

Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

“ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME)”

Consulta Pública nº 58/2022 - Setembro/2022

1 – Introdução

Esta contribuição tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação “Onasemnogênio abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)”, elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado sob a supervisão dos médicos especialistas do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, que é composto por profissionais de saúde (médicos e fisioterapeutas) especialistas em atrofia muscular espinhal, que são referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

A recomendação preliminar foi não favorável à incorporação no SUS do medicamento. O INAME discorda desta recomendação e opina que o medicamento deve ser incorporado no SUS, pelas razões que passa a expor.

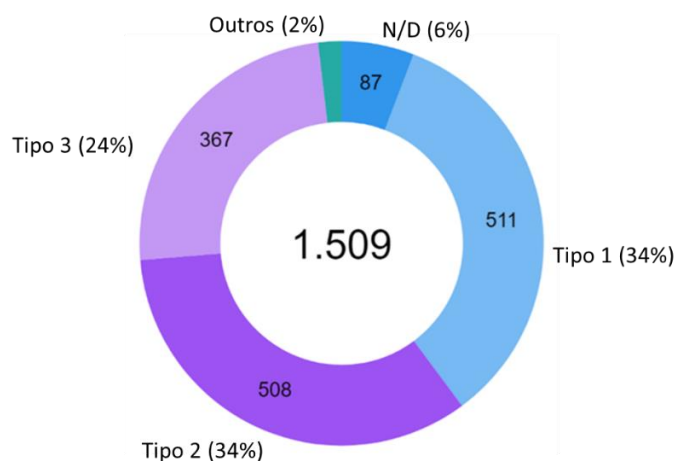
2 – Considerações iniciais - Informações sobre a População com AME no Brasil

Desde 2019, 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 deste 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 tem mapeado uma população de 1.509 pacientes, distribuídos conforme o gráfico abaixo. Do total, 511 (34%) são do tipo 1; 508 (34%) são do tipo 2; 367 (24%) são do tipo 3 e 28 (2%) são de outros tipos. Em 87 pacientes (6% dos casos), não foi possível definir o tipo.



Sabe-se que, atualmente, mais de 900 pacientes estão em tratamento com nusinersena, o que representa cerca de 60% da população total mapeada pelo INAME. Contudo, segundo dados do DataSUS (07/2022), apenas 185 pacientes do Tipo 1 estão ativos no tratamento através do PCDT (o que equivale a 20% do total de pacientes tratados, e 36% do total de pacientes Tipo 1 mapeados pelo INAME), e apenas 20 pacientes do Tipo 2 estão ativos no tratamento através do PCDT (o que equivale a 2% dos pacientes tratados). Este mapa foi apresentado na reunião plenária do dia 17/08/2022.

No caso de pacientes Tipo2, o fato de o acesso a nusinersena via PCTD ter sido disponibilizado aos pacientes do Tipo 2 somente há alguns meses justifica a quantidade reduzida. No caso do Tipo 1, acredita-se que a quantidade relativamente baixa de pacientes no PCDT, aquém da quantidade inicialmente estimada pela Conitec quando da avaliação econômica e de impacto orçamentário na ocasião da avaliação da tecnologia, tenha as possíveis justificativas:

- os pacientes que tiveram acesso ao tratamento pela via judicial, antes da sua incorporação ao SUS, permanecem por esta via de acesso;
- o fato de o PCDT estabelecer a ventilação invasiva permanente como critério de exclusão levou os pacientes com essa condição (que no caso do Tipo 1 são muitos) a buscarem outras formas de acesso;
- alguns pacientes recebem o tratamento através da saúde suplementar.

Estima-se que 108 pacientes estejam em tratamento com risdiplam atualmente, o que representa cerca de 7% da população total mapeada pelo INAME.

Até 09/2022, segundo o mapeamento realizado pelo INAME, pelo menos 119 pacientes no Brasil receberam Zolgensma. Estes foram os principais meios de acesso dos pacientes ao tratamento:

- Estudo clínico Ofélia: 10 pacientes
- Outros estudos clínicos (exterior): 2 pacientes
- Programa Global Assistencial oferecido pela Novartis: 9 pacientes
- Recursos próprios ou campanhas de arrecadação: 8 pacientes
- Saúde suplementar (pela via judicial ou não): 6 pacientes
- Poder Público (pela via judicial): 84

Como se nota, mais de 70% dos pacientes tiveram o acesso pela via judicial, contra o Poder Público (maioria contra a União).

