



RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q
tipo 1

Nº 4

Maio de 2023

2023 Ministério da Saúde

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70.058-900 – Brasília/DF Tel.: (61) 3315-3225
Site: www.gov.br/conitec
E-mail: cmts@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Amanda Oliveira Lyrio
Samara Helena de Carvalho

Revisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DGITS/ SECTICS /MS
Clementina Corah Lucas Prado

Coordenação

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS
Tacila Pires Mega
Ana Carolina de Freitas Lopes

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – DGITS/ SECTICS /MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan

Projeto gráfico

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CITEC/DGITS/SECTICS /MS
Patricia Gandara
Danthon do Amaral Correa

CONTEXTO

O Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) é responsável por oferecer suporte técnico para incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de sua atuação como Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Dessa forma, cabe ao DGITS, o monitoramento das tecnologias incorporadas, a fim de subsidiar avaliação oportuna para alterações ou reavaliações necessárias. O monitoramento inclui o acompanhamento do prazo para a implementação (acesso efetivo da tecnologia incorporada pela população) e dos efeitos clínicos e econômicos observados após sua utilização no contexto nacional.

Quanto à implementação, o artigo nº 25 do Decreto nº 7.646 de 2011 estabelece o prazo de 180 dias (6 meses) para a efetiva oferta no SUS, contados a partir da publicação da decisão de incorporação da tecnologia em saúde. Extrapolações desse prazo podem ocorrer mediante diferentes barreiras para a implementação em tempo hábil.

Apesar da avaliação minuciosa de cada tecnologia ao ser incorporada, nem sempre os resultados encontrados após a implementação refletem os resultados clínicos esperados. Entre os motivos para essa diferença, destaca-se a dificuldade de utilizar estudos que reflitam a realidade brasileira e do SUS no momento da incorporação. Isso porque a avaliação inicial é baseada principalmente em ensaios clínicos randomizados, conduzidos em condições ideais e altamente controladas, ou em estudos observacionais que, geralmente, não refletem a realidade dos usuários do SUS. Ressalta-se ainda que, uma vez implementada, a tecnologia em saúde é utilizada por uma população heterogênea, com necessidades complexas de cuidados à saúde, entre outros fatores que podem comprometer sua efetividade.

Outra preocupação após a incorporação de uma tecnologia, é em relação ao impacto orçamentário efetivo. Alterações das estimativas prévias podem ocorrer devido à imprecisão na proporção de indivíduos elegíveis para a terapia e ao grau de inserção dessa terapia após a incorporação, e da projeção baseada nos gastos e preços atuais das tecnologias.

Diante do exposto, o monitoramento das tecnologias incorporadas é essencial tanto para apoiar a avaliação de novas tecnologias numa mesma condição clínica quanto para a reavaliação a partir dos resultados observados na população.

TABELAS

Tabela 1. Quantidade de indivíduos em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por mês no SUS e projeção para 2023 com intervalo de confiança a 95%.....	19
Tabela 2. Características sociodemográficas dos usuários em seu primeiro registro de dispensação de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, no Sistema Único de Saúde (N = 306).....	20
Tabela 3. Difusão do tratamento estimada para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III com nusinersena.....	28
Tabela 4. Quantidade de usuários estimada para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III com nusinersena.....	29
Tabela 5. Quantidade de frasco-ampola de nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III estimada.....	29
Tabela 6. Impacto orçamentário do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III estimada.....	29
Tabela 7. Quantidade de usuários, de frasco-ampola e de impacto orçamentário estimado do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I.....	30
Tabela 8. Quantidade de usuários, de frasco-ampola ofertado e de impacto orçamentário observado do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I no SUS.....	30

QUADROS

Quadro 1. Ficha técnica do nusinersena para uso no Brasil, 2023.....	11
Quadro 2. Datas e tempo do processo de implementação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no Sistema Único de Saúde.....	Erro! Indicador não definido.
Quadro 3. Data e modalidade de compra, quantidade de itens e preço unitário do nusinersena adquirido por meio de compras federais no período entre outubro de 2019 e dezembro de 2022, no Sistema Único de Saúde.....	25
Quadro 4. Custo esperado por usuários em uso de nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, em 2022 no Sistema Único de Saúde.....	27

FIGURAS

Figura 1. Quantidade de indivíduos e quantidade aprovada de frasco-ampola de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I por ano, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, no Sistema Único de Saúde.....	18
Figura 2. Quantidade de indivíduos novos em uso de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I por ano, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, no Sistema Único de Saúde.....	18
Figura 3. Quantidade de indivíduos em uso de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I por mês no Sistema Único de Saúde, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, e projeção para os próximos 12 meses com intervalo de confiança a 95%.....	19
Figura 4. Quantidade de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por município e Unidade Federativa de residência na primeira dispensação, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2022, no Sistema Único de Saúde (N = 306).	22
Figura 5. Quantidade de usuários em uso de nusinersena para AME 5q tipo I, por sexo e faixa etária, em 2022, no Sistema Único de Saúde (N = 220).....	23
Figura 6. Quantidade e percentual de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por região de residência ao ano, no Sistema Único de Saúde.	24

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AME	Atrofia Muscular Espinhal
Apac	Autorização de Procedimentos Ambulatoriais
BPS	Banco de Preço em Saúde
Catmat	Catálogo de Materiais
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
Dlog	Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Sabeis	Sala Aberta de Inteligência em Saúde
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS
Siasg	Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais
Sigtap	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	7
2. CONFLITOS DE INTERESSE	7
3. RESUMO EXECUTIVO	8
4. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	9
4.2. Diagnóstico	9
5. TECNOLOGIA.....	11
6. SALA ABERTA DE INTELIGÊNCIA EM SAÚDE	13
7. OBJETIVO.....	14
8. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DO MEDICAMENTO.....	15
9. DADOS DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO.....	17
9.1. Método.....	17
9.2. Resultados da utilização do medicamento no SUS	17
10. CUSTO DO TRATAMENTO E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	25
10.1. Método.....	25
10.2. Preço unitário dos medicamentos.....	25
10.3. Custo anual do tratamento	27
10.4. Impacto orçamentário estimado e observado	28
10.4.1. Impacto orçamentário estimado	28
10.4.2. Impacto orçamentário observado	30
10.4.3. Comparação do impacto orçamentário estimado e observado.....	31
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERÊNCIAS	34

1. APRESENTAÇÃO

O documento foi elaborado pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), como parte do monitoramento das tecnologias em saúde incorporadas no Sistema Único de Saúde, após recomendação favorável da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Este relatório apresenta informações sobre a implementação, a utilização, o custo do tratamento e o impacto orçamentário observado do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, visando a comparação com o que era esperado no momento da incorporação.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Condição clínica: Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipo I.

Tecnologia: Nusinersena.

Objetivo: Monitorar a implementação, utilização, custo do tratamento e impacto orçamentário do nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no SUS.

Histórico da incorporação e implementação:

- Demanda de incorporação de origem externa, solicitada pela Biogen.
- Incorporação em abril de 2019, condicionada à reavaliação em três anos após a implementação da tecnologia no SUS (Relatório de recomendação da Conitec nº 449 e Portaria de incorporação SCTIE/MS nº 24, de 24 de abril de 2019).
- Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas publicado pela Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 15, de 22 de outubro de 2019.
- Inclusão do procedimento no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS pela Portaria SAES/MS nº 1.232, de 22 de outubro de 2019.
- Primeiro registro de dispensação da tecnologia no SUS em dezembro de 2019.

Método: Estudo de coorte aberta retrospectiva, realizado com dados de mundo real de dispensação nacionais, referentes ao período de dezembro de 2019 (início da dispensação do medicamento) a dezembro de 2022. Os dados de utilização foram extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis), que é originado do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS). Os preços unitários dos medicamentos foram consultados na base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG).

Utilização do medicamento no SUS: Do primeiro registro, em dezembro de 2019, até dezembro de 2022 foram atendidos 306 usuários. Desses, 72% estavam ativos no tratamento no último ano observado. Na primeira dispensação, os indivíduos eram mais frequentemente do sexo masculino (55%), com menos de dois anos de idade (70%) e residiam na região nordeste (36%).

Preço de aquisição observado: Foram identificados três registros de compras federais do nusinersena no período avaliado. A primeira aquisição com preço unitário de R\$ 159 mil e a segunda e terceira por R\$ 160 mil.

Custo anual do tratamento: Considerando o preço de aquisição observado e a posologia do medicamento, o custo esperado para o primeiro ano de tratamento, por usuário, foi R\$ 960 mil, incluindo as doses de ataque (0, 14, 28 dias + intervalo de 30 dias) e as doses de manutenção (quadrimestrais). Já no segundo ano de tratamento, só com as doses de manutenção (quadrimestrais), o custo anual esperado, por usuário, foi R\$ 480 mil.

