aos pacientes. Nos países que estabeleceram algum tipo de restrição, normalmente o fazem para pacientes maiores de 18 anos ou alguma outra configuração ainda mais abrangente.

6 – Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Como mencionado, hoje existem no Brasil mais duas terapias aprovadas pela Anvisa para tratar a a AME: o risdiplam (terapia oral) e o onasemnogeno abeparvoveque (terapia gênica).

Não existem evidências científicas ou estudos comparativos que indicam que uma terapia é superior a outra em termos de resultados. Como a AME é uma doença degenerativa e o SUS ainda não disponibiliza opção terapêutica medicamentosa para a maioria dos tipos e condições, não se pode deixar de incorporar uma terapia porque se está esperando a chegada de outra.

O INAME acredita que o melhor cenário para todos – pacientes, famílias, médicos e sistemas de saúde) é que todas as medicações sejam incorporadas ao SUS e disponibilizadas para que paciente, família e médico possam juntos escolher qual o melhor tratamento para cada caso concreto, e para que a concorrência e a negociação em escala possibilitem negociações com os melhores preços possíveis.

7 – Considerações Finais

Em junho de 2019, foi publicada a Portaria 1297/2019, que estabeleceu a modalidade de compartilhamento de risco. Em 10/2019 o então Secretário da SCTIE afirmou, em audiência pública na Câmara dos Deputados, que os pacientes dos Tipos 2 e 3 receberiam a medicação ao mesmo tempo que os pacientes Tipo 11, e convocou as famílias a realizarem cadastro no telefone 136 para iniciar esse processo. As famílias se cadastraram em Novembro de 2019. Em Agosto de 2020, durante *live* em rede social, o Secretário da SCTIE informou que 467 pacientes cadastraram-se para receber o tratamento. Desde a data que se cadastraram, esses pacientes nunca mais tiveram qualquer devolutiva do Ministério da Saúde.

O Ministério da Saúde criou uma expectativa real e concreta para esses pacientes, e precisa dar uma solução que resulte em um retorno de acesso ao tratamento a essas famílias.

8 – Conclusão

A não recomendação de incorporação de nusinersena para tratamento de pacientes com AME Tipo 2 e Tipo 2 pelo SUS é, na verdade, uma negação a esses pacientes do direito à saúde, à qualidade de vida e à vida.

¹ Notas taquigráficas da audiência pública disponíveis em <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2019/11/UTF-8Notas-Taquigra%CC%81ficas-Audie%CC%82ncia-Pu%CC%81blica-30-10-2019-Ca%CC%82mara-dos-Deputados-Reunia%CC%83o-de-Comissa%CC%83o-CPD.pdf>, na qual destaca-se, à página 9, as seguintes falas:

“O SR. DENIZAR VIANNA ARAÚJO – (...) Item 6: **"O compartilhamento de risco para os tipos 2 e 3 como está?"** Como eu apresentei aqui, ele foi o processo, ele foi o instrumento gerencial que nos permitiu oferecer esse acesso.

"Esses pacientes terão acesso ao medicamento no mesmo momento em que os pacientes do tipo 1?" Sim, quando o medicamento chegar ao País, nós não vamos tratar o tipo 1 e depois tratar os tipos 2 e 3. Nós vamos tratar os pacientes de maneira semelhante.

"Em caso de resposta negativa, então quando será a disponibilização dos medicamentos aos pacientes dos tipos 2 e 3?" Como já comentei, o tratamento é para os três tipos.”

O relatório da Conitec reconhece que o benefício dessa tecnologia isolada existe. Afirmar que tal benefício não é capaz de modificar o curso da doença é uma conclusão simplista, inconsistente com as evidências científicas analisadas e injusto com as pessoas que convivem com a doença. Interromper a progressão da doença, em muitos casos, representa autonomia para comandar a sua própria cadeira de rodas, para levar o seu próprio talher à boca e alimentar-se sozinho, para não perder a marcha. Representa qualidade de vida. Em outros casos, como em Tipos 2 fracos, pode representar mais do que qualidade, mas a própria vida.

Afirmar que pode ter havido uma possível influência de outras intervenções como cuidados fisioterapêuticos no desfecho dos pacientes é raso e não possui base científica. Todos os pacientes que não são tratados com nusinersena seguem mantendo outras intervenções de reabilitação, e o estudo brasileiro de MENDONÇA et al. (2020) deixa claro, através do grupo de controle, que isso, isoladamente, não é capaz de interromper a progressão da doença.

Faz-se necessário olhar com mais cuidado para a realidade destes pacientes, tendo em vista que o curso natural da doença, já amplamente documentado por estudos científicos, é devastador. Em se tratando de doença complexa com manifestação tão variada na população de pacientes,

A posição do INAME é que nusinersena deve ser incorporado no SUS para todos os pacientes Tipo 2 e Tipo 3, tendo em vista a 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.

Contudo, se por alguma razão, este cenário não puder ser alcançado, recomenda-se alguma das soluções abaixo propostas **como alternativa à recomendação de não incorporação, indistintamente, a todos os pacientes:**

- Recomendação de incorporação com acompanhamento da população em tratamento e reavaliação da tecnologia e dos resultados apresentados após um período de três anos;
- Recomendação de incorporação com algum 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;
- Recomendação de incorporação com algum critério de limitação de público alvo, desde que não tão restritivo e desde que com o compromisso de revisão futura para avaliar novos dados e incluir eventual grupo não incluído neste momento.

O INAME é favorável, ainda, a uma possível negociação com a indústria proprietária do medicamento para redução do valor de venda dos frascos ao Ministério da Saúde em proporções superiores aos descontos propostos no dossiê apresentado pelo demandante, considerando o novo momento do mercado, após a aprovação pela Anvisa de mais duas terapias para tratar a AME no Brasil.

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>.

Bach JR. There are other ways to manage spinal muscular atrophy type 1. *Chest*. 2005;127(4):1463; author reply 1463-1464.

Bach JR, Goncalves MR, Hamdani I, Winck JC. Extubation of patients with neuromuscular weakness: a new management paradigm. *Chest*. 2010;137(5):1033-1039.

Bach JR. The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9(1):45-50; quiz 50; discussion 55-46.

Bach JR, Tuccio MC, Khan U, Saporito LR. Vital capacity in spinal muscular atrophy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(6):487-493.

Bach JR, Goncalves MR, Hon A, et al. Changing trends in the management of end-stage neuromuscular respiratory muscle failure: recommendations of an international consensus. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92(3):267-277.

Calucho, M. et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 208 - 215.

Chatwin M, Bush A, Simonds AK. Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type I. *Arch Dis Child*. 2010.

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.

Finkel, Richard S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 197 – 207.

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);

Giannini A, Pinto AM, Rossetti G, et al. Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1. *Intensive Care Med*. 2006;32(11):1851-1855.



Glanzman, A.M. et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010 March ; 20(3): 155–161.
doi:10.1016/j.nmd.2009.11.014.

Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, Zanoteli E. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis.* 2020 Oct 13.

Mercuri E., Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 2, 103 – 115.

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>.

Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017 May;27(5):428-438.

Sansone, VA, De Vivo DC, Bertini E. Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. Presented at: 5th Congress of the European Academy of Neurology (EAN). Jun 29th Jul 2nd, 2019; Oslo, Norway.

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);