A partir da base de dados de pacientes mapeados, buscando agregar rigor científico e alcançar um entendimento cada vez maior desta população e de suas necessidades, o INAME idealizou o primeiro estudo epidemiológico brasileiro sobre AME, através de um registro auto reportado de pacientes com atrofia muscular espinhal. Este estudo, registrado na Plataforma Brasil e aprovado por comitê de ética (Número Protocolo CEP: 5100. Número do Parecer: 4.424.808), tem como investigadores o Dr. Edmar Zanoteli e o Dr. Rodrigo de Holanda Mendonça (FM-USP). Consiste em um questionário completo, que é respondido pelo paciente ou seu responsável, que aborda questões relacionadas a diagnóstico, marcos motores, observações clínicas, intervenções farmacológicas e terapêuticas. A captação de respostas aconteceu entre janeiro e dezembro de 2021, atingindo o total de 750 pacientes respondentes, dos quais 706 foram considerados na população do estudo. Esta população ficou distribuída conforme a Tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Porcentagens dos diferentes tipos de ame, faixa etária geral e sexo

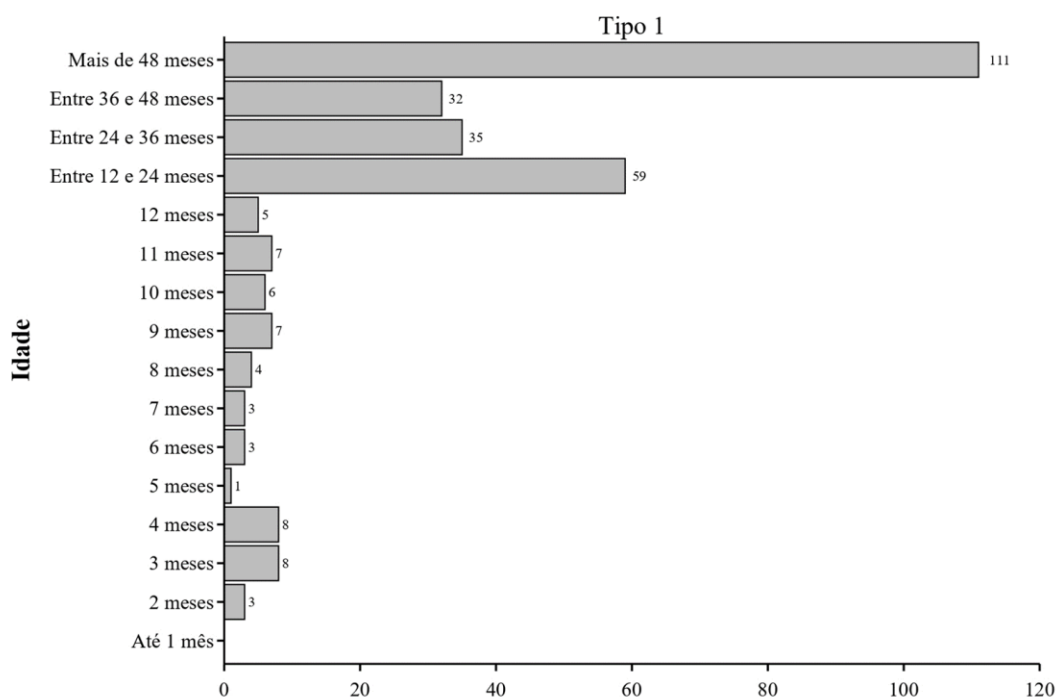
Características	Total, N = 706 ¹	Tipo 1, N = 296 (42%) ¹	Tipo 2, N = 235 (33%) ¹	Tipo 3, N = 160 (23%) ¹	Outros, N = 15 (2.1%) ¹	Valor p ²
Idade (anos)	8.0 (3.0, 20.0)	3.0 (1.0, 6.0)	11.0 (6.0, 21.5)	26.0 (12.0, 36.2)	33.0 (1.5, 40.5)	<0.001
Sexo						0.071
Feminino	366 (51.8%)	146 (49.3%)	114 (48.5%)	98 (61.3%)	8 (53.3%)	
Masculino	339 (48.0%)	150 (50.7%)	120 (51.1%)	62 (38.8%)	7 (46.7%)	
Não especificado	1 (0.1%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

¹Mediana (AIQ); n (%)