Impacto orçamentário observado: Estimou-se que o impacto orçamentário observado para o medicamento nusinersena para AME 5q tipo 1 no SUS foi de R\$ 80,7 milhões no primeiro ano (12/2019 a 11/2020) para atender 132 usuários com 505 frascos-ampola, R\$ 94,9 milhões no segundo ano (12/2020 a 11/2021) para atender 183 usuários com 593 frascos-ampola e R\$ 101,8 milhões no terceiro ano (12/2021 a 11/2022) para atender 216 usuários com 636 frascos-ampola. Os valores observados foram inferiores aos estimados no relatório de recomendação, incluindo quantidade de usuários, de frascos-ampola e do preço do medicamento.

4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

As atrofas musculares Espinhais (AME) são um grupo de doenças neuromusculares raras e progressivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores da medula espinhal e do tronco encefálico e, conseqüentemente, atrofia muscular. Essa é uma condição hereditária autossômica recessiva, ocasionada por diversas alterações genéticas, o que resulta em diferentes tipos das AME, com grande variabilidade clínica [1-4].

No grupo de doenças neuromusculares autossômicas recessivas, a AME 5q é a mais comum e a que causa mais morte infantil. Ela é causada por alterações no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) ou no gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), localizados no cromossomo 5q. A ocorrência de deleções, duplicações e conversões acometendo esses genes constitui o principal mecanismo molecular associado a AME 5q. A maioria dos casos é relacionada a deleção homozigótica do gene SMN1 (95-98%), entretanto pode ser decorrente de mutação heterozigótica pontual em um dos alelos desse gene [5-8].

A doença pode ser classificada em início precoce ou tardio e em quatro fenótipos, do tipo I a IV, classificados de acordo com a idade que o indivíduo tinha no início dos sintomas e também da gravidade desses sintomas [9,10]. A prevalência estimada é de 1 a 2 casos a cada 100.000 indivíduos e a incidência estimada é de 10 pessoa a cada 100.000 nascidos vivos, sendo a AME 5q tipo I responsável por cerca de 60% dos casos [4,5,11].

A AME 5q de início precoce, cujos pacientes geralmente se enquadram no tipo I, é a mais grave manifestação da doença. Normalmente, as crianças com essa doença apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar-se sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses [12,13].

4.2. Diagnóstico

A suspeita clínica de AME 5q tipo I ocorre quando os pacientes apresentam sintomas típicos da doença, hipotonia e fraqueza muscular, até seis meses de idade, ou quando há histórico familiar, mesmo se o indivíduo não apresenta sintomas [14,15].

A confirmação do diagnóstico é baseada em testes genéticos moleculares, tendo como padrão ouro a análise quantitativa de SMN1 e SMN2, através do MLPA (do inglês, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ou qPCR (do inglês, *quantitative polymerase chain*

reaction) [14,16,17].

A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose) confirma o diagnóstico da AME 5q. Essa mutação associada com a presença de até três cópias de SMN2 certifica o diagnóstico do tipo I. Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade) são submetidos ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo I [14,15,18,19].

Destaca-se que a AME 5q tipo I pode ser dividida em 1a, 1b e 1c. Indivíduos com AME 5q tipo 1a, também intitulada de tipo 0, apresentam apenas uma cópia do gene SNM2 com manifestações clínicas precoces, até a primeira semana após o nascimento, e evoluem para o óbito neonatal precoce. A AME tipo 1b geralmente apresenta duas cópias do gene SNM2, com início antes dos 3 meses de idade, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. Pacientes com AME tipo 1c apresentam usualmente três cópias do gene, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses com platô nos primeiros 2 anos de vida [8,14,20,21].

5. TECNOLOGIA

O nusinersena atua na produção da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), reduzindo a perda das células nervosas motoras, melhorando assim a força e o tônus muscular do indivíduo [22]. O medicamento é um oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) do gene SMN2. A retenção do exon 7 no RNAm de SMN2 permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN [14,23]. As informações sobre a utilização da nusinersena no Brasil estão listadas no quadro 1.

Quadro 1. Ficha técnica do nusinersena para uso no Brasil, 2023.

Princípio ativo	Nusinersena
Nome comercial	Spinraza®
Apresentação	2,4 mg/mL solução injetável - Frasco-ampola (5 mL).
Fabricante	Biogen
Patente	US9926559. Válida até 09 de janeiro de 2034 [24].
Indicação aprovada na Anvisa	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q
Indicação recomendada pela Conitec	AME 5q Tipo I em 2019[23]e AME 5q Tipo II em 2021[25].
Via de administração	Via Intratecal
Posologia	- Fase inicial: Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de nusinersena, a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento. - Fase de manutenção: 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada quatro meses.
Contraindicações	Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O medicamento nusinersena possui categoria de risco C para gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem o consentimento médico.
Cuidados e precauções	Após a administração via intratecal, deve-se manter o paciente em repouso durante duas horas, em decúbito ventral e a cabeça posicionada a 0°, para prevenção de cefaleia, que é o evento mais frequente e monitoramento dos sinais vitais. Medicamentos anticoagulantes, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados. Se indicado, é recomendada a contagem de plaquetas, coagulograma completo e pesquisa de proteína na urina (preferencialmente o primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Casos de proteinúria elevada, deve-se proceder para avaliação clínica e laboratorial mais

	<p>completa. O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e com idade superior a 65 anos. Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento devem evitar o uso de nusinersena, que se inclui na categoria de risco C para gravidez.</p>
Eventos adversos	<p>Os eventos adversos (EA) mais comumente associadas à administração intratecal de nusinersena foram dor de cabeça, vômitos e dor lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. Não foram observadas complicações graves relacionadas - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, na pós-comercialização foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves. Por sua vez, a administração inadvertida por vias subcutânea ou intravenosa pode levar trombocitopenia e anormalidades da coagulação sanguínea e toxicidade renal.</p> <p>Assim, deve-se dar especial atenção à coagulação sanguínea, à função renal e aos sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, paresia ou mesmo paralisia), dor e febre devidas à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.</p>

6. SALA ABERTA DE INTELIGÊNCIA EM SAÚDE

A Sala Aberta de Inteligência em Saúde (Sabeis) foi desenvolvida no âmbito do DGITS para atender às necessidades de informações para a avaliação e monitoramento de tecnologias em saúde.

Esse banco de dados é originado dos dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), unindo todos os subsistemas disponíveis, a fim de se obter dados individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac). Ressalta-se que os registros do SIA/SUS são para fins administrativos, portanto, não fornecem informações relacionadas à efetividade.

A Sabeis contém informações sobre diversos procedimentos ambulatoriais, incluindo medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) pertencentes aos grupos 1 (A e B) e 2, exames para diagnósticos de doenças específicas e medicamentos oncológicos.

Por meio da Sabeis é possível gerar evidência de mundo real, com a criação de coortes conforme o objetivo do monitoramento. Uma das possibilidades é a criação de coortes específicas de acompanhamento para doenças com tratamento regulamentado no SUS por diretriz clínica.

7. OBJETIVO

Este relatório tem como objetivo apresentar informações sobre implementação, utilização, custo do tratamento e impacto orçamentário do nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, visando a monitorar a pós-incorporação no âmbito do SUS.

8. HISTÓRICO DA INCORPORAÇÃO E IMPLEMENTAÇÃO DO MEDICAMENTO

O nusinersena foi o primeiro medicamento incorporado ao SUS para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I. A incorporação foi por meio da Portaria SCTIE/MS nº 24, em 24 de abril de 2019, após recomendação favorável emitida pela Conitec na 76ª reunião ordinária. O demandante dessa avaliação foi a empresa produtora da tecnologia (Biogen) e solicitou a incorporação para todos os tipos de AME 5q. Entretanto, os membros do Plenário da Conitec consideraram que os resultados de eficácia e segurança apresentados só foram plausíveis para o tratamento de indivíduos com o tipo I, resultando na incorporação somente para essa indicação, conforme demonstrado no Relatório de Recomendação nº 449^[23].

Os estudos encontrados para AME tipo I, início precoce, foram: um ECR^[26,27], com qualidade metodológica moderada; um resumo de congresso de extensão aberta do ECR^[28]; e seis estudos observacionais ^[29-34], quatro com baixa qualidade metodológica e dois com a qualidade metodológica não avaliados por serem resumos publicados em congresso. Diante da limitação de dados relacionados à eficácia da tecnologia, a recomendação da Conitec foi favorável a incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I condicionada a reavaliação em 3 anos após a implementação, ou seja, após a efetiva disponibilização do medicamento no SUS.