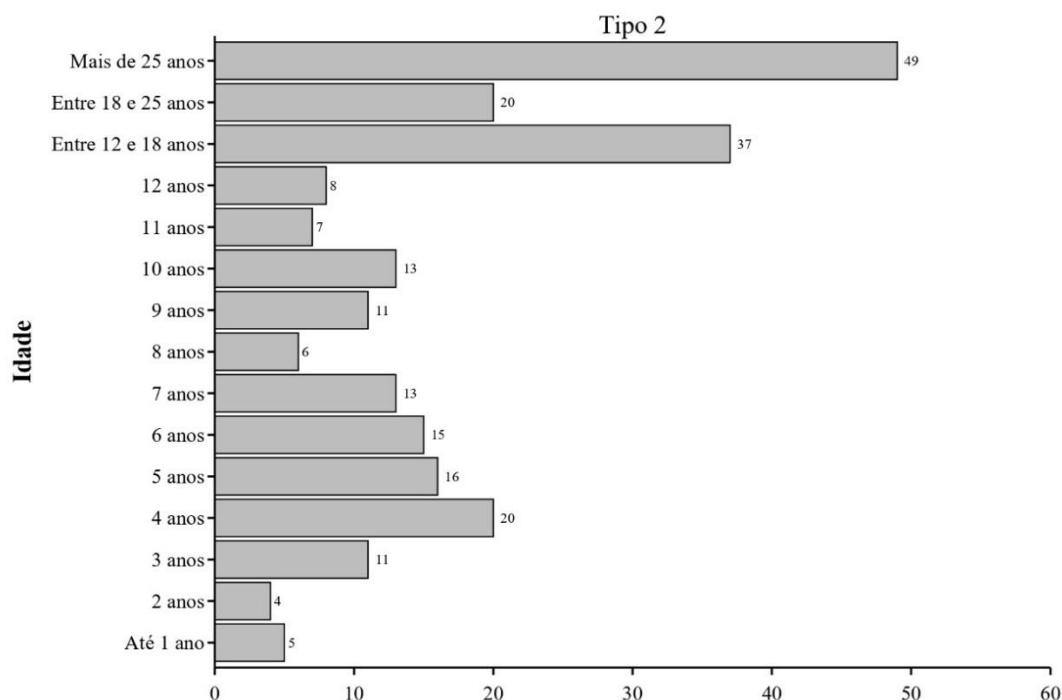
²Teste de Kruskal-Wallis; Teste exato de Fisher

Nesta população estudada, **a mediana de idade de diagnóstico genético dos pacientes do Tipo 1 é de 12 meses, sendo que 49% dos pacientes do Tipo 1 tiveram diagnóstico até os seis meses de idade.** Já a mediana da idade no diagnóstico dos pacientes do Tipo 2 é de 36 meses. Merece menção o fato de que os exames genéticos se tornaram mais acessíveis aos pacientes a partir de 2017, ou seja, nos últimos 5 anos. Antes disso, muitos pacientes já possuíam diagnóstico clínico de AME, mas sem confirmação genética.

Em relação aos pacientes do Tipo 1, a distribuição de idade da população acontece conforme o gráfico 1 abaixo, o que indica que 114 pacientes, ou quase 40% da população do estudo, está dentro da faixa etária com indicação de uso de Zolgensma, segundo a bula aprovada pela Anvisa.



Em relação aos 235 pacientes do Tipo 2, a população segundo idades distribui-se conforme o gráfico 2 abaixo:



3 – Evidências Clínicas

Todos os estudos clínicos (START, LT-001, STRIVE-US, STRIVE-EU), estudos de comparação indireta (DABBOUS, 2019, BISCHOF, 2021, RIBERO, 2022) e estudos observacionais (WALDROP, 2020, CHAND, 2021, WEISS, 2021, D’SILVA, 2022) apresentados mostram um perfil de eficácia muito robusto e satisfatório da medicação. Isso é inegável, mesmo com as considerações que levaram à certeza geral das evidências terem sido julgadas como baixa.

Portanto, do ponto de vista de evidências clínicas, é indiscutível que elas existem, como já reconhece o relatório da Conitec, e que são suficientes para respaldar a tomada de decisão pela incorporação, até para que haja coerência em relação às decisões anteriores tomadas pelo órgão sobre outros medicamentos para AME. Por isso, **o INAME opina que o tratamento deve ser incorporado segundo os critérios de bula aprovados pela ANVISA**. Este é o melhor cenário, no qual a instituição acredita e recomenda.

Ainda se discute bastante se a amplitude dos resultados de Zolgensma é superior aos demais tratamentos para AME disponíveis, ou o quão superior esses efeitos seriam. Mas parece ser indiscutível que o tratamento é eficaz, após mais de três anos da aprovação do medicamento pela FDA e mais de 2200 pacientes que receberam esta terapia gênica no mundo.