Na Quadro 2, é possível conferir as datas relacionadas aos processos de implementação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no Sistema Único de Saúde.

Quadro 2. Datas e tempo do processo de implementação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no Sistema Único de Saúde.

PROCESSOS PARA IMPLEMENTAÇÃO	MÊS E ANO	TEMPO PARA IMPLEMENTAÇÃO
Relatório de recomendação da Conitec nº 449	Abril de 2019	8 meses
Portaria de incorporação SCTIE/MS nº 24	Abril de 2019	
PCDT publicado pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 15/2019	Outubro de 2019	
Inclusão do procedimento no SIGTAP	Outubro de 2019	
Implementação (primeiro registro de dispensação da tecnologia no SUS)	Dezembro de 2019	

Elaboração dos autores.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I foi publicado em 23 de outubro de 2019 por meio da Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 15/2019. Na mesma data de aprovação do PCDT foi publicada a Portaria SAES/MS nº

1.232/2019, que incluiu os atributos do procedimento relacionado ao nusinersena no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (Sigtap), possibilitando a dispensação do medicamento no SUS. A primeira dispensação registrada na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (Apac) foi em dezembro de 2019 (Quadro 2).

Observa-se que entre a incorporação do medicamento para essa indicação e a publicação do PCDT e a criação do procedimento no Sigtap houve um intervalo de 6 meses, o que está de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646 que informa que a partir da publicação da decisão de incorporar tecnologias em saúde as áreas técnicas terão prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS. Porém o primeiro registro de dispensação do medicamento foi após 8 meses da incorporação (Quadro 2).

9. DADOS DE UTILIZAÇÃO DO MEDICAMENTO

9.1. Método

Estudo de coorte aberto realizado com dados de mundo real retrospectivos, administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período de dezembro de 2019, data da primeira dispensação do nusinersena, a dezembro de 2022. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado em março de 2023.

Os critérios de elegibilidade para esse estudo foram todos os usuários que tinham o registro de retirada do medicamento nusinersena, conforme o SIGTAP: 06.04.79.001-5, e que a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) era da atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman), conforme código G12.0. Ressalta-se que apesar desse CID-10 não englobar todas as formas de AME 5q tipo I, foi o autorizado pelo Ministério da Saúde para o registro na APAC, uma vez que não existe um código mais específico disponível. Foram excluídos todos os registros que não havia a identificação criptografada do usuário ou que não tinham quantidade aprovada.

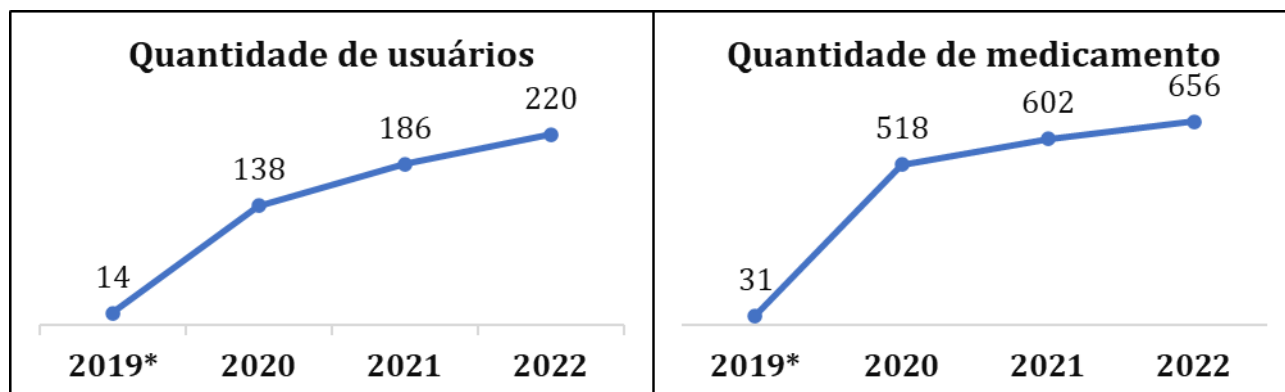
A análise foi descritiva das características sociodemográficas dos usuários (sexo, idade, região de residência); quantidade de usuários totais, de usuários novos e de frascos-ampolas aprovados de nusinersena por ano; quantidade de usuários por mês com a projeção para os próximos 12 meses; quantidade de usuários por região de residência ao ano; mapa por município de residência.

A modelagem do banco de dados foi realizada em PostgreSQL 4.2. Os gráficos foram elaborados no Microsoft Excel 365 e para a projeção, empregou-se o modelo Holt-Winters. Para elaboração das distribuições em mapa, utilizou-se o software QGIS na versão 3.28.3.

9.2. Resultados da utilização do medicamento no SUS

Nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no SUS foi implementado em dezembro de 2019. Do primeiro registro até dezembro de 2022 foram atendidos, segundo dados administrativos registrados, 306 usuários. Na Figura 1 observa-se a quantidade de indivíduos e de frasco-ampola de nusinersena aprovados para os usuários, por ano no SUS.

Figura 1. Quantidade de indivíduos e quantidade aprovada de frasco-ampola de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I por ano.



Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

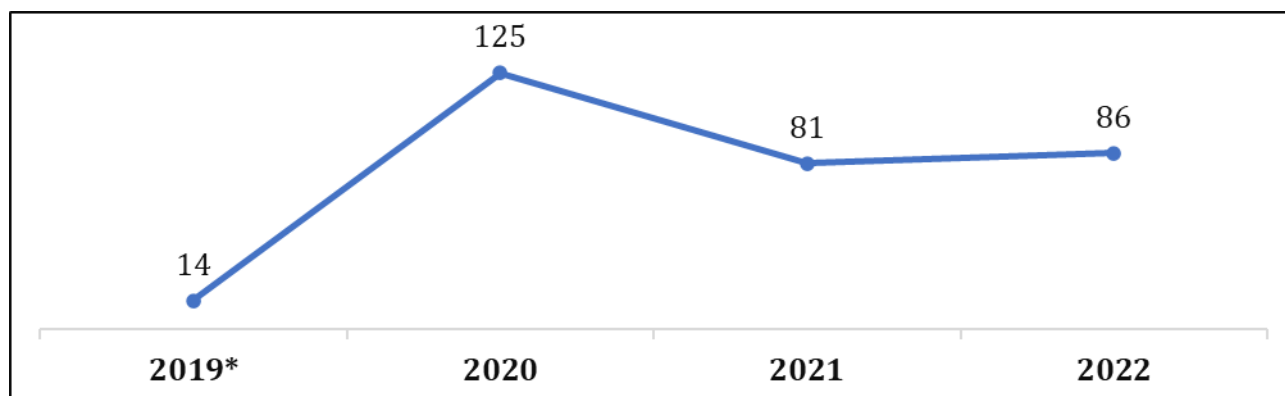
*Primeiro registro de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I ocorreu em dezembro de 2019

Elaboração dos autores.

No primeiro mês, em dezembro de 2019, foram atendidos 14 usuários. Essa quantidade aumentou progressivamente nos meses seguintes e em 2022 havia 220 indivíduos em tratamento. Conseqüentemente, a quantidade de medicamento fornecidos aumentou proporcionalmente com o aumento dos usuários. É importante ressaltar que, dentre os 306 usuários distintos do uso do medicamento no SUS neste período, 72% permaneceram ativos no tratamento durante o último ano observado (Figura 1).

Na Figura 2, é possível conferir a quantidade de usuários novos que iniciaram o tratamento com nusinersena pelo SUS a cada ano. Salienta-se que o indivíduo pode ter utilizado esse ou outro medicamento anteriormente por via judicial ou particular.

Figura 2. Quantidade de indivíduos novos em uso de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I por ano, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, no Sistema Único de Saúde.



Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

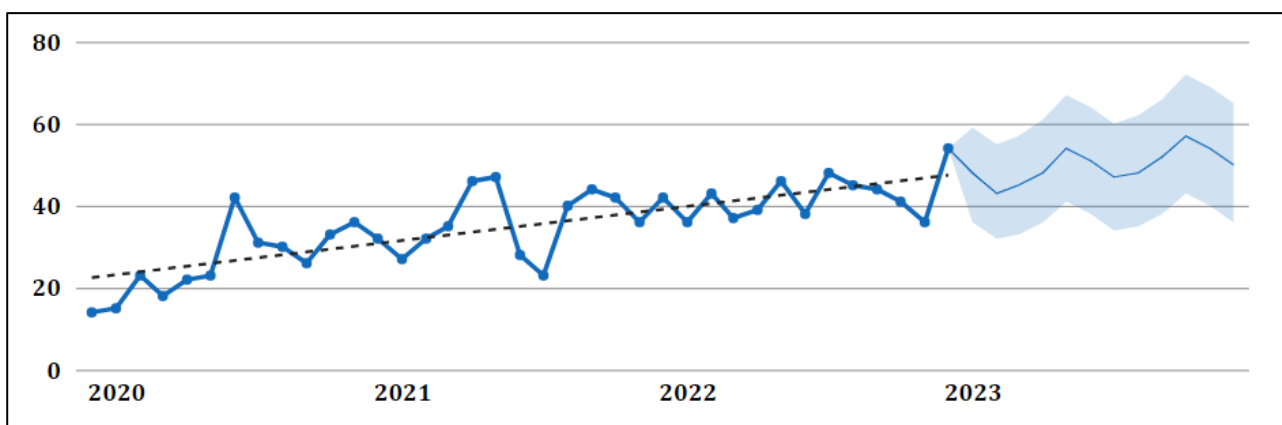
*Primeiro registro de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I foi em dezembro de 2019.