Neste ponto, a título comparativo, é importante retornar à discussão da Conitec que levou à incorporação de Nusinersena ao SUS para AME Tipo 2 (Consulta Pública nº. 63/2020). Naquela ocasião, foi pontuada a “*grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo*”¹. Obviamente, para

¹ Disponível para acesso em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Nusinersena_AME-tipolleIII_CP63_2020.pdf. Página 38.

o caso de um medicamento novo em um contexto de doenças raras, a existência de incerteza é esperada. Partindo dessa premissa, há dois caminhos a seguir. O primeiro, que na visão do INAME é incorreto, é optar pela não incorporação, impedindo o acesso dos pacientes tempestivo e com equidade a uma tecnologia nova com potencial de trazer benefícios aos pacientes, e continuando a arcar com as consequências das altas taxas de judicialização. Em um mundo onde a evolução tecnológica é cada vez mais veloz, e diante de uma doença grave e progressiva com uma história natural devastadora amplamente descrita, adotar esse caminho é o mesmo que fechar as portas à inovação. O segundo caminho possível, é optar pela incorporação, considerando o potencial de benefício aos pacientes e economia ao sistema, tomando-se as devidas precauções em relação ao acompanhamento dos resultados do uso desta nova tecnologia e estabelecendo-se um período após o qual deve ser feita nova análise e revisão.

Este foi o caminho acertadamente escolhido pela Conitec em relação a Nusinersena para AME Tipo 2, o primeiro fármaco para tratar a AME disponibilizado àquele grupo de pacientes. Espera-se que a mesma lógica seja aplicada na presente avaliação para incorporação de onasemnogeno abeparvoveque.

São exemplos de recomendações que poderiam considerar as questões acima de maneira diferente da recomendação inicial apresentada pela Conitec nesta consulta pública, o que seria muito mais favorável ao paciente e à inovação:

- **Recomendação de incorporação conforme os critérios de bula, com reavaliação da tecnologia e dos resultados apresentados após um período de três anos – posição preferencial do INAME;**
- **Caso não seja possível a recomendação acima, alternativamente: recomendação de incorporação com algum critério de limitação de público-alvo, mais reduzido do que o critério de bula, desde que não inferior a 12 meses de idade, que é a mediana de idade no diagnóstico genético da população do estudo epidemiológico do INAME, e poderia ser extrapolada para estimar a idade no diagnóstico da população de AME Tipo 1 no Brasil. Aprovar a incorporação com critério de inclusão de idade inferior a 12 meses continuaria deixando de fora a maioria dos pacientes, e este não deve ser o objetivo de uma política pública.**

Para além das evidências sobre eficácia, é importante destacar que a questão posológica: o fato de Zolgensma ser uma terapia de dose única torna esta medicação muito atrativa, especialmente quando consideramos que a outras duas terapias disponíveis devem ser administradas pelo resto da vida do paciente. O INAME considera que não foi dada a devida importância a essa questão no relatório preliminar. A facilidade e a comodidade da dose única para o paciente precisam ter maior peso nas considerações para a incorporação deste tratamento. *“A conveniência é uma coisa que não precisa nem ser comprovada – talvez esteja aí um ponto de baixa incerteza.”* – Luiz Correia, durante a reunião plenária do dia 17/08/2022.

4 – Efeitos Adversos

O INAME possui grande preocupação com os potenciais efeitos adversos do tratamento com Zolgensma, principalmente porque podem ser de grande magnitude, inclusive fatais.

Estes eventos adversos parecem ser potencialmente maiores quanto mais velho e mais pesados os pacientes são quando recebem a terapia.

Dos 119 pacientes mapeados pelo INAME que receberam a terapia gênica, 3 (2,5% do total) foram a óbito, sendo que em dois casos o óbito aconteceu até 14 dias após a infusão, e em um caso o óbito aconteceu até 60 dias após a infusão. Dois pacientes eram do Tipo 1 e um paciente era do Tipo 2. As crianças tinham idade aproximada de 2 anos, 1 anos e 4 meses e 1 ano e 8 meses. O INAME não tem informações completas ou detalhadas sobre a causa destes óbitos.

A discussão sobre efeitos adversos e os cuidados para o seu monitoramento após a aplicação do medicamento devem ser ampliada em momento oportuno, em especial quando da elaboração do PCDT, após a incorporação do tratamento.