Elaboração dos autores.

Observa-se que a partir do segundo ano após a incorporação do medicamento, a quantidade de novos indivíduos tem se mantido relativamente estável (Figura 2). Isso pode indicar que o medicamento já passou pela fase de difusão inicial e está agora em uma fase de estabilidade, considerando o atendimento aos novos casos de AME que são registrados.

Visando avaliar a quantidade de usuários de nusinersena para os próximos 12 meses, foi realizada uma projeção com base na análise da quantidade mensal no período avaliado. Os resultados dessa análise podem ser consultados na Figura 3 e Tabela 1.

Figura 3. Quantidade de indivíduos em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por mês no Sistema Único de Saúde, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2022, e projeção para os próximos 12 meses com intervalo de confiança a 95%.



Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)
Elaboração dos autores.

Ao analisar a quantidade de usuários por mês observamos tendência sazonal, isso pode ser explicado pelo esquema de administração do medicamento. Na fase inicial do tratamento, o medicamento é administrado a cada 14 dias nas três primeiras doses e a quarta dose é administrada 30 dias após a terceira. Já a manutenção é a cada quatro meses ^[14] (Figura 3).

Tabela 1. Quantidade de indivíduos em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por mês no SUS e projeção para 2023 com intervalo de confiança a 95%.

MÊS	QUANTIDADE DE USUÁRIOS POR ANO				
	2019	2020	2021	2022	2023 (PROJEÇÃO)
Janeiro	-	15	27	36	48(59; 36)
Fevereiro	-	23	32	43	43(55; 32)
Março	-	18	35	37	45(57; 33)
Abril	-	22	46	39	48(61; 36)

Maio	-	23	47	46	54(67; 41)
Junho	-	42	28	38	51(64; 38)
Julho	-	31	23	48	47(60; 34)
Agosto	-	30	40	45	48(62; 35)
Setembro	-	26	44	44	52(66; 38)
Outubro	-	33	42	41	57(72; 43)
Novembro	-	36	36	36	54(69; 40)
Dezembro	14	32	42	54	50(65; 36)

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)- Dados de dezembro de 2019 a dezembro de 2022.
Elaboração dos autores.

A projeção para os próximos 12 meses é de aumento na quantidade de usuários, mantendo a sazonalidade do tratamento. Em 2023 é esperado que a quantidade de usuários em tratamento com nusinersena alterne entre 43 e 57 usuários mensais (Figura 3 e Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as características sociodemográficas dos indivíduos ao iniciarem o tratamento com nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I.

Tabela 2. Características sociodemográficas dos usuários em seu primeiro registro de dispensação de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2021, no Sistema Único de Saúde (N = 306).

VARIÁVEIS	N	%
Sexo		
Feminino	137	44,8
Masculino	169	55,2
Idade		
0 a 11 meses	152	49,7
1 ano	62	20,3
≥2 anos	92	30,1
Região de residência		
Nordeste	110	35,9
Sudeste	81	26,5
Sul	49	16,0
Centro-oeste	44	14,4
Norte	22	7,2

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)
Elaboração dos autores.

Conforme demonstrado na Tabela 2, a maioria dos indivíduos na primeira dispensação do medicamento era do sexo masculino (55,2%), com idade inferior a dois anos (70%) e proveniente da região Nordeste do país (35,9%).

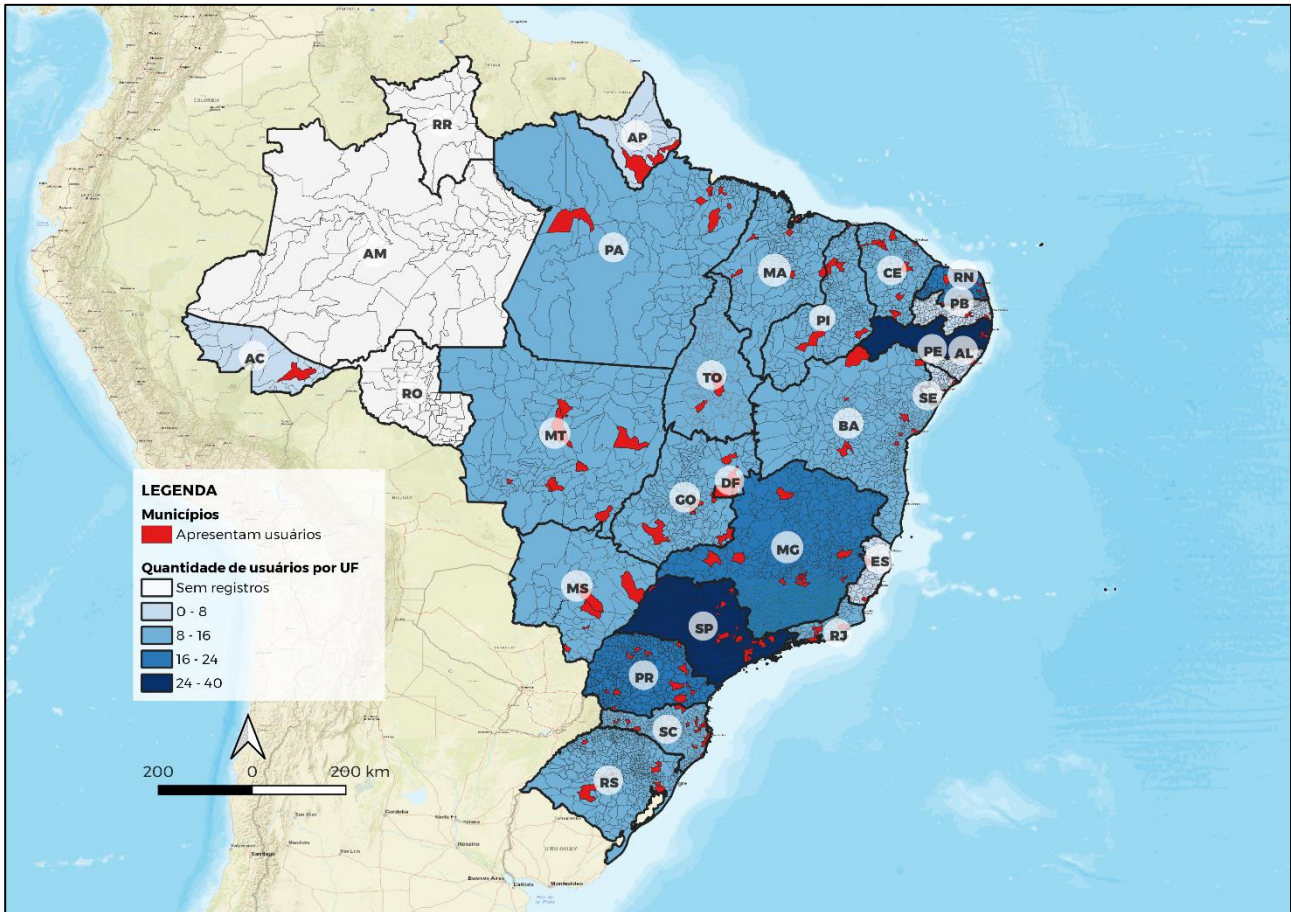
As características sociodemográficas dos usuários foram semelhantes às encontradas em um estudo representativo para o Brasil, que analisou 1.116 indivíduos de todas as regiões do país, independentemente do fenótipo da AME [35]. De acordo com o referido estudo, observou-se a razão de sexo de 1,2 dos indivíduos do sexo masculino para cada 1,0 do sexo feminino, sendo essa mesma distribuição verificada na análise realizada.

Em relação à região de residência, constatou-se que a maioria dos indivíduos era proveniente da região Nordeste, seguida da região Sudeste, tanto no estudo anteriormente referido[35] quanto na análise realizada neste relatório. É importante destacar que, apesar de a região Sudeste ser a mais populosa e, conseqüentemente, ter maior probabilidade de ter mais casos, outro estudo que avaliou a prevalência de doença genética rara (mucopolissacaridose VII) também relatou maior ocorrência na região Nordeste[36]. Estudos sugerem que a taxa elevada de endogamia nesta região pode ser uma das possíveis causas [36-38].

A maioria dos usuários iniciou o tratamento antes de completar um ano de idade, o que é um resultado favorável, visto que o início precoce proporciona uma maior probabilidade de o medicamento ser efetivo [39,40]. Ressalta-se que os usuários que iniciaram o uso do nusinersena com mais de um ano de idade no SUS podem ter realizado tratamentos prévios com esse ou outro medicamento por via particular ou judicial.

Com o intuito de visualizar a distribuição geográfica dos usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, elaborou-se um mapa que apresenta a localização dos indivíduos por município e Unidade Federativa de residência. Esse mapa, ilustrado na Figura 4, permite a identificação de áreas com maior ou menor concentração de usuários em uso de medicamento para a doença.

Figura 4. Quantidade de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por município e Unidade Federativa de residência na primeira dispensação, entre dezembro de 2019 e dezembro de 2022, no Sistema Único de Saúde (N = 306).



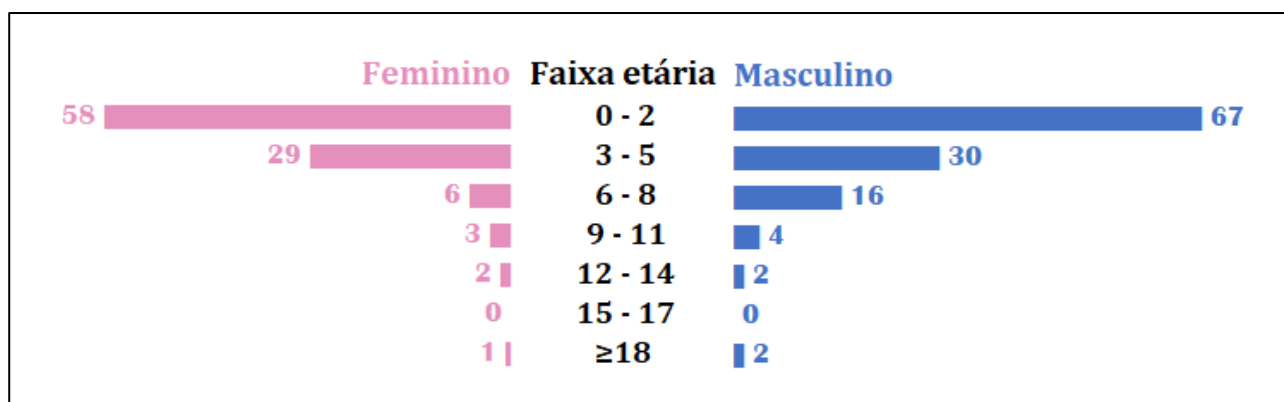
Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)
Elaboração dos autores.

Verificou-se que somente três das 27 Unidades Federativas do Brasil não possuem municípios com indivíduos em tratamento com nusinersena para AME (Figura 4). É importante salientar que a raridade da doença não permite inferir que a ausência de pacientes em determinadas regiões se deve exclusivamente a problemas de diagnóstico e acesso ao tratamento. É possível que não haja casos de indivíduos com AME nessas áreas.

Das Unidades Federativas, São Paulo apresenta o maior número de pacientes em tratamento com nusinersena para AME, contabilizando 40 indivíduos. Em segundo lugar, encontra-se Pernambuco, com 32 indivíduos em tratamento, como pode ser verificado na Figura 4.

A Figura 5 apresenta a distribuição de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, de acordo com o sexo e a faixa etária, em 2022.

Figura 5. Quantidade de usuários em uso de nusinersena para AME 5q tipo I, por sexo e faixa etária, em 2022, no Sistema Único de Saúde (N = 220).



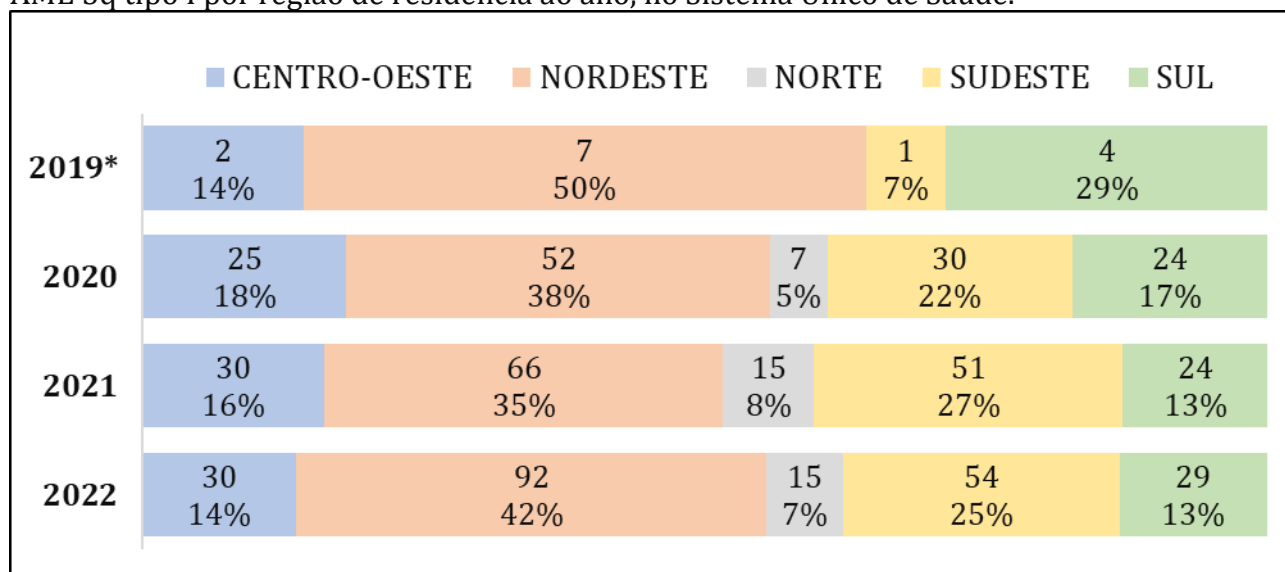
Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)
Elaboração dos autores.

Na figura 5 observa-se a pirâmide etária dos 220 usuários que tinham tratamento ativo com nusinersena em 2022. A prevalência de indivíduos do sexo masculino permaneceu semelhante em relação ao primeiro registro dos usuários, correspondendo a 55,0% e 55,2%, respectivamente. Isso sugere que não houve diferença relacionada ao sexo em relação à persistência dos usuários em tratamento.

Observou-se que a maioria dos usuários com tratamento ativo tinha entre 0 e 2 anos, representando 56,8% do total de usuários analisados. Esse resultado era esperado, uma vez que a maioria dos usuários inicia o tratamento antes de completar um ano de idade. Portanto, a distribuição etária dos usuários corresponde com as expectativas para um tratamento que é iniciado precocemente. É importante ressaltar, entretanto, que não foram encontrados estudos que demonstrem a expectativa de vida dos indivíduos em tratamento, e portanto, não é possível afirmar que o registro da quantidade de indivíduos com idade igual ou superior a 6 anos trata-se de um erro administrativo de registro ou se realmente há pacientes nessa faixa etária em tratamento.

Os dados apresentados na Figura 6 mostram a quantidade e o percentual de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, de acordo com a região de residência ao longo dos anos.

Figura 6. Quantidade e percentual de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I por região de residência ao ano, no Sistema Único de Saúde.



Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis)

*Primeiro registro de usuários em uso de nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I foi em dezembro de 2019.

Elaboração dos autores.

Em dezembro de 2019 a única região que não houve dispensação do medicamento foi a Norte, porém a partir de 2020 todas as regiões passaram a ter usuários em uso de nusinersena. Em todos os anos o maior percentual de usuários foi na região Nordeste e o menor na região Norte, corroborando com o encontrado na literatura no que diz respeito a distribuição de casos no país^[35] (Figura 6).

10. CUSTO DO TRATAMENTO E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

10.1. Método

O preço unitário do nusinersena foi consultado na base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS). Ressalta-se que o medicamento é do grupo 1A do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf), por consequência, o financiamento e aquisição é de responsabilidade do Ministério da Saúde [41].

Os critérios para busca do valor de compra foram: registro do medicamento no Catálogo de Materiais (Catmat) como “Nusinersena, concentração:2,4 mg/mL, forma farmacêutica: solução injetável” e compras do Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS) registradas como administrativa ou não informada e realizada no período entre outubro de 2019 e dezembro de 2022.