5 – Avaliação Econômica e Impacto Orçamentário

Sem entrar no mérito das premissas adotadas pelo demandante, é certo que, quanto maior o horizonte de tempo analisado, do ponto de vista exclusivamente de custo de tratamento de um paciente, o cenário torna-se mais favorável a Zolgensma, porque a dose única inicial do tratamento será diluída em um intervalo de tempo cada vez maior, e mais desfavorável aos demais tratamentos disponíveis no SUS (nusinersena e risdiplam), porque são tratamentos em que o paciente precisa receber a medicação anualmente, pelo resto da vida.

É certo também que, com o surgimento e a incorporação das terapias medicamentosas, mais pacientes estão tendo acesso a tratamentos cada vez mais cedo, e por isso estão vivendo mais e melhor.

Em relação à proposta apresentada, três aspectos são importantes e merecem atenção: o **preço**, as **condições de pagamento** e a **proposta de compartilhamento de risco** apresentada.

O INAME reconhece que, atualmente, o Brasil é um dos países do mundo onde o Zolgensma possui o menor custo. Isso deve-se, principalmente, ao fato de a CMED não ter aprovado o preço inicialmente proposto pela indústria proprietária do medicamento, o que gerou um imbróglio que resultou em pedidos de reconsideração e recursos, em um cenário que levou a um atraso de mais de um ano para a definição do preço CMED – com todas as implicações e prejuízos que esse atraso gerou à Comunidade AME.

Ainda assim, o INAME avalia que o **preço** proposto de R\$ 5.722.712,79 é alto e que a indústria proprietária da tecnologia deveria empreender esforços para apresentar proposta de preço mais favorável à sustentabilidade do sistema público de saúde, especialmente considerando a existência de outras terapias eficazes já incorporadas.

Quanto à **forma de pagamento**, o INAME avalia que a proposta de parcelamento apresentada pela empresa foi tímida, tanto no prazo quanto no elevado percentual exigido na primeira parcela (50%). A sugestão seria de que esta proposta considerasse pelo menos o horizonte de 5 anos para o parcelamento, pois já foram publicados os resultados do primeiro seguimento de 5 anos do estudo de acompanhamento LT-001, o que pode representar uma garantia para ambas as partes de que, neste horizonte de 5 anos, a medicação mantém os seus efeitos e resultados positivos.

Nesse sentido, em termos de fluxo de caixa, não se pode desconsiderar que as outras duas terapias oferecidas pelo SUS são mais vantajosas para o sistema de saúde, e uma proposta mais arrojada em termos de forma de pagamento poderia mitigar essa desvantagem do Zolgensma.

Quanto à **proposta de compartilhamento de risco**, faz-se necessário tecer alguns comentários a respeito desta modalidade.

Acordos de compartilhamento de risco têm a finalidade de fazer com que as tecnologias cheguem mais rápido aos pacientes, apesar de existirem ainda algumas incertezas em relação à sua disponibilização para os pacientes. O objetivo de um acordo de compartilhamento de risco não deve ser gerar economia para o sistema, mas sim fazer a tecnologia chegar mais rápido ao paciente, dividindo-se com a indústria os riscos e incertezas associados a esta tecnologia. Vale lembrar que essas incertezas se relacionam não somente ao aspecto da efetividade, como também da segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário.

O INAME acredita que a ferramenta pode ser extremamente vantajosa para o SUS e para os pacientes, se bem implantada e utilizada. Contudo, acredita também que não se deve adotar, logo no primeiro acordo, uma configuração muito complexa, especialmente em termos de desfechos e acompanhamento, pois tem-se um país continental, com grandes diferenças regionais, e os desafios de um modelo mais complexo poderiam representar prejuízos importantes a todos os envolvidos.

Nesse sentido, parece evidente que a incerteza mais difícil de se avaliar é aquela relacionada à eficácia/efetividade da tecnologia, devido a todo contexto de dificuldades de monitoramento padronizado e das nuances e diferenças de resultados nos pacientes, em uma população tão diversa como é a da Comunidade AME.

De outro lado, parece-nos que a questão da eficácia não é a maior das incertezas que existem em torno do Zolgensma, como se pode observar nos desfechos das evidências clínicas apresentadas e avaliada pela equipe técnica da Conitec na reunião plenária do dia 17/08/2022 e no relatório de recomendação preliminar.

O INAME avalia que os riscos relacionados a segurança e ao impacto orçamentário da incorporação da tecnologia no SUS seriam, hoje, os de maior interesse para o acordo de acesso gerenciado, de forma a proteger, respectivamente, os pacientes e a sustentabilidade do sistema de saúde.