Para o cálculo do custo do tratamento e do impacto orçamentário observado, foi utilizado o preço unitário de compra do medicamento de forma mensal, considerando o valor do mês de registro da compra até o mês anterior a próxima compra.

Para análise do impacto orçamentário observado foi utilizada a quantidade mensal aprovada do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I, consultada por meio da Sabeis, e o preço unitário mensal. A quantidade de medicamento distribuído e de usuários e o impacto orçamentário observado foi comparado com as estimativas do relatório de recomendação [23].

10.2. Preço unitário dos medicamentos

As informações referentes as compras federais de nusinersena, para fins administrativos, no período entre outubro de 2019 e dezembro de 2022 podem ser consultadas no Quadro 3. As informações contidas no quadro incluem a data da compra, modalidade da compra, quantidade de itens e preço unitário.

Quadro 3. Data e modalidade de compra, quantidade de itens e preço unitário do nusinersena adquirido por meio de compras federais no período entre outubro de 2019 e dezembro de 2022, no Sistema Único de Saúde.

DATA COMPRA	MODALIDADE DA COMPRA	QUANTIDADE DE ITENS COMPRADOS	PREÇO UNITÁRIO (R\$)
07/10/2019	Inexigibilidade de Licitação	1.466	159.000,00
12/03/2021	Inexigibilidade de Licitação	1.904	160.000,00

14/09/2022	Inexigibilidade de Licitação	1.694	160.000,00
------------	------------------------------	-------	------------

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)

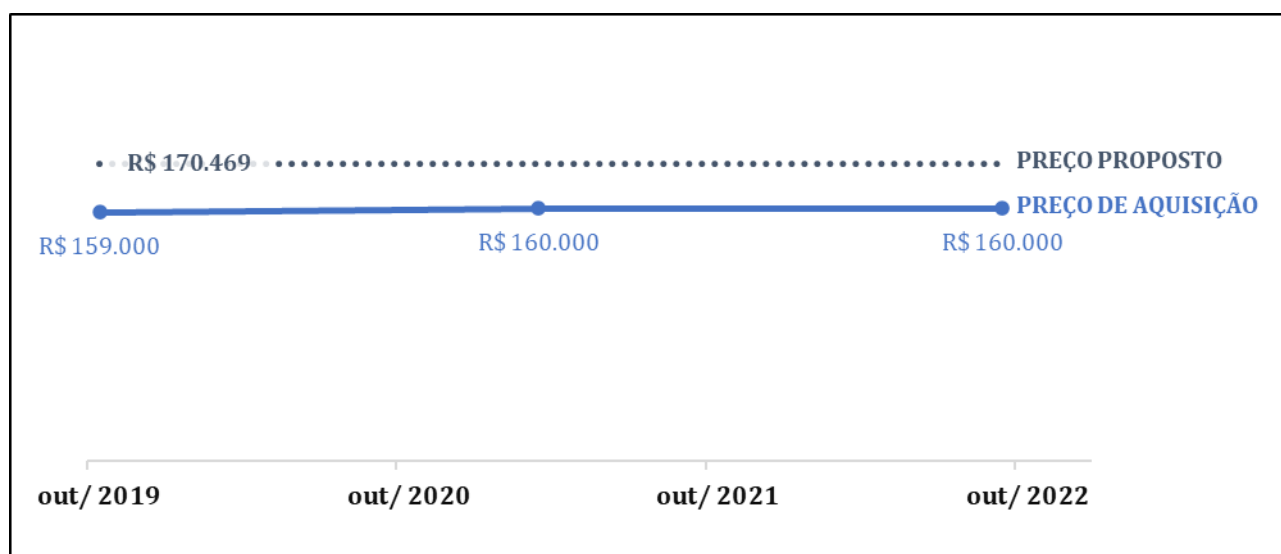
Elaboração dos autores.

No período avaliado, o medicamento teve três registros de compras realizadas pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG/SE/MS). A primeira aquisição do medicamento ocorreu em 07 de outubro de 2019, pelo preço unitário de 159 mil reais. A segunda compra foi realizada em 12 de março de 2021, pelo valor de 160 mil reais, e a terceira aquisição ocorreu em setembro de 2022, pelo mesmo preço unitário de 160 mil reais (Quadro 3).

Vale ressaltar que todas as compras do medicamento foram realizadas por meio de Inexigibilidade de Licitação, devido à inexistência de mais de um fornecedor para o produto (Quadro 3). Além disso, é importante salientar que houve um intervalo de dois meses entre a primeira compra do medicamento e a primeira dispensação, ocorrida em dezembro de 2019. Esse intervalo pode ter ocorrido devido a questões logísticas relacionadas à distribuição do medicamento.

O preço proposto pelo demandante no Relatório Técnico nº 449 foi de R\$ 145.700,00 por frasco-ampola de nusinersena, com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 0% [23]. No entanto, considerando que o ICMS no Distrito Federal é de 17%, o valor proposto foi ajustado para R\$ 170.469,00. Na figura 7, é possível visualizar a diferença entre o preço proposto pelo demandante e o preço de compra efetivo.

Figura 7. Preço proposto pela empresa e de aquisição do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I no Sistema Único de Saúde.



Fonte: Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)

* Os preços informados na figura consideram o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS 17%).

Elaboração dos autores.

Conforme demonstrado na Figura 7, o preço efetivamente pago nas compras federais do medicamento nusinersena foi inferior ao valor proposto pelo demandante no momento da avaliação de incorporação do medicamento.

10.3. Custo anual do tratamento

Foi elaborado o Quadro 4 com o objetivo de analisar o custo anual esperado por usuários em tratamento com nusinersena para a Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I. Neste quadro, são apresentadas informações sobre o custo anual dos usuários que realizaram o tratamento de forma adequada em 2022, considerando a posologia recomendada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME 5q tipo I^[14] e o preço da aquisição federal do nusinersena em 2022.

Quadro 4. Custo esperado por usuários em uso de nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, em 2022 no Sistema Único de Saúde.

UTILIZAÇÃO	DOSES	QUANTIDADE POR PACIENTE	PREÇO UNITÁRIO EM 2022 (R\$)	CUSTO ESPERADO POR PACIENTE EM 2022 (R\$)
Primeiro ano de tratamento (doses de ataque + manutenção)	0, 14, 28 dias + intervalo de 30 dias + dose quadrimestral	6	160.000,00	960.000,00
Anos posteriores (doses de manutenção)	Quadrimestral	3	160.000,00	480.000,00

Fonte: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I
Elaboração dos autores.

O custo esperado por usuário, em 2022, no primeiro ano de tratamento seria de 960.000,00 reais, considerando a doses de ataque (0, 14, 28 dias + intervalo de 30 dias) e as doses de manutenção (quadrimestrais)^[14]. Já no segundo ano de tratamento constam apenas as doses de manutenção e o custo esperado para 2022 seria de 480.000,00 reais, caso os pacientes realizem todas as doses previstas nos dois primeiros anos de tratamento. É importante destacar que esses custos correspondem apenas ao preço do medicamento e não contemplam outras possíveis despesas relacionadas a logística de distribuição e administração.

10.4. Impacto orçamentário estimado e observado

10.4.1. Impacto orçamentário estimado

A estimativa do impacto orçamentário no Relatório Técnico nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q foi realizada pelo demandante, o qual considerou os dados de prevalência da AME 5q extraídos do DATASUS, por meio dos códigos CID-10 G12.0 e G12.1, entre os anos 2008 e 2017. Foi identificado um total de 2.371 pacientes, no entanto, o demandante considerou que o número real de pacientes com AME 5q pode estar superestimado, devido à dificuldade de acesso a exames genéticos, o que pode levar a diagnósticos equivocados. Para evitar essa possível superestimação, o demandante assumiu um fator de 50% de resultados falso-positivos para a AME 5q, proveniente de dados não publicados pelo fabricante. Com essas premissas, a população estimada de pacientes com AME 5q no SUS foi de 1.186 indivíduos para o ano de 2019.^[23]

A incidência de AME 5q foi baseada em estudo prévio, aplicando-se a taxa de 9,97 casos para cada 100.000 nascidos vivos sobre o número de nascidos vivos no Brasil para o período da análise. Para estimar a difusão do medicamento, o demandante utilizou taxas progressivas de entrada do tratamento com nusinersena ao longo dos anos e foi considerado três cenários distintos de difusão. Esses cenários foram detalhados na Tabela 3.

Tabela 3. Difusão do tratamento estimada para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III com nusinersena.