Assim, entende-se que a proposta originalmente pensada pelo DGITS/SCTIE, que foi apresentada na reunião plenária, não seria o melhor modelo, pois:

- A população de pacientes idealizada para o modelo (até 6 meses de idade) deixaria de fora do acesso grande parte da população de pacientes com AME Tipo 1 no Brasil, considerando que a idade média de diagnóstico no Brasil é superior a 6 meses. Este subgrupo também não é o mais indicado, pois esta foi justamente a população do principal estudo clínico. Ou seja, o acordo de compartilhamento de risco deveria buscar minimizar os riscos de outras populações, e não daquela que tem as mais fartas evidências disponíveis.
- O foco no monitoramento da eficácia foi construído pelo DGITS/SCTIE de maneira equivocada, pois não se espera que os pacientes que fazem uso de Zolgensma consigam permanecer em pé sem suporte por 30 segundos após 36 meses do uso da medicação, ou dar seis passos de forma independente após 48 meses da infusão. Se esses marcos não forem alcançados, não significa que houve falha terapêutica – como muito bem ponderado pelo médico especialista Dr. Edmar Zanoteli durante a reunião plenária. A questão é muito mais complexa e de difícil avaliação do que se imagina. Os resultados de cada paciente dependem muito mais da gravidade da manifestação da doença em cada caso, e de quão mais cedo a criança inicia o tratamento após o aparecimento do sintoma. “A terapia não é regenerativa. (...) Se a criança já tem uma perda neuronal importante, o ganho vai ser menor.” – Dr. Edmar Zanoteli, durante a reunião plenária do dia 17/08/2022.

- A proposta poderia ter buscado mitigar riscos de segurança e impacto orçamentário de forma mais direta e robusta.

Em relação à proposta de acordo de acesso gerenciado apresentada pela indústria (parcelamento do pagamento sendo 50% na infusão, 30% após 12 meses e 20% após 24 meses, e cancelamento das parcelas vincendas em caso de morte ou evolução para ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença) a avaliação do INAME é que esta proposta foi tímida e insuficiente.

Especialmente em relação às incertezas quanto à segurança do medicamento, entende-se que um acordo minimamente racional seria a devolução integral dos recursos investidos e pagos pelo Ministério da Saúde, em caso de óbito ou evolução para ventilação permanente de pacientes que tiveram tais desfechos em decorrência do uso da terapia. Obviamente, não se espera que haverá muitos casos com esse desfecho, mas os que ocorrerem, considerando a sua gravidade e o significado devastador para as famílias, a devolução integral dos recursos seria o mínimo razoável em termos de acordo – até porque a indústria tem que se responsabilizar por tais fatalidades, caso fique comprovado que decorreram do uso da medicação (seja devido a microangiopatia trombótica, a imunossupressão por uso prolongado de corticoides, ou outra causa relacionada). No caso de morte ou evolução para ventilação invasiva permanente em decorrência da evolução da doença, sem haver relação com o uso da terapia, o acordo poderia prever o cancelamento de parcelas a vencer.

Seria importante a construção de um acordo de acesso gerenciado que possa reduzir os riscos de impactos orçamentário. A implementação de um teto máximo de quantidade de doses compradas, acima da qual o Ministério da Saúde receberia bonificações, poderia ser uma ideia de implementação relativamente simples, que atingiria tal objetivo.

6 – Avaliação por Outras Agências de ATS

O relatório da Conitec relata a experiência de três agências de ATS. TODAS elas emitiram parecer recomendando a incorporação do fármaco.

Espera-se que a Conitec não seja a primeira agência de ATS a ir na contramão do que está acontecendo no mundo, ou seja, não recomendar a incorporação SUS para nenhum grupo de pacientes. Por isso, espera-se que o órgão mude a sua recomendação após o recebimento das contribuições nesta Consulta Pública.

7 – Considerações Finais

O INAME tem a convicção de que o melhor cenário para todos (pacientes, famílias, médicos e sistema de saúde) é que os três tratamentos para AME estejam disponíveis no SUS, no momento do diagnóstico, para que, juntos, família e médico possam decidir qual é a melhor opção terapêutica para aquele caso concreto. Por isso, a posição da instituição é **pela incorporação de Zolgensma ao SUS, dentro dos critérios de bula aprovados pela ANVISA, ou seja, pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) do tipo I ou com até 3 cópias do gene SMN2.**

Caso, por qualquer motivo, a Conitec entenda não ser possível a incorporação do tratamento nessas condições, o INAME opina que deve haver a **recomendação de incorporação com algum critério de limitação**

de público-alvo, mais reduzido do que o critério de bula, desde que não inferior a 12 meses de idade, que é a mediana de idade no diagnóstico genético da população do seu estudo epidemiológico em curso, e poderia ser extrapolada para estimar a idade no diagnóstico da população de AME Tipo 1 no Brasil. Aprovar a incorporação com critério de inclusão de idade inferior a 12 meses continuaria deixando de fora a maioria dos pacientes, e este não deve ser o objetivo de uma política pública.

Atualmente, como se nota, parte dos pacientes brasileiros estão tendo acesso ao Zolgensma. Infelizmente, esse acesso não acontece com equidade nem com eficiência (tanto do ponto de vista médico como do ponto de vista econômico).

Infelizmente, em um país continental e heterogêneo como o Brasil, os pacientes que têm acesso ao Zolgensma são aqueles que possuem melhores condições de contratarem bons advogados e de recorrerem ao sistema judicial. Mesmo na justiça, enquanto muitas crianças conseguem liminares ou sentenças favoráveis, outras têm o acesso negado. O resultado é falta de equidade e muita injustiça. São situações muito complexas, muitas vezes difíceis de entender ou de digerir, pelas quais estas famílias precisam passar na longa e desgastante jornada da busca do acesso ao tratamento.

Ainda que uma quantidade considerável de pacientes esteja tendo acesso ao tratamento pela via judicial, devido à lentidão da Justiça brasileira, esse acesso costuma demorar a chegar. Geralmente, os pacientes levam cerca de um ano desde o diagnóstico e o pedido do tratamento até que a criança efetivamente recebe a medicação. Em alguns casos, esse tempo é ainda maior. Isso traz duas consequências, uma para o paciente e outra para a fonte pagadora, que em geral é o Ministério da Saúde.

Sabe-se que, qualquer que seja o fármaco, quanto mais cedo for o início do tratamento farmacológico em pacientes com AME, melhores serão os resultados obtidos. A consequência para os pacientes do atraso resultante em um acesso tardio é que os resultados alcançados não serão os melhores resultados possíveis.

De outro lado, enquanto não conseguem o acesso ao Zolgensma pela via judicial, as crianças são tratadas com nusinersena, que é a medicação atualmente disponível no SUS. Ocorre que, em relação a nusinersena, o custo do primeiro ano de tratamento é o dobro do custo dos anos seguintes, pois são necessários 6 frascos no primeiro ano, e 3 frascos por ano a partir do segundo ano.

Logo, no cenário atual, todos perdem. Perdem os pacientes, que estão perdendo a janela ideal para receber o tratamento com Zolgensma logo após o diagnóstico e ter o melhor prognóstico possível. Perde o Ministério da Saúde, que está pagando caro e pagando duas vezes, já que através da judicialização fornece Zolgensma tardiamente, pagando preço mais caro (preço CMED sem o desconto proposto no dossiê de incorporação), após ter custeado o período mais caro do tratamento com nusinersena dos pacientes até esta etapa.

A única solução para reverter esse cenário é a incorporação de Zolgensma ao SUS.

Merece menção ainda outra questão, relativa a segurança. Como se sabe, dentre as três medicações aprovadas para tratar a AME, Zolgensma é aquela cujos eventos adversos podem se apresentar com maior frequência e com maior magnitude nos pacientes. São necessários cuidados e monitoramento, não só durante a aplicação da medicação, como também antes e, principalmente, nos períodos após a aplicação. A duração necessária desse monitoramento pode, em alguns casos, superar o prazo de um ano.

Atualmente, da forma como as crianças têm tido acesso ao tratamento, não se pode garantir que todos os cuidados em termos de segurança e monitoramento estejam sendo observados e rigorosamente seguidos. Alguns profissionais de saúde que acompanham estes pacientes são extremamente preparados e capacitados, mas esta afirmação não pode ser generalizada, especialmente em um país com todas as particularidades do Brasil.

A incorporação da medicação ao SUS pode representar, em um primeiro momento, um desafio importante – desafio este cujo melhor momento para discussão não é o presente, mas sim na elaboração do PCDT. Mas

pode representar também, em um segundo momento, a garantia de que as condutas preventivas e de monitoramento serão adequadamente padronizadas e seguidas, o que poderá garantir maior segurança aos pacientes que recebem o tratamento.

8 – Conclusão

O INAME avalia que a recomendação preliminar da Conitec de não incorporação do ao SUS é **muito ruim** e prejudica a todos: pacientes, famílias, médicos e sistema de saúde.

Dentro da experiência que a associação adquiriu ao longo dos últimos cinco anos em consultas públicas, observa-se que a Conitec vem, ao longo dos últimos anos, considerando com atenção, ouvindo e acatando as sugestões recebidas da sociedade nestas consultas públicas. O INAME parabeniza o órgão pelo amadurecimento ao longo dos anos, e acredita que com esta consulta pública não será diferente.

Como representantes legítimos da Comunidade de pacientes com AME, o INAME esforça-se para trazer argumentos que possam ajudar a corrigir ou ajustar aspectos importantes na recomendação preliminar, a fim de construir a melhor política pública não só para a Comunidade de AME, mas para a sociedade como um todo.

A AME é uma doença neurodegenerativa, grave e progressiva. O impacto na qualidade de vida é gigante – para o paciente e para sua família, assim como os custos associados à progressão da doença.

O melhor cenário para todos (pacientes, famílias, médicos e sistema de saúde) é que os três tratamentos para AME estejam disponíveis no SUS, no momento do diagnóstico dos pacientes. Não se pode perder mais tempo – quem tem AME, tem pressa. Por isso, **é preciso que o Zolgensma seja incorporado ao SUS**.

Por fim, o INAME espera e entende que a indústria farmacêutica proprietária da tecnologia deve apresentar propostas de acordos mais favoráveis, maximizando os esforços na busca da incorporação e da sustentabilidade do sistema de saúde.

REFERÊNCIAS:

AL-ZAIDY S., PICKARD, A. S., KOTHA, K., ALFANO, N. L., LOWES, L., PAUL, G., ... SHELL, R. (2019a). Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 54(2):179-185. doi:10.1002/ppul.24203.

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>.

Bischof M, Lorenzi M, Lee J, Druyts E, Balijepalli C, Dabbous O. Matching-adjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Current Medical Research and Opinion.* 2021 Oct 3;37(10):1719–30.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA TIEIES. PORTARIA CONJUNTA No03, DE 18 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

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.

Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology.* 2021 Mar;74(3):560–6.

Dabbous O, Maru B, Jansen JP, Lorenzi M, Cloutier M, Guérin A, et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Advances in Therapy.* 2019 May 16;36(5):1164–76

Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* 2021 Apr;20(4):284–93

D’Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2022 Mar 16;9(3):339–50.

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 nusinersen: 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);

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723–32.

Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH). NCT02908685. *Clinicaltrials.gov*; 2021.

MENDELL J. R., AL-ZAIDY S, SHELL R, ARNOLD, W. D., RODINO-KLAPAC L. R., PRIOR, T. W., ... KASPAR, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 377(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1706198.

MENDELL J. R., AL-ZAIDY S. A., LEHMAN K. J., MC COLLY M., LOWES L. P., AFANO L. N., ... SHELL R. (2021). Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Apeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 1;78(7):834-841.

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.

Mendonça RH, Matsui C, Polido GJ, Serafim Silva AM, Kulikowski L, Dias AT, et al. Intragenic variants in the SMN1 gene determine the clinical phenotype in 5q spinal muscular atrophy. *Neurol Genet.* 2020;6

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.* 2021. 101-108.

Mendonça RH, et al. Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen. *Journal of Neuromuscular Diseases* 8 (2021) 217–224.

Mendonça RH, et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Feb;79(2):127-132.

Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, singlearm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology.* 2021 Oct;20(10):832–41.

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.

Mercuri E, Barisic N, Boespflug-Tanguy O, Day J, Deconinck N, Kostera-Pruszczyk A, et al. SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). 6th Congr Eur Acad Neurol. Paris; 2020.

Novartis Biociências S.A. Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Bula profissional. Anvisa; 2022.

Oskou M, Day J, Deconinck N, Mazzone E, Nascimento A, Saito K. SUNFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Patients with Type 2 or Non-ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (2240). *Am Acad Neurol*. 2021.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Evrysdi (risdiplam). Bula profissional. 2021.

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Risdiplam (Evrysdi®): indicado para tratamento de atrofia muscular espinhal. Dossiê de submissão. 2021.

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>.

Ribero VA, Daigl M, Martí Y, Gorni K, Evans R, Scott DA, et al. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2022 Apr;11(5):347–70.

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.

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. Orphanet Journal of Rare Diseases; 2017;12:1–15.

Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: Safety and Early Outcomes. *Pediatrics*. 2020 Sep 1;146(3).

Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022 Jan;6(1):17–27.

Winnie Y, Carmen M, Kletzl H. CLINICAL STUDY REPORT: BP39055, (Sunfish) A two-part seamless, multi-center randomized, placebo-controlled, double blind study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and efficacy of RO7034067 in type 2 and 3 spinal musc. 2020.

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);