CENÁRIOS	ANO 0 (2018 - PACIENTES ATUAIS EM TRATAMENTO)	ANO 1	ANO 2	ANO 3	ANO 4	ANO 5
Difusão do tratamento - Prevalência						
1	9,6%	15%	20%	25%	30%	35%
2	9,6%	20%	25%	30%	35%	40%
3	9,6%	25%	30%	35%	40%	45%
Difusão do tratamento - Incidência						
1	-	20%	25%	40%	40%	40%
2	-	25%	30%	45%	45%	45%
3	-	30%	35%	50%	50%	50%

Fonte: Documento enviado pelo demandante.
Elaboração dos autores.

O demandante adotou uma abordagem conservadora em relação à interrupção do tratamento, tendo em vista que o nusinersena representava a única alternativa terapêutica para a AME 5q naquele momento. Além disso, estabeleceu uma taxa de descontinuação anual de 5% para o tratamento, utilizando informações não divulgadas como base para essa decisão.

A partir dos critérios mencionados foi estimada a quantidade de usuários em cada ano para os três cenários propostos, considerando diferentes taxas de difusão, conforme observado na Tabela 4.

Tabela 4. Quantidade de usuários estimada para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III com nusinersena.

CENÁRIOS	2019	2020	2021	2022	2023
1	223	335	478	614	762
2	295	416	568	712	848
3	367	497	658	810	953

Fonte: Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q^[23]

Para determinar a quantidade de doses necessárias para cada paciente por ano, foi realizada uma análise da distribuição dos pacientes que iniciaram o tratamento ao longo dos meses, resultando nos dados apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Quantidade de frasco-ampola de nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III estimada.

CENÁRIOS	2019	2020	2021	2022	2023
1	842	1.188	1.675	2.081	2.465
2	1.166	1.450	1.963	2.393	2.800
3	1.490	1.713	2.251	2.706	3.135

Fonte: Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q^[23]

O demandante levou em conta que, mesmo que o nusinersena fosse incorporado, os cuidados e terapias de suporte utilizados na prática clínica atual não seriam modificados com o objetivo de otimizar os resultados do tratamento com o medicamento. Dessa forma, somente o custo do medicamento, sua posologia e o número de pacientes tratados foram considerados na análise de impacto orçamentário (Tabela 6).

Tabela 6. Impacto orçamentário do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I, II e III estimada

CENÁRIOS	2019	2020	2021	2022	2023
1	122.656.657,97	173.133.897,98	244.078.716,88	303.319.888,87	359.276.382,22
2	169.888.278,40	211.366.727,52	286.042.553,36	348.796.568,25	408.049.934,84
3	217.119.898,83	249.599.557,06	328.006.389,84	394.273.247,62	456.823.487,47

Fonte: Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q^[23]

Esses dados apresentados no relatório não são comparáveis aos observados após a implementação, visto que o relatório estimou o impacto do medicamento para as condições AME tipo I, II e III, enquanto a recomendação favorável de incorporação em 2019 foi somente para AME tipo I. Nesse sentido, os dados do cenário com a difusão mais conservadora (Cenário I) foi adaptado considerando que, conforme observado na literatura, AME tipo I representa 60% dos casos [5]. Além disso, após a incorporação, o medicamento foi adquirido com a aplicação do ICMS, por isso o impacto orçamentário foi recalculado considerando o preço proposto acrescido do ICMS de 17%. Assim o preço proposto considerado foi de R\$ 170.469,00 (Tabela 7).

Tabela 7. Quantidade de usuários, de frasco-ampola e de impacto orçamentário estimado do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I.

PERÍODO	QUANTIDADE DE USUÁRIOS	QUANTIDADE DE FRASCO-AMPOLA	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ESTIMADO
2019	134	505	86.086.845,00
2020	201	713	121.544.397,00
2021	287	1.005	171.321.345,00
2022	368	1.249	212.915.781,00
2023	457	1.479	252.123.651,00

Fonte: Adaptado do cenário I do Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q.

*Considera que AME tipo I representa 60% dos casos.

** O impacto orçamentário foi recalculado com o preço proposto acrescido do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) e com quantidade de frasco-ampola estimada somente para AME 5q tipo I.

Elaboração dos autores.

10.4.2. Impacto orçamentário observado

A Tabela 8 apresenta as informações referente a quantidade de usuários, frascos-ampola disponibilizados e o impacto orçamentário observado para o tratamento da AME 5q tipo I com nusinersena no SUS anualmente.

Tabela 8. Quantidade de usuários, de frasco-ampola ofertado e de impacto orçamentário observado do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I no SUS.

PERÍODO	QUANTIDADE DE USUÁRIOS	QUANTIDADE DE FRASCO-AMPOLA	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO OBSERVADO
Primeiro ano (12/2019 a 11/ 2020)	132	505	80.702.000,00
Segundo ano (12/2020 a 11/ 2021)	183	593	94.880.000,00
Terceiro ano (12/2021 a 11/ 2022)	216	636	101.760.000,00

Fonte: Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG).

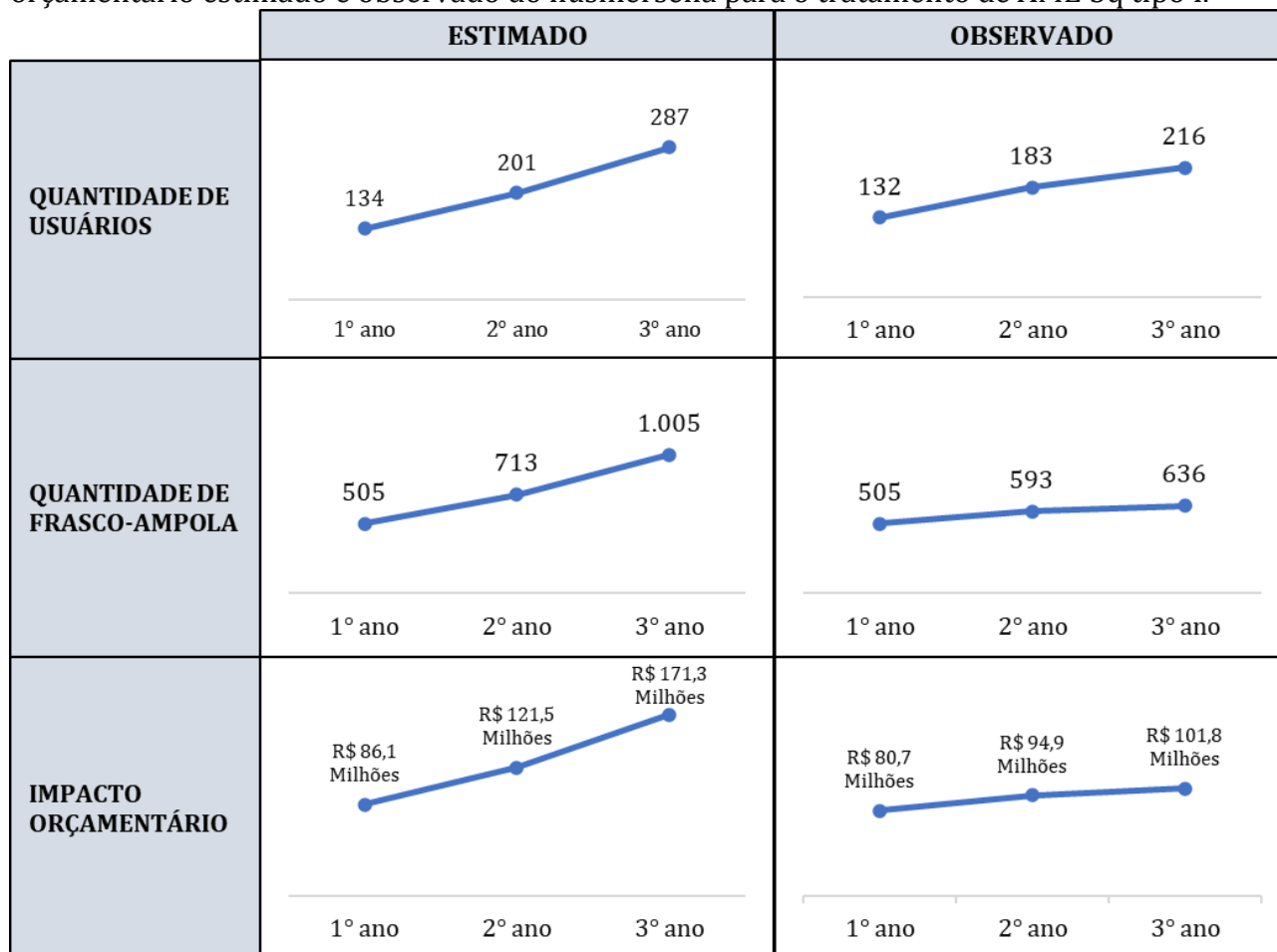
Elaboração dos autores.

Nos três anos avaliados da disponibilização do medicamento nusinersena no SUS, houve um aumento progressivo na quantidade de usuários e, conseqüentemente, na quantidade de frascos-ampola disponibilizados. O impacto orçamentário no primeiro ano foi R\$ 80.702.000,00, no segundo ano foi R\$ 94.764.000,00 e no terceiro ano foi R\$ 101.760.000,00.

10.4.3. Comparação do impacto orçamentário estimado e observado

A Figura 8 foi desenvolvida visando a comparação entre os dados referentes ao impacto orçamentário estimado e observado, apresentados nos tópicos anteriores.

Figura 8. Comparação da quantidade de usuários, de frasco-ampola ofertado e de impacto orçamentário estimado e observado do nusinersena para o tratamento de AME 5q tipo I.



Fonte: Estimado – Adaptado do cenário I do Relatório de Recomendação nº 449- Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q; Observado - Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis) e Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG).

* Ambos os Impactos Orçamentários estão com Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) e com quantidade de frasco-ampola estimada somente para AME 5q tipo I.
Elaboração dos autores.

Ao analisar a quantidade de indivíduos estimados e observados, é possível constatar que a quantidade de usuários observada foi inferior à estimada no cenário conservador. Essa discrepância foi mais notável no terceiro ano, apresentando uma diferença de 71 usuários.

Com relação à quantidade de frascos-ampola, observou-se que, com exceção do primeiro ano, a quantidade estimada no cenário conservador foi superestimada, como pode ser visto na Figura 8.

Conforme mencionado anteriormente, observou-se para a incorporação do nusinersena como tratamento para AME 5q tipo I preço de compra unitário e quantidade de frascos-ampola registradas na utilização inferiores aos previstos no momento da incorporação. Como resultado, o impacto orçamentário observado foi menor do que o estimado, conforme demonstrado na Figura 8.

Ressalta-se que todas as análises dos dados observados foram realizadas a partir de dados abertos do SUS. Contudo, é importante mencionar que diferenças em relação ao número real de usuários podem ocorrer devido a possíveis sub-registros no SIA/SUS, por parte das unidades assistenciais, de pacientes atendidos.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O período entre a publicação da portaria de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I e a publicação do PCDT e a inclusão do procedimento no Sigtap foi de 6 meses, cumprindo o prazo máximo determinado pelo Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A maioria dos usuários iniciaram o tratamento antes de dois anos de idade e havia usuários do medicamento em todas as regiões em 2022, com maior prevalência na região nordeste. Em relação ao preço unitário do nusinersena, foi proposto pelo demandante R\$ 170.469,00 com ICMS de 17% e a compra foi por R\$ 159.000,00 e R\$ 160.000,00 ambas com ICMS de 17%. A quantidade de usuários, de frasco-ampola e o impacto orçamentário observados foram menores do que aqueles estimados no cenário conservador do relatório de recomendação da Conitec.

REFERÊNCIAS

1. Baranello G, Gorni K, Daigl M, Kotzeva A, Evans R, Hawkins N, et al. Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy. *Clin Pharmacol Ther* 2021;110(6):1435–54.
2. Navarrete-Opazo A, Garrison S, Waite M. Molecular Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Neurol Clin Pract* 2021;11(4):e524–36.
3. Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Em: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., organizadores. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 2023 fev 7]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
4. Ogino S, Leonard DGB, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet* 2002;110(4):301–7.
5. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124.
6. Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2018;76:265–72.
7. Parsons DW, McAndrew PE, Iannaccone ST, Mendell JR, Burghes AHM, Prior TW. Intragenic telSMN Mutations: Frequency, Distribution, Evidence of a Founder Effect, and Modification of the Spinal Muscular Atrophy Phenotype by cenSMN Copy Number. *The American Journal of Human Genetics* 1998;63(6):1712–23.
8. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Violette L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80(1):155–65.
9. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2007;22(8):1027–49.
10. Gavriilaki M, Moschou M, Papaliagkas V, Notas K, Chatzikyriakou E, Papagiannopoulos S, et al. Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotherapeutics* 2022;19(2):464–75.
11. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *The Lancet* 2008;371(9630):2120–33.
12. Hjartarson HT, Nathorst-Böös K, Sejersen T. Disease Modifying Therapies for the Management of Children with Spinal Muscular Atrophy (5q SMA): An Update on the Emerging Evidence. *Drug Des Devel Ther* 2022;16:1865–83.
13. Papaliagkas V, Foroglou N, Toullos P, Moschou M, Gavriilaki M, Notas K, et al. Intrathecal Administration of Nusinersen Using the Ommaya Reservoir in an Adult with 5q-Related Spinal Muscular Atrophy Type 1 and Severe Spinal Deformity. *Case Rep Neurol* 2021;13(3):710–5.
14. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1 [Internet]. Brasília: 2019 [citado 2023 fev 7]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_pcdt_ame.pdf

15. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* 2018;28(2):103–15.
16. Qu Y jin, Bai J li, Cao Y yan, Wang H, Jin Y wei, Du J, et al. Mutation Spectrum of the Survival of Motor Neuron 1 and Functional Analysis of Variants in Chinese Spinal Muscular Atrophy. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2016;18(5):741–52.
17. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* 2000;15(3):228–37.
18. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* 2009;98(5):865–72.
19. Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med* 2017;19(8):936–44.
20. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* 2017;24(9):529–33.
21. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82(2):137–42.
22. SPINRAZA: nusinersena. Farm. Resp.: Milton Castro - CRF/GO N°. 8070. 2019. Bula de medicamento [Internet]. Available from: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Paciente.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Paciente.pdf)
23. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 449 - Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019 [citado 2023 fev 8]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_nusinersena_ame5q.pdf
24. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res* 2018;46(D1):D1074–82.
25. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Relatório de Recomendação nº 595 - Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio) [Internet]. 2021. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_595_nusinersena_ame5q_2e3_p_26.pdf
26. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine* 2017;377(18):1723–32.
27. McNeil E, Finkel R, Darras B, Kirschner J, Farrar M, Ryan M, et al. Nusinersen improves motor function in infants with and without permanent ventilation: results from the ENDEAR Study in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA). Em: *Annals of neurology*. WILEY 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA; 2017. página S264–5.

28. Castro D, Farrar MA, Finkel R, Tulinius M, Krossschell K, Saito K, et al. Longer-term assessment of the safety and efficacy of nusinersen for the treatment of infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. Presented at AAN2018 2018;
29. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89(9):937–42.
30. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *Journal of neuromuscular diseases* 2018;5(2):135–43.
31. Scoto M, Manzur A, Main M, Munot P, Tillmann R, Bettolo CM, et al. The use of nusinersen in the “real world”: the UK and Ireland experience with the expanded access program (EAP). *Neuromuscular Disorders* 2018;28:S25.
32. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months: a cohort study. *Neurology* 2018;
33. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. *Neuromuscular Disorders* 2018;28(7):582–5.
34. Messina S, Pane M, Sansone V, Bruno C, Catteruccia M, Vita G, et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscular Disorders* 2017;27(12):1084–6.
35. Couto CM. Perfil Clínico e Epidemiológico de 1116 pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica e suas variantes fenotípicas [Internet]. 2021 [citado 2023 mar 2]; Available from: <https://app.uff.br/riuff/bitstream/handle/1/26628/CHRISTIAN%20MARQUES%20COUTO%20DISSERTA%c3%87%c3%830.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
36. Giugliani R, Barth AL, Dumas MRC, da Silva Franco JF, de Rosso Giuliani L, Grangeiro CHP, et al. Mucopolysaccharidosis VII in Brazil: natural history and clinical findings. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:238.
37. dos Santos-Lopes SS, de Oliveira JMF, de Queiroga Nascimento D, Montenegro YHA, Leistner-Segal S, Brusius-Facchin AC, et al. Demographic, clinical, and ancestry characterization of a large cluster of mucopolysaccharidosis IV A in the Brazilian Northeast region. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2021;185(10):2929–40.
38. Santos S, Kok F, Weller M, de Paiva FRL, Otto PA. Inbreeding levels in Northeast Brazil: Strategies for the prospecting of new genetic disorders. *Genet Mol Biol* 2010;33(2):220–3.
39. Ohmura T, Saeki S, Ogiwara K, Tobita K, Ling Y, Torii S. [Pharmacological and clinical profile of spinal muscular atrophy (SMA) therapeutic drug nusinersen (Spinraza®)]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2018;152(3):147–59.
40. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J* 2020;67(9):A02200100.
41. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022* [Internet]. 1º ed Brasília: Ministério da Saúde; 2022

[citado 2023 mar 13]. Available from: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>



RELATÓRIO DE **MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS**

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE