

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE ECONOMIA
BACHARELADO EM CIÊNCIAS ECONÔMICAS

ARAO VARGAS DOS SANTOS BARROS

NUSINERSENA (SPINRAZA®) NA INTERVENÇÃO DA
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I *VERSUS* AUSÊNCIA DE
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO SOB A ÓTICA DO CUSTO-
EFETIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RECIFE – PE

2021

ARAO VARGAS DOS SANTOS BARROS

**NUSINERSENA (SPINRAZA®) NA INTERVENÇÃO DA
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I *VERSUS* AUSÊNCIA DE
TRATAMENTO MEDICAMENTOSO SOB A ÓTICA DO CUSTO-
EFETIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo aluno **ARAO VARGAS DOS SANTOS BARROS** ao Curso de Ciências Econômicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco - UFRPE, como pré-requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Ciências Econômicas, sob a orientação da professora **DRA. SÓNIA MARIA FONSECA PEREIRA OLIVEIRA GOMES**.

RECIFE – PE

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- B277n Barros, Arao Vargas dos Santos
NUSINERSENA (SPINRAZA®) NA INTERVENÇÃO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I VERSUS AUSÊNCIA DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO SOB A ÓTICA DO CUSTO-EFETIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Arao Vargas dos Santos Barros. - 2021.
49 f.
- Orientadora: SONIA MARIA FONSECA PEREIRA OLIVEIRA GOMES.
Inclui referências e anexo(s).
- Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Bacharelado em Ciências Econômicas, Recife, 2021.
1. Atrofia muscular espinhal. 2. Custo-efetividade. 3. Custo. 4. Nusinersena. 5. Terapia de Suporte. I. GOMES, SONIA MARIA FONSECA PEREIRA OLIVEIRA, orient. II. Título

Monografia apresentada como requisito necessário para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Econômicas. Qualquer citação atenderá as normas da ética científica.

NUSINERSENA (SPINRAZA®) NA INTERVENÇÃO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I *VERSUS* AUSÊNCIA DE TRATAMENTO MEDICAMENTOSO SOB A ÓTICA DO CUSTO-EFETIVIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ARAO VARGAS DOS SANTOS BARROS

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado com nota _____ apresentado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora Prof.^a Dra. Sonia Maria Fonseca Pereira Oliveira Gomes

Departamento de Economia - UFRPE

1^a Examinadora: Prof.^a Dra. Isabel Cristina Pereira de Oliveira

Departamento de Economia - UFRPE

2^a Examinadora: Prof.^a Dra. Chiara Natércia França

Departamento de Economia - UFRPE

AGRADECIMENTOS

Agradeço o apoio da minha família, amigos(as), colegas, professores(as), Reitor(a), Pró-reitores(as), técnicos e coordenadores(as) que contribuíram com recursos financeiros, apoio emocional e acima de tudo, conhecimento.

RESUMO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença rara e devastadora, para a qual novos medicamentos modificadores da doença foram recentemente aprovados pelas principais agências reguladoras do mundo. Dada a crescente importância das considerações econômicas nas avaliações de incorporação de tecnologias em saúde ao sistema público de saúde do Brasil, esta revisão resume os estudos que avaliam o custo-efetividade da AME tipo I e as avaliações econômicas dos tratamentos via Nusinersena *versus* tratamento convencional. Uma revisão sistemática da literatura no Medline via PubMed, Lilacs via BVS e SciELO até 31 de dezembro de 2020 foi conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA. A metodologia permitiu identificar com clareza a relação custo-efetiva do tratamento baseado, apenas em terapia de suporte *versus* tratamento medicamentoso via Nusinersena. Concluiu-se que o tratamento medicamentoso não é custo-efetivo em relação a terapia de suporte, mas traz benefícios clínicos, financeiros, e psicológicos favoráveis ao paciente e seus familiares. Os estudos com foco em avaliações em de tecnologias em saúde ainda são bastante escassos, logo, carecem de pesquisas mais aprofundadas nessa área, onde os recursos são insuficientes e, por conseguinte, absorvem grande parte do orçamento governamental.

Palavras-chave: Atrofia muscular espinhal; Custo-efetividade; Custo; Nusinersena; Terapia de Suporte.

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a rare and devastating disease for which new disease-modifying drugs have recently been approved by the world's leading regulatory agencies. Given the growing importance of economic considerations in evaluating the incorporation of health technologies into Brazilian's public health system, this review summarizes the studies that assess the cost-effectiveness of type I SMA and the economic evaluations of treatments via Nusinersen *versus* conventional treatment. A systematic literature review in Medline via PubMed, Lilacs via BVS and SciELO up to December 31, 2020 was conducted in accordance with PRISMA's guidelines. The methodology allowed to clearly identify the cost-effective relationship of treatment based only on supportive therapy *versus* drug treatment via Nusinersen. It was concluded that drug treatment is not cost-effective in relation to supportive therapy, but it brings favorable clinical, financial, and psychological benefits to the patient and their families. Studies focusing on health technology assessments are still quite scarce, therefore, they lack more in-depth research in this area, where resources are insufficient and, therefore, absorb a large part of the government budget.

Keywords: Spinal muscular atrophy; Cost-effectiveness; Cost; Nusinersen; Supportive Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Distribuição geográfica da população AME no Brasil.....	19
Figura 02 - Custos de uma intervenção em saúde.....	29
Figura 03 - Diagrama de fluxo PRISMA de artigos selecionados, atualizados em dezembro de 2020.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Estimativa de novos pacientes AME, 2021-2026, Brasil.....	18
Tabela 02 – Classificação da AME.....	24
Tabela 03 – Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de Nusinersena para AME tipo I.....	33
Tabela 04 – Resultados de custos na perspectiva social para AME de início infantil..	38
Tabela 05 - Resultados do caso-base para Nusinersena <i>versus</i> tratamento não medicamentoso na perspectiva do setor de saúde.....	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 01 – Estudos de custo em saúde relacionados a AME.....	34
---	----

LISTAS DE GRÁFICOS

Gráfico 01 – Tipos de AME no Brasil.....	19
Gráfico 02 – Gastos do Ministério da Saúde com judicialização de medicamentos e porcentagem correspondente do OTMED, 2010 - 2019 (em bilhões de R\$ em preços de 2019).....	29

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	10
2.	PANORAMA DA AME NO BRASIL	15
3.	TRATAMENTO E CUSTO DA DONÇA NO BRASIL.....	20
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	23
	4.1 ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL – AME	23
	4.2 CUSTOS DO TRATAMENTO DA AME	26
	4.3 CUSTO – EFETIVIDADE	29
	4.3.1 Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efetividade.....	31
	4.3.2 Identificação dos desfechos clínicos	31
	4.3.3 Quantificação dos desfechos relacionados à saúde	32
	4.3.4 Estimativa da efetividade das intervenções em saúde.....	32
	4.3.6 Perspectiva ou ponto de vista da análise	32
	4.3.7 Conclusão	32
5.	METODOLOGIA	33
6.	RESULTADOS.....	35
7.	CONCLUSÕES	40
	REFERÊNCIAS	42
8.	ANEXO - PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019..	46

1. INTRODUÇÃO

Economia é uma ciência que abrange um amplo campo de pesquisa, dentre os quais, se destaca a economia da saúde. Essa área do conhecimento tem uma capacidade de agregar otimizações de custos, aumento de produtividade, entre outros benefícios ao sistema de saúde. Nesse interim, é possível realizar análises econômicas em saúde que façam relação entre custo-benefício, custo efetividade, custo utilidade, estimativas da efetividade das intervenções em saúde.

As economias geradas com a aplicação das avaliações econômicas em saúde, podem salvar vidas, além de melhorar a qualidade de vida de uma população como um todo. O dinheiro que está sendo investido em um tratamento ineficaz (dado que os recursos são escassos) pode ser redirecionado, por exemplo, para investimentos em saneamento básico ou para outras áreas com déficits orçamentários.

Portanto, uma análise dessa dimensão contribui efetivamente para o desenvolvimento de uma sociedade sob a ótica de um viés financeiro, social e de indicadores de saúde ao ponto de torná-la, mais produtiva e eficiente do ponto de vista econômico. Vale ressaltar que o objetivo implícito de qualquer análise econômica de intervenção em saúde é auxiliar na decisão da alocação dos recursos na área da saúde, e quando feita de forma racional e consciente, propiciará resultados de dimensão considerável a uma sociedade.

Diante disso, pretende-se revisar a literatura de avaliação do custo-efetividade em relação ao uso de Nusinersena (Spinraza®) na intervenção da atrofia muscular espinhal tipo I *versus* o tratamento convencional referente aos pacientes portadores da atrofia muscular espinhal tipo I.

Cabe inicialmente dizer que o corpo humano saudável depende do correto funcionamento, dentre as diversas variáveis, dos músculos que são controlados pelo sistema nervoso central (cérebro e medula espinhal). Irregularidades nesse sistema podem impedir que o indivíduo realize ações como sentar-se, andar, manter a cabeça ereta, se alimentar e até mesmo respirar. Nesse aspecto, a Atrofia Muscular Espinhal (AME) se constitui como uma doença neuromuscular, sendo a principal causa genética de mortes infantis, apresentando uma média 12 mortes por ano (BRASIL, 2021)¹, atingindo homens e mulheres na mesma proporção. A AME é resultante da degeneração dos neurônios motores da medula espinhal, não afetando os neurônios do cérebro, o que leva a preservação da função cognitiva preservada. Sem o comando

¹ Média de óbitos por ocorrência segundo ano do óbito para a categoria CID-10: G12 Atrofia muscular espinhal e síndromes correlatas com faixa etária menor que 1 ano no período de 2015 a 2019.

desses neurônios, os músculos se degeneram e tornam-se hipotônicos, fracos e atrofiam (LUNN; WANG, 2008).

Os pacientes com AME, normalmente, são classificados de acordo com a gravidade da doença levando em consideração a idade de início da manifestação dos sintomas e a máxima função motora adquirida. A classificação se dá pelas formas grave (tipo I), intermediária (tipo II) e leve (tipo III) (LUTZ *et al.*, 2011). Na literatura, foi identificada uma quarta classificação (AME tipo IV) que se destina aos pacientes com sintomas leves adquiridos na meia-idade ou idade avançada com expectativa de vida normal.

A forma grave da doença ou tipo I é contemplada por três subtipos, os quais, são classificados como: IA quando a doença normalmente se manifesta no pré-natal e o acometido é incapaz de atingir marcos motores e tem uma expectativa de vida menor que 6 meses; no estágio IB e IC os pacientes são acometidos desde o nascimento até o terceiro mês de vida e do terceiro ao sexto mês de vida, respectivamente. O tipo IB e IC geralmente sobrevivem até o segundo ano de idade sem suporte respiratório e a partir desse período apenas com o suporte. Vale ressaltar que o tipo I representa 60% do total de acometidos pela doença².

Na forma intermediário ou tipo II os sintomas se iniciam a partir do sexto mês de vida até o décimo oitavo e têm uma vida útil superior a dois anos de idade e 70% dos acometidos estão vivos aos 25 anos de idade. Pacientes nesse estágio sentam-se independentemente, mas nunca ficam em pé ou andam. Essa categoria representa 27% dos portadores de AME³.

O tipo III ou estágio leve apresenta uma vida quase normal sendo possível a realização de caminhadas, mas apresentam tremores nas mãos, assemelhando-se à distrofia muscular. Esses sintomas têm início do décimo oitavo mês de vida até o terceiro ano de vida (tipo IIIA) e após terceiro ano de vida (tipo IIIB)⁴.

Em uma pesquisa epidemiológica em quatro províncias de Veneto⁵, foi estimado que a cada 100.000 nascidos vivos, 7,8 são portadores da AME. Nesse estudo, o tipo I foi responsável por 4,1 a cada 100.000 nascidos vivos (MOSTACCIUOLO *et al.*, 1992). Desde a descoberta da fisiopatologia da doença⁶, o avanço de novas tecnologias tem sido esperançoso tanto quanto a minimização do sofrimento, quanto no prolongamento da vida de pacientes portadores da AME.

² LUTZ *et al.*, 2011.

³ LUTZ *et al.*, 2011.

⁴ LUTZ *et al.*, 2011.

⁵ Nordeste da Itália.

⁶ Modificação das funções fisiológicas do paciente durante a doença.

Dentre as classificações da AME, a que mais acomete a população é a do tipo I e sobre a qual incidirá a atenção desta monografia. Nessa fase da AME pode ser observada fraqueza severa no nascimento, diminuição do tônus muscular, paralisia facial, músculos sem respostas a estímulos, insuficiência respiratória precoce e contraturas musculares conjuntas (MARKOWITZ; SINGH; DARRAS, 2012).

Com o diagnóstico traçado, os pacientes podem ser submetidos basicamente a dois tipos de tratamentos: tratamento convencional ou de melhores cuidados e/ou farmacológico. O tratamento convencional é conduzido por uma equipe multidisciplinar com o intuito de prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente. Os cuidados abrangem suporte respiratório e nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos (BAIONI; AMBIEL, 2010).

Atualmente, existem três tratamentos medicamentosos aprovados pela Agência de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa) e pelas agências de regulações internacionais: Nusinersena (Spinraza®), Risdiplam (Evrysdi) e Onasemnogeno Abeparvoveque (Zolgensma) (EDMAR ZANOTELI *et al.*, [s. d.]). Partindo do pressuposto da avaliação econômica na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), apenas o SPINRAZA (Nusinersena) é a terapia farmacológica adotada e fornecida como estratégia terapêutica nos casos de AME, conforme descrito no *Anexo I*.

O Nusinersena foi aprovado pela Anvisa em 2017 para população adulta e pediátrica de todos os tipos de AME. Os registros de compras para este medicamento estão registrados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, do Governo Federal, desde 2018. Os gastos com fármaco em 2018 foi de 118.333.821,50 (cento e dezoito milhões e trezentos e trinta e três e oitocentos e vinte e um reais e cinquenta centavos), sendo adquirido 496 frascos do medicamento. Em abril de 2019 as compras judiciais já ultrapassavam as do ano inteiro de 2018, mais de 143 milhões de reais totalizando 614 frascos do fármaco⁷ (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019).

Em outubro de 2019, cinco meses após a incorporação do Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal, no âmbito do SUS, o Governo Federal pactuou contrato com o fabricante, tendo como objeto a aquisição de 1.660 frascos-ampolas de Nusinersena (194 de 1.660 unidades foram doadas pela contratada) perfazendo um valor de \$ 233.094.000 (duzentos e trinta e três

⁷ Até a data dessa pesquisa não se encontrou dados referentes ao período de maio/2019 a dez/2019, exceto R\$ 78.830.649,73 (setenta e oito milhões e oitocentos e trinta e seiscentos e quarenta e nove reais e setenta e três centavos) em dispensas de licitações publicadas no Diário Oficial da União no período de 02/05/2019 a 02/09/2019 equivalente a aproximadamente 495 doses do medicamento.

milhões e noventa e quatro mil reais). O fluxo de compras reduziu-se devido a situação pandêmica mundial, mas ainda assim houve um valor considerável aplicado na aquisição do Nusinersena e há uma tendência de aumento de unidades compradas.

Em março de 2021 o Ministério da Saúde pactuou novo contrato com o fabricante do Nusinersena abarcando um valor global de R\$ 304.640.000 (trezentos e quatro milhões e seiscentos e quarenta mil reais), contemplando 1904 unidades da droga para fornecimento até março e 2022.

Há uma tendência de aumento de unidades compradas pelo Estado para atender os pacientes acometidos pela doença em todo o território nacional. Os custos com o medicamento são elevados o suficiente para receberem uma atenção especial diante de outras doenças com maior prevalência⁸.

No Brasil, a principal causa de morte infantil, são as doenças diarreicas⁹. Um estudo do Instituto Trata Brasil, publicado em 2013, o qual, contempla os 100 maiores municípios do Brasil em população, no período de 2008 a 2011¹⁰ mostra que em 2011 foram internadas 396.048 pessoas por diarreia; destas, 138.447 foram crianças menores de 5 anos, ou 35% do total de internados. Os gastos totais, naquele ano, com internações de indivíduos com essas doenças foram em torno de 140 milhões de reais¹¹ (DENISE KRONEMBERGER, 2013).

O Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal – INAME, associação de pacientes e familiares de pessoa com AME que atua buscando os melhores cuidados para essa população, por meio de um dos seus projetos, realiza busca ativa por pacientes com AME em todas as regiões do Brasil com a finalidade de gerar informações relevantes e de qualidade para desenvolvimento de pesquisas científicas e políticas públicas adequadas para a comunidade AME no Brasil. O instituto conta hoje com mais de 990 pacientes em seu levantamento. Considerando a deficiência de dados de incidência¹² e prevalência da doença, acredita-se que

⁸ Prevalência refere-se ao número de casos existentes de uma doença em um dado momento; é uma “fotografia” sobre a sua ocorrência, sendo assim uma medida estática. Os casos existentes são daqueles que adoeceram em algum momento do passado, somados aos casos novos dos que ainda estão vivos e doentes (MEDRONHO, 2005, PEREIRA, 1995).

⁹ A diarreia é um sintoma comum de uma infecção gastrointestinal causada por uma ampla gama de agentes patógenos, incluindo bactérias, vírus e protozoários.

¹⁰ As doenças diarreicas consideradas no estudo foram: cólera, shigelose, amebíase, infecções por salmonella, infecções intestinais bacterianas, doenças intestinais por protozoários, infecções intestinais virais, diarreia e gastroenterite de origem infecciosa presumível.

¹¹ Ou R\$ 276.200.736,00 corrigidos pelo IGP-M (FGV) a preços de dezembro de 2020.

¹² Incidência diz respeito à frequência com que surgem novos casos de uma doença num intervalo de tempo, como se fosse um “filme” sobre a ocorrência da doença, no qual cada quadro pode conter um novo caso ou novos casos (PEREIRA, 1995).

se trata do levantamento mais extenso e mais atual já realizado sobre a população como AME no país.

A AME é uma doença de difícil diagnóstico por ser pouco conhecida e os tratamentos farmacológicos e terapias de suporte disponíveis, ainda não são capazes de recuperar os motoneurônios ou células musculares degeneradas, mas tem o objetivo de retardar o progresso da doença e melhorar a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes (BAIONI; AMBIEL, 2010).

Em face do exposto, e da carência sempre presente da alocação ótima dos recursos, ademais, a importância da avaliação de tecnologias em saúde – ATS incluindo análises de custo-efetividade que indica a melhor alternativa de aplicação de recursos comparando duas ou mais alternativas ou a inexistência dela.

As técnicas metodológicas deste trabalho, que tem como objetivo principal revisar a literatura que avalia o custo-efetividade em relação ao uso de Nusinersena (Spinraza®) na intervenção da atrofia muscular espinhal tipo I *versus* a oferta do tratamento convencional aos pacientes portadores da atrofia muscular espinhal tipo I. Para tanto, o estudo abarca os seguintes objetivos específicos que trarão primariamente um panorama geral sobre a atrofia muscular espinhal e o uso da medicação e melhores cuidados no cenário nacional:

- Definir o público de beneficiários das tecnologias aplicadas pontuando seus benefícios e expectativas ao longo do tratamento;
- Descrever os custos gerados por cada opção de tratamento
- Identificar, analisar e resumir o que a literatura apresenta sobre o uso de Nusinersena (Spinraza®) em casos de AME Tipo I;
- Analisar qual o panorama da doença no Brasil e os aspectos de abrangência no atendimento na Rede SUS vide revisão narrativa;
- Descrever como se dá/quais os critérios para o processo de escolha entre os tratamentos para a AME;
- Pontuar os benefícios acerca de qualidade de vida, expectativa de vida, comorbidade e morbimortalidade associada à adoção do Nusinersena (Spinraza®), e;
- Analisar quais os custos e a efetividade para adotar os protocolos que visem a implementação da Nusinersena (Spinraza®) como medicação de escolha no tratamento da AME Tipo I em detrimento da terapêutica não medicamentosa.

Assim, este trabalho pode trazer contribuições positivas para tomada de decisão entre a escolha de um tratamento medicamentoso de alto custo ou um tratamento não-farmacológico, também de alto custo que pode trazer custos indiretos que superem os custos com tratamento medicamentoso ou não. A relação entre esses tratamentos pode fornecer informações claras a respeito de uma tomada de decisão, capaz economizar milhões de reais anualmente aos cofres públicos, por exemplo.

Além deste capítulo introdutório, a monografia em tela comporta mais seis capítulos, o panorama da doença no Brasil, tratamento *versus* custos da doença no Brasil que aborda aspectos dos tratamentos e a incorrências de seus custos, revisão de literatura, composta por uma revisão sistemática sobre os estudos que relacionam custos da doença, identificação dos desfechos clínicos, quantificação dos desfechos relacionados a saúde e as perspectivas do ponto de vista da análise; a metodologia adotada, a apresentação e discussão dos resultados auferidos e, por fim, a conclusão.

2. PANORAMA DA AME NO BRASIL

De acordo com Organização Mundial da Saúde (OMS), doenças raras são as que afetam até 65 a cada 100 mil pessoas. A quantidade de doenças raras ainda é desconhecida, mas, atualmente, são relatados de 7 a 8 mil tipos na literatura médica, sendo que 80% decorrentes de fatores genéticos e os outros 20% estão distribuídos entre causas ambientais, infecciosas e imunológicas. A maioria dessas doenças, 75% se manifestam no início da vida e acomete, principalmente, crianças com até 5 anos de idade¹³.

No Brasil, a estimativa é de que existem 13 milhões de pessoas com doenças raras. A maioria dessas doenças são crônicas, progressivas e incapacitantes, podendo ser degenerativas, afetando a qualidade de vida e levando, também à morte. Elas são caracterizadas por grandes variações de sinais e sintomas, dificultando a realização de um diagnóstico preciso¹⁴.

Até a publicação desse trabalho, ainda não há um número exato definido de pessoas acometidas por essas doenças. Recentemente foi aprovado para execução, sob a coordenação do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia, projeto de pesquisa multicêntrico nacional financiado pelo CNPq, onde será realizado um inquérito

¹³ Disponível em < <https://muitosomososraros.com.br/> acesso em 01.05.2021.

¹⁴ Disponível em < <https://www.endocrino.org.br/> acesso em 01.05.2021.

nacional (censo) acerca da frequência, quadro clínico, recursos diagnósticos, terapêuticos e custos relacionados a indivíduos com doenças raras tanto de origem genética, como de origem não genética. Com os resultados desta pesquisa, teremos um diagnóstico situacional acerca das doenças raras no Brasil, sendo possível orientar adequadamente os recursos para atender às necessidades regionais, além de otimizar a implantação da política nacional de atenção integral às pessoas com doenças raras em todo o território nacional.

Desde 2014, o Brasil adota a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras¹⁵. A legislação que regulamenta a rede de atendimento para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação. São os objetivos da política:

- Garantir a universalidade, integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade
- Estabelecer diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS;
- Proporcionar atenção integral à saúde dos portadores com doenças raras na Rede de Atenção à Saúde (RAS);
- Ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS;
- Garantir acesso aos meios de diagnóstico e terapias conforme suas necessidades
- Qualificar a atenção às pessoas com doenças raras;
- Universalizar o atendimento a pacientes com doenças raras através de políticas que atuem no cuidado e no tratamento com a ampliação de medicamento órfãos¹⁶.

A saber, o Ministério da Saúde disponibiliza atendimentos para prevenção, diagnóstico, tratamento e reabilitação de pessoas com doenças raras, além de tratamento dos sintomas.

Apesar de grandes avanços, como o da Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, pacientes e familiares enfrentam grandes dificuldades no acesso aos tratamentos e medicamentos, os chamados medicamentos órfãos que são considerados de alto custo, por demandarem pesquisas científicas avançadas e terem um pequeno número de beneficiários.

¹⁵ Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html> acesso em 29.05.2021.

¹⁶ Este termo foi usado pela primeira vez em 1968 para descrever medicamentos potencialmente úteis, não disponíveis no mercado; sua exploração não era considerada lucrativa por motivos como dificuldade de produção ou, ainda, por serem destinados ao tratamento de doenças raras. Disponível em <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/5127> acesso em 29.05.2021.

Como a legislação brasileira determina que os critérios de custo-efetividade em tecnologias de saúde, sejam respeitados, entre outras medidas de protocolos clínicos. Faz-se de barreira a disponibilização dessas tecnologias por parte do SUS, ou seja, grande parte dos medicamentos órfãos não são oferecidos pelo governo.

Além desses critérios, o órgão regulador (Anvisa), também, é considerado como fator impeditivo na agilidade dos registros dessas tecnologias, postergando assim, a entrada e comercialização em território nacional.

A implementação de Centros de Referências de atendimento a pessoas com doenças raras, nos quais os pacientes tenham acesso a diagnósticos preciso e tratamentos específico, tem sido um dos avanços dessa pasta, mas, ainda assim, deficiente. Atualmente o Ministério da Saúde conta com 17 estabelecimentos habilitados e especializados para atendimento em Doenças Raras, distribuídos em diversas unidades federativas do Brasil.

Foi criada, em abril de 2012, a Frente Parlamentar de Combate às Doenças Raras que conta com a participação de 226 parlamentares de diversos partidos e estados. Tal bancada tem como objetivo promover o desenvolvimento de projetos e programas que beneficiem as pessoas com doenças raras. Essas lutas coletivas e individuais, assim como as articulações com o poder público e o envolvimento do terceiro setor (ONGs e instituições sem fins lucrativos), têm sido a força motriz para que as políticas de atenção às pessoas com doenças raras avancem no Brasil.

A realidade de portadores de doenças raras no Brasil vem se remodelando. A discussão sobre a incorporação do Nusinersena (Spinraza®) para o tratamento da AME é um exemplo dessa repercussão. Recentemente o SUS adotou a modalidade de compartilhamento de riscos no processo de aquisição de medicamento, essa prática garante ao governo um retorno ao investimento, onde o contratante só pagará o medicamento se houver melhora no quadro clínico do paciente. Essa prática trouxe uma perspectiva inovadora para a viabilização da incorporação de outros medicamentos órfãos no Brasil.

Um dos grandes desafios dos poderes públicos de todo o mundo é oferecer uma rede assistencial especializada no tratamento dessas enfermidades, além de garantir a efetiva inclusão social dessas pessoas.

Em pesquisa minuciosa sobre o quantitativo de pacientes acometidos pela doença e em tratamento no Brasil, não se encontraram dados diretamente correlacionados a essa questão; contudo, um estudo da década de 1990 constatou que a AME tipo I acometeu 4,1 bebês a cada 100.000 nascidos vivos (MOSTACCIUOLO *et al.*, 1992). Com base neste estudo e tendo como referência os dados do IBGE de estimativa populacional de 2021 a 2026 é possível construir

uma aproximação de novos pacientes com a AME. A Tabela 1, a seguir, apresenta a evolução na estimativa de casos ao longo dos anos. Percebe-se uma tendência de queda nas estimativas de casos ao longo dos anos.

Tabela 1 - Estimativa de novos pacientes AME, 2021-2026, Brasil.

Anos	Nascidos Vivos	Novos Pacientes AME
		Tipo I*
2021	2.940.629	121
2022	2.913.688	119
2023	2.885.501	118
2024	2.856.690	117
2025	2.827.039	116
2026	2.797.674	115
Total		706

Fonte: IBGE, 2020.

Neste cenário temos uma projeção de 706 pacientes com atrofia muscular espinhal tipo I para os próximos 5 anos, no Brasil. Percebe-se o decaimento na perspectiva do número de novos pacientes decorrente da diminuição na taxa de natalidade no Brasil.

Segundo a INAME (2020), a distribuição demográfica da doença no Brasil contempla quase todos os entes federativos do país, com base na amostragem dos 1.180 pacientes rastreados, está distribuída como mostrado na Figura 1, abaixo. Os pacientes rastreados concentram-se em sua maioria no estado de São Paulo, seguido de Minas Gerais e Rio de Janeiro. A população desses três estados somadas, representam 40,8% dos pacientes acompanhados pela entidade.

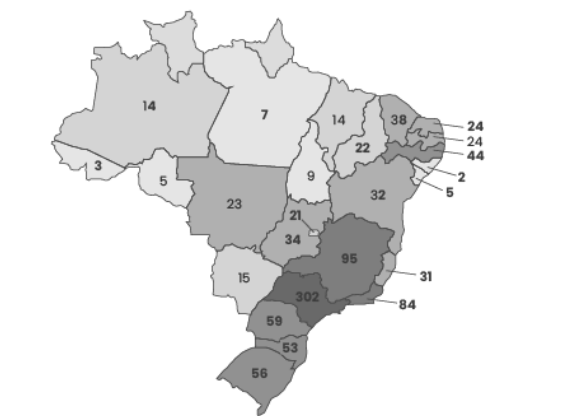


Figura 1- Distribuição geográfica da população AME no Brasil.

Fonte: Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, 2020.

Os dados coletados no Projeto “Quem Somos Nós” da INAME nos apresentam um panorama da classificação por tipo da doença, a qual, em sua maioria está representando os pacientes enquadrados no tipo I (35%), seguido do tipo II (34%) e por último do tipo III (25%). Dez (1%) dos 1.180 pacientes mapeados não foram classificados em nenhuma das categorias anteriores e 61 pacientes não possuem informações suficientes para enquadramento nas categorias (5%).

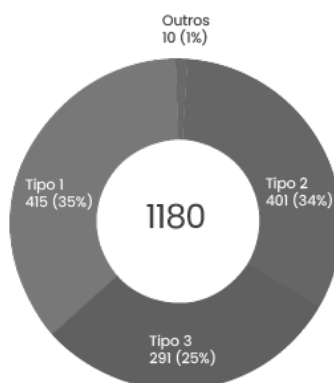


Gráfico 1 - Tipos de AME no Brasil.

Fonte: Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, 2020.

Com a visualização desses dados torna-se mais evidente a necessidade de ampliação de estudos que busquem minimizar os custos com tratamento de pacientes classificados como tipo I e tipo II, já que são os principais ofensores.

3. TRATAMENTO E CUSTO DA DONÇA NO BRASIL

A saúde no Brasil apresentou mudanças expressivas no sentido de melhorar a qualidade de vida dos cidadãos. O leque de serviços oferecidos são amplos e alcançam quase que a população como um todo, estima-se que 80% da população brasileira depende dos serviços públicos de saúde (DUARTE; EBLE; GARCIA, 2018). O SUS oferece um serviço de qualidade, dado ao tamanho da população do país e dimensão geográfica, sem custos diretos aos beneficiários e que funciona como uma forma de redistribuição de renda, em que uma pessoa de baixa renda pode utilizar os serviços sem arcar com qualquer custo, seja esse serviço de alto custo ou não.

Como forma de otimizar esses serviços e oferecê-los ao maior número de pessoas e com a mais alta qualidade, faz-se necessário o uso de tecnologias avançadas que são capazes de melhorar os processos em saúde. Dentre essas tecnologias, estão disponíveis as análises econômicas que contribuem para otimizar os serviços, denominada Avaliação em Tecnologias em Saúde (ATS).

É conhecido que os recursos, especificamente em saúde, são escassos e que dada a demanda pelo sistema de saúde público brasileiro, torna-se obrigatório e necessário reexaminar os benefícios e custos das ações para assegurar que haja uma implementação efetiva da intervenção e alocação eficientes desses recursos. As análises econômicas são ferramentas básicas para atender a esse objetivo. Este fascículo, parte de uma série editada pelo Ministério da Saúde, é dedicado a este aspecto do processo de decisão (BRASIL, 2008).

As análises econômicas ou avaliação econômica em saúde podem ser abordadas pelos conceitos metodológicos de: custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade. Dentre estes a única característica comum é conceito de custo de oportunidade: para adquirir um bem deve se abrir mão de outro (VIANNA; PIOLA, 1995).

Dentre as opções medicamentosas aprovadas no País, a terapia de reposição gênica¹⁷ Zolgensma, em dose única, tem um preço máximo de fábrica para laboratórios e distribuidores

¹⁷ Terapia gênica é o tratamento baseado na introdução de genes sadios com uso de técnicas de DNA recombinante (clonagem molecular).

no valor de R\$ 2.570.451,50¹⁸ estabelecido pela Anvisa (sem impostos). O tratamento é o mais caro do mundo, custando US\$ 2,12 milhões, o equivalente a R\$ 11,5 milhões (VALENTE, 2020). Cada frasco com 60mg de Risdiplam terá preço máximo de R\$ 42.066,21 mais impostos, um custo de mais de 630 mil reais por ano¹⁹. Ainda, sob essa perspectiva, o Spinraza se configura como outra opção tratamentosa, também de alto custo, com média ponderada no valor de R\$ 250.705,25²⁰ o frasco ampola (5ml), o que corresponde ao montante de aproximadamente 2 milhões de reais no primeiro ano de tratamento e em torno de 750 mil nos anos subsequentes enquanto houver benefícios clínicos. Esse medicamento se constitui como o mais antigo aprovado (2017) e o único disponível no SUS, desde 2019, por meio do PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas), para AME Tipo I.

Doentes de AME tipo I, além do direito ao atendimento gratuito via SUS, terá assegurado o fornecimento do medicamento (via Nusinersena) diretamente nos centros de referência definidos pelos gestores estaduais aos pacientes que apresentarem os critérios de inclusões preconizados na Portaria nº 24/SCTIE/MS, de 24 de abril de 2019. Serão incluídos nesse protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME tipo I. O paciente elegível para uso de Nusinersena deverá ter diagnóstico confirmado de AME tipo I IB/IC, além de cumprir os critérios, de acordo com sua situação:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmado de AME no primeiro filho e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticos: nesta fase as suspeitas clínicas são baseadas na fraqueza progressiva, geralmente mais proximal do que distal, com predomínio nos membros inferiores, a sensibilidade nessa etapa costuma ser preservada, mas os reflexos tendinosos já começam a diminuir. É nessa fase que os bebês apresentam fraqueza nos músculos intercostais e o tórax apresenta a forma de sino. O início dos sintomas acontece até o sexto mês de vida.

Independente da manifestação de sintomas, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrectomia, pesando, pelo menos, o terceiro percentil de peso corporal para a idade e estando com o calendário de vacinação em dia.

¹⁸ O preço das apresentações do medicamento Zolgensma aguardam análise de pedido de reconsideração junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED.

¹⁹ Para pacientes com idade entre 2 meses e 2 anos e peso abaixo de 20 kg, são necessários cerca de 15 frascos por ano.

²⁰ Os registros exibidos especificam as compras realizadas nos últimos 18 meses pelo SUS, o que corresponde ao seguinte período: 02-08-2019 a 02/02/2021, disponível em <http://bps.saude.gov.br/visao/index.jsf>.

O diagnóstico para a atrofia muscular espinhal tipo I é confirmado por meio de testes genéticos moleculares. Enfermos da AME devem ser atendidos, no mínimo, por especialistas em pediatria, neurologia, genética médica, fisioterapia e nutrição. O Nusinersena é um medicamento com indicação intratecal que deve ser administrado por pediatra, neurologista ou geneticista com experiência.

Serão excluídos desse protocolo os pacientes que apresentam necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 21 dias ou mais consecutivamente; sinais de AME compatíveis com o subtipo IA ou 0, estado em que o indivíduo apresenta nenhum marco de desenvolvimento; ou ainda aqueles com sinais ou sintomas da AME tipo II, III ou IV. Também são excluídos aqueles que não estão aptos a receber a medicação via intratecal.

O tratamento medicamentoso via Nusinersena é custeado pelo SUS e é subdividido em duas fases de tratamento: A primeira, denominada fase inicial, conta com uma maior concentração do fármaco em um período de dois meses, sendo administrado por via intratecal sendo uma dose no 1º, 14º e 28º dia de tratamento. Já a quarta dose é aplicada em um período de 30 dias após o 28º dia de tratamento desde que a criança tenha condições clínicas de receber a medicação. Na fase segunda fase, de manutenção, o medicamento é administrado a cada quatro meses pelo tempo que oferecer benefícios ao paciente.

Uma outra opção de tratamento seria o não medicamentoso que é baseado nos melhores cuidados aos pacientes com AME: suporte nutricional preconizado através do controle de peso, ingestão de líquidos e suplementação alimentar; cuidados em fisioterapia respiratória e ventilação mecânica não invasiva; acompanhamento ortopédicos que são baseados em fisioterapia e terapia ocupacional; entre outros.²¹

Nesse ínterim, a perspectiva e os aspectos vinculados à assistência no SUS compreendem que o tratamento multidisciplinar e multiprofissional exigidos nos casos da atrofia muscular espinhal tipo I, estão correlacionados aos benefícios em termos de efetividade clínica, os quais, se destacam a independência de ventilação mecânica invasiva permanente, independência de suporte nutricional invasivo e a melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante.

²¹ Informações de diagnóstico e protocolos de inclusão e exclusão foram extraídos do PCDT da AME, disponível em < <http://conitec.gov.br/>> acesso em 11.05.2021.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL – AME

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva²². Numa doença recessiva, cada genitor tem uma cópia mutada e uma cópia normal do gene em causa. Portanto, os pais são apenas portadores do gene e não desenvolvem a doença. Então, para a criança ser afetada pela doença, ela herdará uma cópia do gene mutado do pai e uma cópia da mãe (BAIONI; AMBIEL, 2010).

A AME se manifesta com a mutação no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) que leva a uma deficiência da proteína SMN. Essa proteína está presente em todo o corpo e é primordial para o funcionamento dos neurônios motores que controlam os músculos e outros tecidos corporais. Sem ela, os neurônios motores apresentam disfunções, levando à fraqueza muscular que, em alguns casos, pode ser fatal. Essa deficiência impacta em funções vitais básicas como andar, engolir e falar.

Considerada pelos especialistas, a principal causa genética de morte em bebês e na infância. É a principal desordem fatal com esse caráter genético depois da fibrose cística (1:6.000), com uma incidência de 1:6.000 a 1:10.000 nascimentos (BAIONI; AMBIEL, 2010).





Há quatro tipos principais de AME: I, II, III e IV. O tipo de AME é determinado pelo número de cópias encontradas do gene SMN2²³, a idade de início dos sintomas e os marcos motores atingidos. A AME tipo 1 é caracterizada por um grau de severidade maior, já o tipo IV a severidade da doença tende a ser menor, como classificada na Tabela 2 ²⁴.

²² A criança deve herdar uma cópia mutante do gene de ambos os pais

²³ Gene que codifica a proteína SMN em humanos.

²⁴ Disponível em < <https://www.roche.com.br/>> acesso em 11.05.2021.

Tabela 2 – Classificação da AME.

Classificação	Diagnóstico	Prognóstico
<p>Tipo I</p>  <p>2 cópias de SMN2</p>	Geralmente diagnosticado dos 0 aos 6 meses de vida.	O bebê não é capaz de sentar sozinho. Corresponde a 35% de todos os casos de AME e geralmente é fatal até os 2 anos de vida ²⁵ .
<p>Tipo II</p>  <p>3 cópias de SMN2</p>	Geralmente diagnosticado entre 6 meses de vida e dois anos de idade.	Geralmente as crianças apresentam problemas respiratórios e não são capazes de andar.
<p>Tipo III</p>  <p>3-4 cópias de SMN2</p>	Geralmente diagnosticado entre 18 meses de vida e a adolescência.	Os indivíduos chegam a ficar em pé e andar, mas podem perder essa habilidade com o tempo.
<p>Tipo IV</p>  <p>3-4 cópias de SMN2</p>	Geralmente diagnosticado após os 35 anos de idade.	Tipo raro com progressão lenta dos sintomas, afeta a marcha.

Fonte: Adaptado de Roche, 2021.

Por se tratar de uma desordem neurológica de baixa incidência, a AME é uma doença difícil de se diagnosticar. No entanto, carece de um diagnóstico preciso logo no início da vida, pois trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, sem possibilidade de reversão.

Para chegar a um diagnóstico preciso, a investigação genética molecular é crucial na detecção da ausência completa do éxon 7 no gene SMN1, alteração responsável por 95% dos casos da doença (LEFEBVRE *et al.*, 1995). Só após o diagnóstico confirmado é possível traçar um tratamento adequado.

²⁵ Instituto Nacional de Atrofia Muscular Espinhal, 2020.

A terapia de suporte, tratamento baseado em melhores cuidados ao paciente e o farmacológico são os únicos disponíveis para a doença no Brasil e no mundo. A terapia de suporte inclui os cuidados respiratórios, nutricionais e ortopédicos.

A doença pulmonar ainda é a principal causa de morte de pacientes acometidos pela AME, principalmente do tipo I e do tipo II, pois a capacidade respiratória é nitidamente reduzida logo no início da vida. Na maior parte dos casos, a capacidade vital diminui progressivamente com o passar do tempo, mas pode permanecer estável após o período de crescimento até a idade adulta. Pacientes nessas condições apresentam fraqueza severa dos músculos respiratórios auxiliares, principalmente no diafragma que é o principal músculo respiratório (FUJAK *et al.*, 2012). Esses problemas resultam em maiores complicações na limpeza de secreções respiratórias e hiperventilações.

O suporte nutricional se faz necessário a partir do momento que a criança perde ou não desenvolve a capacidade de se alimentar por via oral. Também podem desenvolver vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo relacionado a morbimortalidade desses pacientes, por está associado à aspiração silenciosa e, conseqüentemente a pneumonia. Além disso, pacientes com AME apresentam limitação de abertura da boca, dificuldades cumulativas de mastigação e redução da força da mordida (HAAKER; FUJAK, 2013).

A escoliose ocorre em quase 100% dos pacientes não ambulatoriais com AME com progressão grave e tem sido um dos principais problemas para a terapia ortopédica. Esses problemas resultam em deformidades da caixa torácica, compressão das costelas e inclinação pélvica; as conseqüências dos problemas respiratórios devido à constrição parcialmente maciça da capacidade vital. Os sintomas são abarcados por subluxações e luxações do quadril e as articulações também são acometidas (HAAKER; FUJAK, 2013).

O tratamento medicamentoso, até o momento, dispõe de poucas opções direcionadas ao tratamento da atrofia muscular espinhal. No entanto, as modificações genéticas são protagonistas em estudos relacionados ao tratamento da doença. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA.

O Nusinersena é o único medicamento incorporado ao SUS para o tratamento da atrofia muscular espinhal. O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar. Os eventos adversos devem ser observados conforme item 7.3 da PORTARIA CONJUNTA Nº 15, de 22/10/2019.

Esse tratamento medicamentoso consiste basicamente em duas fases:

- Fase inicial: Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de Nusinersena, por via intratecal 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.

Não existe um período específico de duração do tratamento, mas dado as características da doença, sugere-se que a manutenção seja feita enquanto existir benefícios com o tratamento.

O nascimento de uma criança com um problema de saúde de tal magnitude pode provocar alterações na rotina de toda a família causadas pelo impacto do enfrentamento dessa nova condição. Nesse contexto, as famílias se deparam com a realocação de papéis de seus membros, assumindo novas responsabilidades além dos habituais no nascimento de um filho saudável. A busca por cuidados sociais, financeiros e psicológicos são inerentes desse novo cenário (LUZ; SILVA; MONTIGNY, 2015).

Geralmente as pessoas com doenças raras são tratadas de forma desigual nos serviços de saúde, principalmente por questões de acesso a recursos e tecnologias que normalmente são de alto custo, por se tratar de doença rara, e nem sempre são oferecidas pelo SUS. De qualquer forma os direitos da família são negados desde o início da vida do filho. Tendo um diagnóstico traçado para a doença estas famílias precisam buscar meios fora do sistema de saúde para seguir com o tratamento correto que, muitas vezes, só é possível por meios judiciais.

Vale salientar que algumas doenças são classificadas como raras pela baixa prevalência na população. Entretanto, nem sempre as pessoas acometidas recebem o diagnóstico precoce e, além disso, são poucas as opções terapêuticas e raras as pesquisas científicas nessa área.

4.2 CUSTOS DO TRATAMENTO DA AME

A oferta limitada de serviços médicos, assim como o acesso restrito a equipamentos e medicamentos de alto custo sem cobertura pelo Sistema Único de Saúde, são problemas que os pacientes de Atrofia Muscular Espinhal enfrentam no Brasil.

Os cuidados multidisciplinares que ajudam na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com essa deficiência genética, tais como, serviços como nutrição, fisioterapia, terapia ocupacional e psicologia estão distantes de serem oferecidos com uma frequência e qualidade

adequada. O apoio nutricional no Brasil, ainda é bastante desafiador. As fórmulas nutricionais são fundamentais para o tratamento, mas não são oferecidas adequadamente devido ao alto custo e dificilmente as famílias dispõem de recursos para adquiri-las. O acesso a equipamentos também encontra barreiras. O Estado oferece alguns equipamentos, mas não são adaptados a realidade de cada paciente.

A AME provoca grandes distúrbios financeiros e psicológicos no seio familiar. A variedade e a natureza dos custos cobertos pelas famílias que cuidam de uma criança com AME foram consideradas expansivas e normalmente não reconhecidas. Isso inclui altos custos diretos associados a bens e serviços, custos indiretos associados a cuidados voluntários, oportunidades substanciais e de longo prazo perdidas em emprego remunerado e progressão na carreira e custos não medidos ou ocultos associados à carga de saúde mental (FARRAR *et al.*, 2018).

Segundo o guia de discussão sobre atrofia muscular espinhal no Brasil, resultado de uma construção colaborativa e voluntária entre pessoas com AME, associações de pacientes e profissionais de saúde²⁶, os custos com a doença são classificados da seguinte forma:

- Custos diretos: equipamentos e dispositivos relacionados às terapias, dietas especializadas, consultas particulares, seguros de saúde, gastos com a adaptação do lar para torná-lo acessível; adaptação de atividades de socialização e lazer.
- Custos indiretos: menor renda familiar, uma vez que um dos pais tende a deixar o trabalho formal; interrupção na progressão da carreira; diminuição nas horas dedicada ao trabalho devido à fadiga.
- Custos não mensurados: apoio particular para cuidado emocional e mental (ex: terapeuta).

O Nusinersena é o único medicamento incorporado pelo SUS, para o tratamento da atrofia muscular espinhal. Em abril de 2019, a assinatura da Portaria de incorporação do medicamento Nusinersena no Sistema Único de Saúde (SUS) mereceu sessão solene no Senado Federal, ganhando destaque na mídia e nas páginas governamentais. Essa incorporação é referida como um marco no tratamento das doenças raras, a ser viabilizada com uma nova modalidade de aquisição, ou seja, a partilha de riscos (CAETANO; HAUEGEN; OSORIO-DE-CASTRO, 2019). Um medicamento de alto custo, aprovado pela Anvisa em 2017, sendo que até abril de 2019 as compras decorriam de judicializações dos entes governamentais.

Até o momento ainda não temos nenhum estudo brasileiro, a disposição, que infira sobre os custos advindos da condição de pacientes portadores da AME. Trabalhos realizados

²⁶ Disponível em https://www.juntospelaame.com.br/pt_BR/home.html acesso em 15.05.2021.

internacionalmente serviram como base para quantificar e precificar as entradas de custos desse estudo.

Um trabalho de origem americana publicado em 2020, estima os custos associados ao uso do Nusinersena, os quais, foram aproximadamente 3,9 milhões de dólares e os custos referentes aos melhores cuidados que também demonstrou-se elevado chegando ao valor de 790.000 dólares (THOKALA *et al.*, 2020). Convertendo esses números para o real brasileiro a preços 2020, temos que os custos totais relacionados ao Nusinersena chega a 20,3 milhões de reais. Já os custos relacionados aos melhores cuidados chegaram à casa dos 4,1 milhões de reais^{27 28}.

A Constituição brasileira foi bem clara em seu texto magno ao garantir a saúde como direito de todos e dever do Estado, mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1988). O texto também afirma que nenhuma lesão ou ameaça seria excluída da apreciação do judiciário. Em paralelo, o Código de Processo Civil (CPC), no artigo 300, preconiza que a tutela de urgência será concedida quando houver elementos que evidenciem a probabilidade do direito e o perigo de dano ou o risco ao resultado útil do processo (TAVARES, 2019). Nessa ocasião, percebe-se um cenário favorável a tutela de demandas judiciais referente ao fornecimento de medicamentos de alto custo relativos ao tratamento da AME, dada a natureza de urgência em um tratamento precoce.

A conveniência de tutela judiciais consome, todos os anos, pelo menos desde 2010, uma parte considerável do orçamento da saúde. No entanto, esse número está em decréscimo desde 2016, o que quer dizer que as medidas para o conter esses gastos vem sendo bem-sucedidas, segundo estudo realizado pelo Instituto de Estudos Socioeconômicos (INESC).

²⁷ Os custos e as relações de custo-eficácia são arredondados para os \$ 1000 mais próximos.

²⁸ Com base na taxa de câmbio Real-para-Dólar em 31/12/2020 e usando o conversor de moedas do Banco Central do Brasil (1 Real = 5,1961 Dólar).

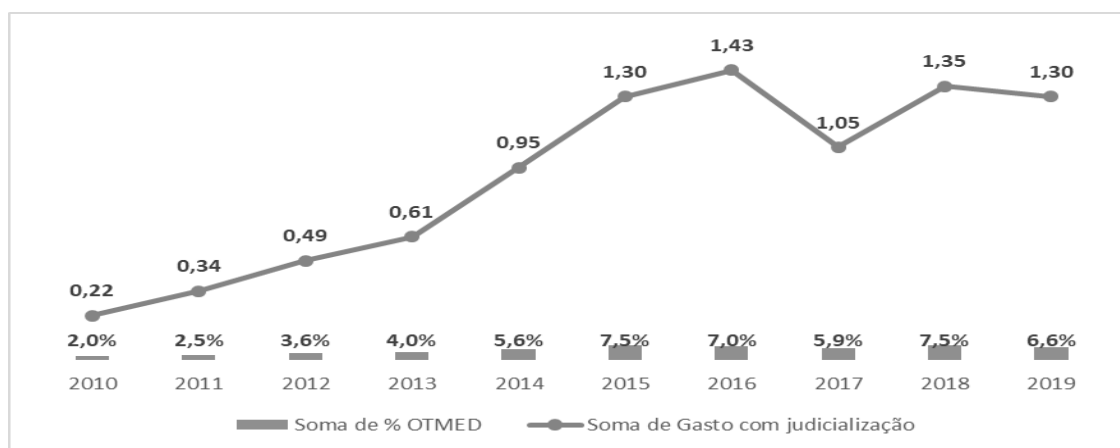


Gráfico 2 - Gastos do Ministério da Saúde com judicialização de medicamentos e porcentagem correspondente do OTMED, 2010 - 2019 (em bilhões de R\$ em preços de 2019).

Fonte: Instituto de Estudos Socioeconômicos, 2020.

Todavia, a alocação desses recursos nesses casos específicos, em sua maioria destinado ao Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF), apesar de ser uma estratégia que garante acesso a bens e serviços de saúde, provoca impactos significativos a saúde coletiva como um todo. Uma delas é a repercussão no orçamento, que cresceu exponencialmente nas duas últimas décadas, Gráfico 2, sendo um fator ameaçador aos orçamentos públicos e na gestão da saúde, uma vez que estão fora da programação normal de dispensações dos serviços públicos. Além disso esse tipo de aquisição é feito de forma emergencial, impossibilitando a aplicação de mecanismos que busquem garantir o menor preço possível, como a tomada de preços, agravando ainda mais o orçamento público.

Um outro fator negativo a esse processo de judicialização, é que uma parcela mínima da população tem acesso ao judiciário e obtém sucesso no processo judicial. Tal situação tem impactos na equidade, pois há um direcionamento para atender demandas específicas, apesar das prioridades de saúde da população.

4.3 CUSTO – EFETIVIDADE

Essa análise econômica em saúde partirá de textos que usam do conceito de custo-efetividade que responde a perguntas dados os critérios fornecidos em que os resultados sejam os menores custos com maior efetividade possível em uma estratégia adotada pelo sistema (VIANNA; PIOLA, 1995).

As incorrências econômicas de uma intervenção médica podem ser classificadas em três grupos: custos diretos, custos indiretos e o valor intrínseco da melhoria da condição de saúde detalhados na Figura 2 (RUSSELL *et al.*, 1996).

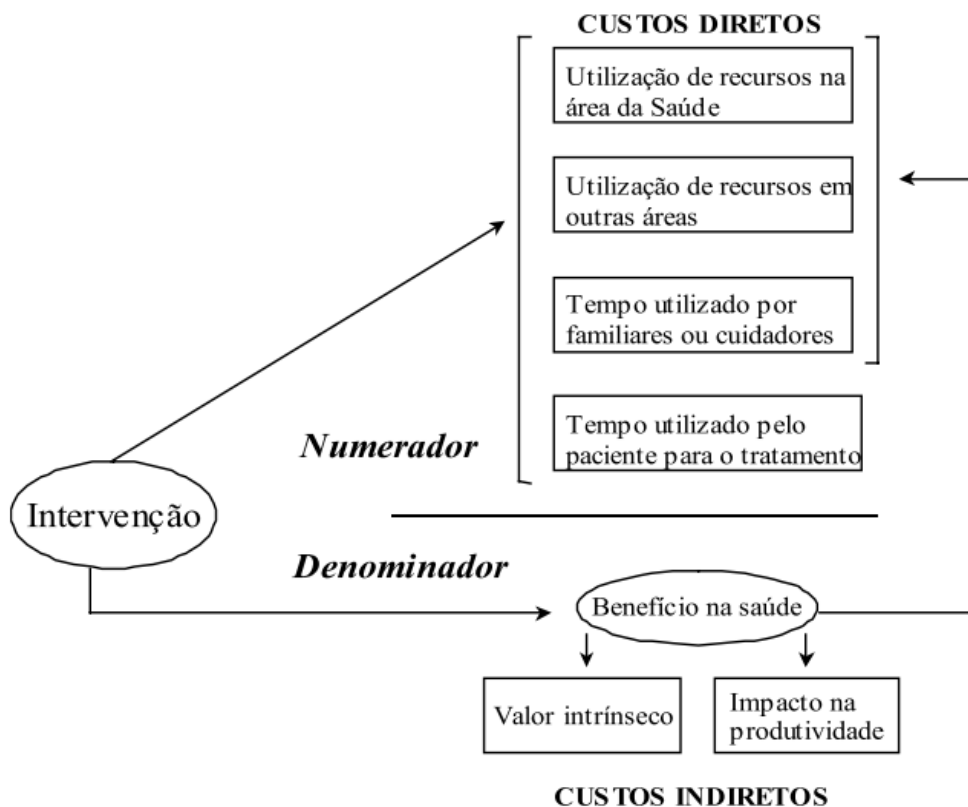


Figura 2 - Custos de uma intervenção em saúde.

Fonte: RUSSELL *et al.*, 1996.

Por consonância, o denominador da expressão representada na Figura 2 deve conter dados dos benefícios obtidos com a intervenção em saúde. Assim, os benefícios obtidos na intervenção como aumento da sobrevida e evolução na morbidade são inseridos no denominador da expressão, bem como as transformações que a intervenção possa ter provocado na produtividade de um indivíduo, seja elas positiva ou negativamente.

Os custos diretos em intervenções de saúde ainda podem ser sub classificados em custos diretos sanitários e não-sanitários. Os custos diretos sanitários são aqueles relacionados diretamente ao tratamento do paciente, como: custos com internação hospitalar, serviços de emergências, serviços ambulatoriais, custos dos funcionários, suprimentos, instalações e materiais educativos. Já os custos não sanitários são aqueles relacionados aos serviços sociais,

reparo de perda de terceiros, tempo e gastos de outros participantes e modificações estruturais na residência para acomodar o paciente (ZWAHLEN, 2003).

Dada as diversas definições de efetividade, aborda-se nesse trabalho o conceito elaborado por Reynolds e Gaspari (1986) que descreve efetividade como o nível em que se alcança os objetivos de um tratamento ou programa de saúde. Em geral os resultados comparam-se a uma regra, ou a objetivos estabelecidos inicialmente (o tratamento conseguiu cumprir com 75% a meta estabelecida) (REYNOLDS; GASPARI, 1986).

Assim, a relação custo/efetividade cruza o critério do custo com o nível de cumprimento das metas estabelecidas. Como sabemos que a eficiência se traduz na relação entre insumo e produto, ou seja, a produtividade dos fatores de produção e que eficácia mede o produto, pode-se concluir que, a relação custo-efetividade pode ser vista como a eficiência sob a ótica da eficácia. Isto é, a relação entre o desempenho das metas estabelecidas e o custo unitário dos bens e serviços.

4.3.1 Comparação entre razão média e razão adicional (incremental) de custo-efetividade

Boa parte das publicações de análises econômicas expõe e compara as razões médias de custo-efetividade de cada método avaliado. A razão média de custo-efetividade é calculada dividindo o custo (por paciente) do método pela vantagem do método (por paciente). A razão adicional compara os custos adicionais de um método em relação a outro, comparado com a proporção adicional de impactos, benefícios e utilidades que oferecem (ÁLVAREZ, 2014). É importante lembrar que mesmo quando não há nenhum método de tratamento específico em vigor, a ausência desse método é uma alternativa que implica em custos e benefícios (ou malefícios) à saúde que podem e devem ser quantificados.

4.3.2 Identificação dos desfechos clínicos

Identificar e pontuar as alterações na qualidade de vida, de aspectos funcionais, expectativa de vida, comorbidades e morbimortalidade associada à adoção do Nusinersena (Spinraza®). Ademais, traçar o perfil epidemiológico do usuário sujeito ao tratamento (idade, sexo, classe social, região geográfica).

4.3.3 Quantificação dos desfechos relacionados à saúde

A quantificação dos desfechos relacionados a saúde nos traz um detalhamento das intervenções realizadas durante um determinado tratamento. Anos de vida são uma das formas métricas mais tratadas nesse tipo de estudo, mas é importante considerar outros aspectos relacionados a saúde, como a redução de internações ou paradas respiratórias de pacientes portadores da atrofia muscular espinhal tipo I. Dessa maneira, dados de sobrevida ou expectativa de vida podem ser combinados com medidas de qualidade de vida, possibilitando que os impactos de tratamentos de saúde dos indivíduos possam ser avaliados em uma única medida.

4.3.4 Estimativa da efetividade das intervenções em saúde

Já definida a unidade de avaliação em saúde, a próxima etapa é iniciar a análise de informações acerca do tema proposto e, para tanto, visa-se estimar as inferências por meio do método científico aplicado às ciências econômicas (SATO; ZOUAIN, 2010).

4.3.6 Perspectiva ou ponto de vista da análise

A decisão de quais custos devem ser mensurados e considerados em um estudo de custo-efetividade está diretamente relacionada com o ponto de vista que este estudo assume ou a quem ele se dirige ou interessa. A análise econômica em saúde pode ser do ponto de vista de vários agentes, dentre eles, a sociedade, pacientes e familiares, setor público e companhias de seguro (RUSSELL *et al.*, 1996).

4.3.7 Conclusão

Tendo essas terminologias definidas pode-se traçar uma rota, através de uma revisão de custo-efetividade, para escolher a melhor estratégia para atingir determinadas metas. Neste caso a comparação do Nusinersena (Spinraza®) na intervenção da atrofia muscular espinhal tipo I *versus* ausência de tratamento medicamentoso.

5. METODOLOGIA

A metodologia adotada na presente monografia desdobra-se entre levantamento de material bibliográfico e análise de dados secundários. A primeira será baseada no processo de pesquisa do tipo bibliográfica, com base em livros, artigos periódicos, artigos jornalísticos, relatórios governamentais, teses e dissertações, dentre outros. Prestes (2007), realça a importância deste tipo de pesquisa por ser aquela que se efetiva tentando-se resolver um problema ou adquirir conhecimentos a partir do emprego predominante de informações provenientes de material gráfico, sonoro ou informatizado. Enfim, com a revisão de literatura e dos diversos estudos pretende-se criar uma estrutura teórica que fundamente este trabalho de conclusão de curso.

Para o levantamento bibliográfico admitiu-se a utilização do formato acrônimo PICO, onde cada letra representa um componente da pergunta que se pretende responder (população, intervenção, controle e desfecho (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007) (Tabela 3).

Tabela 3 - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de Nusinersena para AME tipo I

P	População	Pacientes com AME tipo I.
I	Intervenção	Nusinersena.
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional.
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, EA. De menor relevância: número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras.
S	(Study) Tipo de estudos	Estudos de análises de custo-efetividade em pacientes com AME tipo I

Fonte: Adaptado de SANTOS, PIMENTA, NOBRE (2007).

Realizou-se a revisão sistemática, através da utilização de bases de dados eletrônicas na área da saúde. A busca de artigos a respeito da custo-efetividade da atrofia muscular espinhal tipo I *versus* ausência de tratamento medicamentoso foi realizada nas seguintes bases de dados: *Medline* via *PubMed*, *Lilacs* via *BVS* e *SciELO*. Foram utilizados os descritores mais usados em inglês e seus correspondentes em português. Os descritores ou termos utilizados foram extraídos da seleção dos *DeCs* e *MeSH* fornecidos pela base *Pubmed*. Na busca foram utilizados

os operadores *booleanos*²⁹ adequados. Nenhuma restrição de data ou idioma de publicação foi utilizada na técnica de busca. Além da busca nas bases descritas, realizou-se também nas listas de referências dos estudos incluídos em periódicos científicos nacionais indexados no portal de periódicos Capes/MEC e do Google Acadêmico.

Este processo resultou em trabalhos publicados, cinco deles trata-se de duplicatas e quatorze deles foram lidos os resumos na íntegra, por fugirem da temática, seis deles foram descartados, sendo oito lidos por completo. Foram aplicados critérios de elegibilidade, sendo os legíveis aqueles que abordam em sua temática: atrofia muscular espinhal tipo I, custo-efetividade, Nusinersena e tratamento convencional, concomitantemente, como pode ser visto pelo fluxograma retratado na Figura 3. Ao final três artigos responderam à pergunta PICO e foram incluídos no estudo.

²⁹ Os operadores lógicos de pesquisa ou operadores booleanos relacionam as palavras ou grupos de palavras no processo de elaboração da pesquisa.

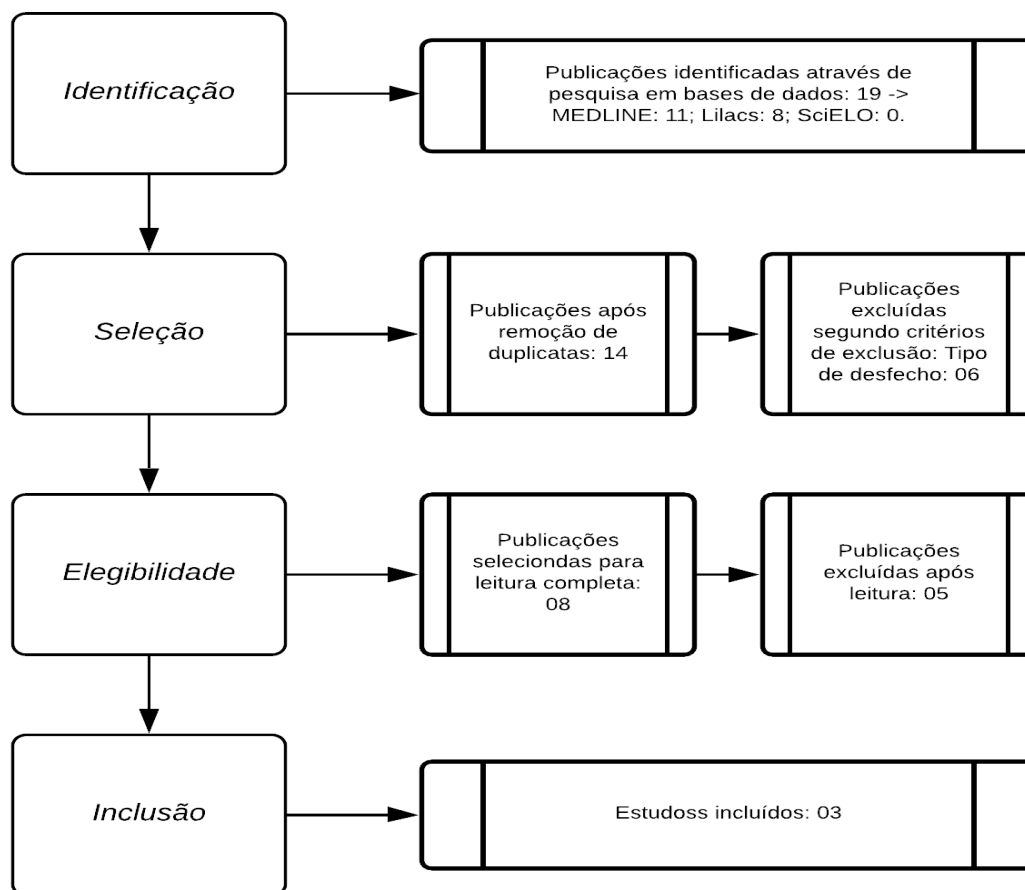


Figura 3 - Diagrama de fluxo PRISMA de artigos selecionados, atualizados em dezembro de 2020.

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, secretaria de Ciência, 2012, adaptado.

Os custos monetários dos estudos foram convertidos em R\$ de 2020 para facilitar a comparação entre as alternativas de tratamento. Para custos em moeda estrangeira, usou-se as taxas de câmbio provenientes do Banco Central do Brasil (BANCO CENTRAL DO BRASIL, 2021) e, em seguida, converteu em reais brasileiro de 2020 pelo Índice Geral de Preços – Mercado (IGP-M).

6. RESULTADOS

Em estudo clínico randomizado, duplo cego, que analisou o uso de Nusinersena em bebês com AME, obteve-se como resultado maior marco motor com uso do fármaco (37 de 73 bebês [51%]) *versus* o grupo controle (0 de 37 bebês [0%]). Percebeu-se que a probabilidade

de sobrevida foi maior com uso de Nusinersena do que no grupo com uso de placebo (razão de risco para morte, 0,37; $P = 0,004$). Entre os bebês com atrofia muscular espinhal, constatou-se que aqueles que receberam o tratamento de Nusinersena eram mais propensos a permanecer vivos e terem uma melhora significativa na função motora devido a preservação dos neurônios do que os do grupo controle (FINKEL *et al.*, 2017).

Considerando os resultados alcançados no estudo de Finkel, onde constatou-se que um tratamento prematuro leva a resultados significativamente vantajosos para o paciente, justificasse assim, o corte da análise de custo-efetividade de pacientes com AME tipo I com prevalência em bebês com menos de dois anos de idade, sendo essa a maior proporção do total de acometidos pela doença.

Após uma revisão sistemática criteriosa nos principais bancos de dados, foram selecionados oito artigos dentro da temática. Com base nos critérios de elegibilidade da seção anterior, apenas três publicações que avaliam o custo-efetividade com o uso de Nusinersena e a ausência dessa tecnologia no tratamento da atrofia muscular espinhal tipo I, atendendo a pergunta estruturada (Tabela 3). Os trabalhos elegíveis foram lidos por inteiro (Quadro 1).

Quadro 1 - Estudos de custo em saúde relacionados a AME.

Autoria	Ano	Localidade (cidade/estado/região) e população do estudo	Objetivo principal do estudo
(ZULUAGA-SANCHEZ <i>et al.</i> , 2019)	2019	Suécia. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I, II e III.	Avaliar a relação custo-efetividade do Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal de início infantil e atrofia muscular espinhal de início tardio.
(LEE <i>et al.</i> , 2019)	2019	Califórnia, Flórida e Nova York. Análise de coorte retrospectiva de internações de 229 crianças com diagnóstico de AME grave.	Ajudar a entender os custos - quando comparados com o preço de tabela de Nusinersena ou terapia genética futura - usando conjuntos de dados disponíveis publicamente em quatro estados para estimar os custos atuais de internação de crianças com AME
(KLAPPENBACH <i>et al.</i> , 2018)	2018	Não se aplica.	O objetivo do informe é avaliar a evidência disponível sobre a eficiência, a segurança e os aspectos relacionados às políticas de cobertura do uso do Nusinersena para o tratamento de pacientes com diagnóstico de atrofia muscular espinhal.

(LLOYD <i>et al.</i> , 2019)	2019	Reino Unido. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I e II.	Este estudo foi projetado para estimar os pesos ou utilidades da qualidade de vida para diferentes estados da AME.
(MALONE <i>et al.</i> , 2019)	2019	Estados Unidos. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I (bebês).	Este estudo investigou o custo-efetividade da terapia de substituição gênica onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) para AME 1.
(JALALI <i>et al.</i> , 2020)	2020	Estados Unidos. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I.	Avaliar o custo-efetividade do Nusinersena com e sem triagem neonatal universal para AME.
(CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH, 2018)	2018	Canadá. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I, II e III	O objetivo do relatório é ajudar os tomadores de decisão, profissionais de saúde, líderes de sistemas de saúde e formuladores de políticas canadenses a tomar decisões bem-informadas e, assim, melhorar a qualidade dos serviços de saúde.
(THOKALA <i>et al.</i> , 2020)	2020	Estados Unidos. Pacientes com SMA 5q - estratificado por SMA Tipo - tipo I (início infantil).	O objetivo deste estudo foi estimar a relação custo-efetividade do Nusinersena em comparação com o melhor tratamento de suporte (BSC) em pacientes com diagnóstico de AME de início infantil nos EUA.

Fonte: Elaboração própria.

O primeiro trabalho (ZULUAGA-SANCHEZ *et al.*, 2019), procurou avaliar a relação de custo-efetividade do Nusinersena para o tratamento de pacientes com AME de início infantil (<6 meses de idade) e de início tardio em comparação com o tratamento convencional denominado *Standard off Care - SoC*³⁰, na ótica da sociedade Sueca. É importante mencionar, ainda, que os resultados da perspectiva do paciente foram relatados em análises de sensibilidade nesse mesmo estudo.

No estudo foram incluídos dois grupos para comparação, os pacientes que receberam o tratamento medicamentoso via Nusinersena em combinação com o SoC e os que foram submetidos ao SoC individualmente, sem uso do Nusinersena. E os resultados do estudo mostraram que, traçado uma perspectiva de vida de 40 anos para o modelo de início infantil, o tratamento com Nusinersena resultou em 3,86 anos de vida ajustado pela qualidade incremental (QUALYs)³¹ para o paciente e para o cuidador 0,02 anos de vida e um custo incremental de

³⁰ O tratamento convencional refere-se a um tratamento sem intervenção medicamentosa (sem uso do Nusinersena) baseado em cuidados respiratórios, gastrointestinais, nutricional e ortopédicos.

³¹ É a combinação de morbidade (complicações ou procedimentos evitados, dias de trabalho perdidos, qualidade de vida relacionada a várias condições clínicas) e mortalidade (anos de vida ganhos, número de vidas salvas).

21,9 milhões de SEK³² (R\$ 13,4 milhões)³³ (Tabela 4). Na perspectiva social, o tratamento com Nusinersena foi associado à uma relação de Custo-Efetividade Incremental (ICER)³⁴, incluindo as desutilidades do cuidador. Tal relação evidenciou um ICER de aproximadamente 5,64 milhões de SEK (R\$ 3,2 milhões) por anos de vida ganho ajustados pela qualidade (QUALY) para início infantil da AME.

Tabela 4 - Resultados de custos na perspectiva social para AME de início infantil.

Indicador	Nusinersena + SoC	SoC	Incremental
Custo total (R\$)	13.406.979,29	1.158.239,04	12.248.740,13
Anos de vida	7,23	1,01	6,22
Pacientes QALYs	3,65	-0,2	3,86
Cuidadores QALYs	-0,1	-0,12	0,02
ICER (pacientes) (R\$)	-	-	3.175.044,37
ICER (pacientes + cuidadores) (R\$)	-	-	3.158.848,20

Fonte: Adaptado de ZULUAGA-SANCHEZ et al., 2019.

Em comparação com os pacientes que receberam o placebo em combinação com o SoC, os pacientes que receberam Nusinersena mais SoC no ensaio ENDEAR mostraram melhora estatística e clinicamente significativa quando considerados os marcos motores, bem como melhorias sustentadas e clinicamente significativas na sobrevida livre de eventos, sobrevida geral, função motora e saúde do neurônio motor.

Mesmo com tantos benéficos, o Nusinersena foi avaliado como não rentável, considerando uma disposição a pagar de 2 milhões de SEK (R\$ 1,1 milhão) como um limite razoável para doenças raras, segundo uma discussão feita pela Agência de Benéficos Farmacêuticos e Dentários da Suécia. Embora, as taxas de custo-efetividade estejam acima dos limites tradicionais de valor, o tratamento da atrofia muscular espinhal mostra que o Nusinersena mais SoC estão associados aos melhores resultados clínicos quando comparados ao SoC de forma isolada, resultando em benefícios tanto para o paciente quanto para seus cuidadores.

³² Coroa sueca é a moeda oficial da Suécia, desde 1873.

³³ Com base na taxa de câmbio Real-para-SEK em 03/08/2018 e usando o conversor de moedas do Banco Central do Brasil (1 Real = 2,393 SEK); arredondado para a centena mais próxima. A mesma taxa de câmbio utilizada para valores em real é indicada entre parênteses. Os valores convertidos, ainda foram corrigidos pelo IGP-M (FGV) aos preços de dezembro de 2020.

³⁴ As diferenças entre as duas estratégias comparadas em termos de custo e efetividade ou o custo extra por unidade de efetividade ganha (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006).

O segundo trabalho avaliado foi o de (JALALI *et al.*, 2020), que procurou avaliar a relação de custo-efetividade do tratamento com e sem triagem neonatal universal para atrofia muscular espinhal de início infantil e ainda avaliou a ausência do tratamento para bebês com AME. As intervenções estudadas foram o tratamento com Nusinersena em um ambiente de triagem neonatal, o tratamento com o uso do fármaco, mas sem triagem e o tratamento padrão. Comparando nenhum rastreamento neonatal e nenhum tratamento, a relação custo-efetividade incremental (ICER) para o tratamento foi de \$ 522.118 (R\$ 2.643.888)³⁵ por QALY livres de eventos.

O estudo foi feito principalmente com base nos ensaios ENDEAR, um ensaio de 13 meses, internacional, randomizado, multicêntrico, controlado por simulação, de fase 3 que avaliou a eficácia clínica e a segurança do Nusinersena em bebês que receberam um diagnóstico genético de atrofia muscular espinhal, tinha duas cópias do SMN2 (que está sujeito à variação do número de cópias), e teve início dos sintomas aos 6 meses de idade ou menos.

Custos e resultados foram avaliados em intervalos de 3 meses e, em seguida, extrapolados para o tempo de vida do corte. O modelo foi limitado a um tempo de 30 meses, porque não existem dados de sobrevivência de longo prazo de pacientes com SMA tipo I tratados com Nusinersena. O estudo demonstrou que para o Nusinersena ser custo-efetivo precisaria reduzir seu custo em 435.08 % do valor \$125.000 (R\$ 632.972).

O terceiro estudo (THOKALA *et al.*, 2020) teve como objetivo estimar a relação custo-efetividade do Nusinersena em comparação com o tratamento convencional ou não medicamentoso em pacientes com diagnóstico de AME de início infantil nos EUA.

Os dados de curto prazo foram obtidos a partir dos principais ensaios clínicos e estudos de Nusinersena (ENDEAR e SHINE). Os autores, utilizaram os marcos da função motora alcançados no final do acompanhamento como parâmetro de eficácia do tratamento. Os riscos de mortalidade foram baseados em modelos de sobrevivência de dados relevantes de Kaplan-Meier, um estimador de limite de produto considerado como não paramétrico e usado para estimar a função de sobrevivência a partir de dados de vida dos indivíduos. Custos, anos de vida (LYs) e QALYs foram descontados em 3% ao ano, e as análises foram realizadas a partir de uma perspectiva do setor de saúde dos Estados Unidos.

³⁵ Com base na taxa de câmbio Real-para-USD em 31/12/2018 e usando o conversor de moedas do Banco Central do Brasil (1 Real = 0,258 USD); arredondado para a centena mais próxima. A mesma taxa de câmbio utilizada para valores em real é indicada entre parênteses corrigidos pelo IGP-M (FGV) aos preços de dezembro de 2020.

Na análise do caso base, o tratamento com Nusinersena atinge maiores QALYs e mais LYs (3,24 e 7,64, respectivamente) em comparação com o tratamento convencional (0,46 QALYs e 2,40 LYs, respectivamente), resultando em um custo incremental por QALY ganho de aproximadamente \$ 1.112.000 (R\$ 5.272.232) e um custo incremental por LY ganho de \$ 590.000 (R\$ 2.797.317) para Nusinersena em comparação com o tratamento convencional. As taxas de efetividade de custo incrementais não caíram abaixo de \$ 990.000 (R\$ 4.693.803) por QALY ganho nas análises de cenário e de sensibilidade. Os resultados foram mais sensíveis ao tempo de sobrevivência, custos de cuidados de saúde de fundo e utilidade nos estados de saúde “não sentado” e “sentado”.

Tabela 5 - Resultados do caso-base para Nusinersena *versus* tratamento não medicamentoso na perspectiva do setor de saúde.

Alternativas	Custos do tratamento medicamentoso	Custos de tratamento não medicamentoso	Custos totais	QALY	Resultados incrementais
					Custo / QALY ganho
Nusinersena	R\$ 10.577.651	R\$ 7.837.229	R\$ 18.414.879	3,24	R\$ 2.797.317
BSC	R\$ -	R\$ 3.740.818	R\$ 3.740.818	0,46	

Fonte: Adaptado de THOKALA et al., 2020.

**BSC: melhores cuidados de suporte, ano de vida LY, ano de vida ajustado pela qualidade QALY.

O estudo concluiu que o ICER estimado do Nusinersena ultrapassou os limites considerados na perspectiva do setor de saúde dos EUA. Dada a escassez de dados de longo prazo recomendou-se um registro para coletar dados a longo prazo. No entanto, os resultados incrementais são mais vantajosos para o tratamento com Nusinersena do que o tratamento convencional.

7. CONCLUSÕES

Tendo essas terminologias definidas pode-se traçar uma rota, através de uma revisão de custo-efetividade, para escolher a melhor estratégia e atingir as metas propostas. Neste caso a comparação do Nusinersena (Spinraza®) na intervenção da atrofia muscular espinhal tipo I

versus ausência de tratamento medicamentoso. O tratamento medicamentoso para a atrofia muscular espinhal tipo I não é custo-efetivo, ou seja, o tratamento não medicamentoso é menos custoso que o tratamento via Nusinersena. Mesmo sendo esse o tipo de tratamento que apresenta menor custo-efetivo é necessário apontar as vantagens que o Nusinersena traz aos pacientes acometidos com a AME tipo I, dentre eles se destacam: os anos de vida ganhos, assim como a quantidade de vida, vidas salvas com a preservação dos neurônios motores espinhal, além da redução de custos diretos como as internações, exames complementares e/ou ambulatoriais, equipamentos e dispositivos relacionados às terapias e adaptação do lar para torna-lo acessível ao paciente.

Os custos indiretos também exercem grande peso nos impactos causados pela doença em todo o seio familiar. Levando-se em consideração a melhora do quadro clínico do paciente há uma maior possibilidade de os pais permanecerem em seus trabalhos formais e progredirem em suas carreiras, mantendo assim, suas rendas.

Do ponto de vista econômico o Nusinersena não deveria ser ofertado pelo Estado, já que não atende os limites tradicionais de custo-efetividade definidos no Brasil. Entretanto, há uma garantia constitucional da oferta de serviços de saúde pelo Estado brasileiro a toda sociedade de forma universal e igualitária. Além disso, deve-se levar em consideração as questões éticas e morais a respeito do valor da vida que necessitam ser estudadas com maior profundidade.

Os estudos com foco em avaliações em tecnologias em saúde ainda são bastante escassos, logo carece de pesquisas mais aprofundadas nessa área, onde os recursos são limitados e, por conseguinte absorvem grande parte do orçamento governamental. Em menor detalhe, as doenças raras absorvem recursos orçamentários elevadíssimos que beneficiam um pequeno número de pessoas e esses custos se elevam quando adquiridos recursos via processo judicial, dada sua urgência e conseqüente aumento dos preços. Levando em conta esses fatores, recomenda-se que após a aprovação do medicamento pelo agente regulador, seja feita sua incorporação ao Sistema Único de Saúde, precavendo-se de custos adicionais com causas jurídicas e custos desnecessários com aquisição emergenciais.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, J S. **Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: Principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria.** [S. l.]: Springer Healthcare Iberica, 2014. (EBL-Schweitzer).*E-book*.

BAIONI, Mariana T. C.; AMBIEL, Celia R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 86, n. 4, p. 261–270, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0021-75572010000400004>. Acesso em: 8 dez. 2020.

BANCO CENTRAL DO BRASIL. **Conversor de Moedas.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/conversao>. Acesso em: 7 abr. 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. [s. l.], p. 92–92, 2012. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_elaboracao_sistemica.pdf. Acesso em: 21 maio 2021.

BRASIL. **Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Único de Saúde.** 1ªed. Brasília: [s. n.], 2008. v. Série *AE-book*.

BRASIL. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS.** [S. l.], 2021. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 abr. 2021.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do BrasilConstituição (1988)**, [S. l.: s. n.], 1988. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm. Acesso em: 16 maio 2021.

CAETANO, Rosângela; HAUEGEN, Renata Curi; OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. The incorporation of nusinersen by the Brazilian Unified National Health System: Critical thoughts on the institutionalization of health technology assessment in Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 35, n. 8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00099619>. Acesso em: 24 abr. 2021.

CAMPOLINA, Alessandro Gonçalves; CICONELLI, Rozana Mesquita. **Quality of life and utility measures: Clinical parameters for decision-making in health.** [S. l.]: Pan American Health Organization, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1020-49892006000200013>

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Pharmacoeconomic Review Report: Nusinersen (Spinraza).** [S. l.]: Canadian Agency for

Drugs and Technologies in Health, 2018. *E-book*.

DENISE KRONEMBERGER. **Esgotamento sanitário inadequado e impactos na saúde da população**. [S. l.], 2013. Disponível em: <http://www.tratabrasil.org.br/estudos-completo/itb/doencas-x-saneamento>. Acesso em: 24 abr. 2021.

DUARTE, Elisete; EBLE, Laeticia Jensen; GARCIA, Leila Posenato. 30 anos do Sistema Único de Saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 27, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000100018>

EDMAR ZANOTELI *et al.* **Atrofia Muscular Espinhal: entender, cuidar e viver**. [S. l.: s. n.], [s. d.]. *E-book*.

FARRAR, Michelle A. *et al.* **Financial, opportunity and psychosocial costs of spinal muscular atrophy: An exploratory qualitative analysis of Australian carer perspectives**. [S. l.]: BMJ Publishing Group, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020907>. Acesso em: 15 maio 2021.

FINKEL, Richard S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 377, n. 18, p. 1723–1732, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702752>. Acesso em: 8 dez. 2020.

FUJAK, Albert *et al.* Operative treatment of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy: Results of 41 patients. **Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery**, [s. l.], v. 132, n. 12, p. 1697–1706, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1610-8>. Acesso em: 13 maio 2021.

HAAKER, Gerrit; FUJAK, Albert. **Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective**. [S. l.]: Dove Medical Press Ltd., 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/TACG.S53615>. Acesso em: 13 maio 2021.

JALALI, Ali *et al.* Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 227, p. 274-280.e2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.07.033>. Acesso em: 19 fev. 2021.

KLAPPENBACH, R *et al.* **Nusinersen en atrofia muscular espinal Documento de Evaluacion de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 647**. Buenos Aires: [s. n.], 2018. Disponível em: <https://www.iecs.org.ar/>. Acesso em: 21 maio 2021.

LEE, Michael *et al.* Pre-Nusinersen Hospitalization Costs of Children With Spinal Muscular Atrophy. **Pediatric Neurology**, [s. l.], v. 92, p. 3–5, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.11.002>

LEFEBVRE, Suzie *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular

atrophy-determining gene. **Cell**, [s. l.], v. 80, n. 1, p. 155–165, 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90460-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90460-3). Acesso em: 12 maio 2021.

LLOYD, Andrew J. *et al.* Estimation of the quality of life benefits associated with treatment for spinal muscular atrophy. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, [s. l.], v. 11, p. 615–622, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CEOR.S214084>. Acesso em: 21 maio 2021.

LUNN, Mitchell R.; WANG, Ching H. **Spinal muscular atrophy**. [S. l.]: Elsevier, 2008. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60921-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60921-6). Acesso em: 7 dez. 2020.

LUTZ, Cathleen M. *et al.* Postsymptomatic restoration of SMN rescues the disease phenotype in a mouse model of severe spinal muscular atrophy. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 121, n. 8, p. 3029–3041, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI57291>. Acesso em: 7 dez. 2020.

LUZ, Geisa; SILVA, Mara Regina Santos; MONTIGNY, Francine. Rare diseases: Diagnostic and therapeutic journey of the families of affected people. **ACTA Paulista de Enfermagem**, [s. l.], v. 28, n. 5, p. 395–400, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201500067>. Acesso em: 12 maio 2021.

MALONE, Daniel C. *et al.* Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. **Journal of Market Access & Health Policy**, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1601484, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/20016689.2019.1601484>. Acesso em: 21 maio 2021.

MARKOWITZ, Jennifer A.; SINGH, Priyamvada; DARRAS, Basil T. **Spinal muscular atrophy: A clinical and research update**. [S. l.]: Elsevier, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2011.09.001>

MOSTACCIUOLO, M.L. *et al.* Epidemiology of Spinal Muscular Atrophies in a Sample of the Italian Population. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 34–38, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000110905>. Acesso em: 8 dez. 2020.

REYNOLDS, J; GASPARI, K C. **Métodos de investigaciones operativas: Análisis de costo-efectividad**. [S. l.]: Proyecto de Investigaciones Operativas en Atención Primaria de Salud, Center for Human Services, 1986. (MONOGRAFIAS DE PRICOR).*E-book*.

RUSSELL, L B *et al.* The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. **JAMA**, United States, v. 276, n. 14, p. 1172–1177, 1996.

SANTOS, Cristina Mamédio Da Costa; PIMENTA, Cibele Andruccioli De Mattos; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. **A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências**. [S. l.]: Associação Médica Brasileira, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>. Acesso em: 5 abr. 2021.

SATO, Renato Cesar; ZOUAIN, Désirée Moraes. Markov Models in health care. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 376–379, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rb1567>. Acesso em: 14 dez. 2020.

TAVARES, Luiz Marcelo Cabral. As tutelas de urgência na judicialização da saúde e a medicina baseada em evidências. **CADERNOS IBERO-AMERICANOS DE DIREITO SANITÁRIO**, [s. l.], v. 8, n. 3, p. 178–185, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.17566/ciads.v8i3.544>. Acesso em: 16 maio 2021.

THOKALA, Praveen *et al.* Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 41, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00234-8>. Acesso em: 19 fev. 2021.

VALENTE, Jonas. **Anvisa autoriza registro do medicamento mais caro do mundo**. Brasília, 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-08/anvisa-autoriza-registro-do-medicamento-mais-carro-do-mundo>. Acesso em: 2 fev. 2021.

VIANNA, Solon Magalhães; PIOLA, Sérgio Francisco. **Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde TT - Health economics: concepts and contribution to the health management**. [S. l.: s. n.], 1995.

ZULUAGA-SANCHEZ, Santiago *et al.* Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. **Pharmacoeconomics**, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 845–865, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00769-6>. Acesso em: 18 jan. 2021.

ZWAHLEN, Marcel. Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation, 2nd Edn.: Haddix A, Teutsch SM, Corso PS. Oxford: Oxford University Press, 2003, pp. 264, £32.50 (HB) ISBN: 0-19-514897-5. **International Journal of Epidemiology**, [s. l.], v. 32, n. 6, p. 1125–1126, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg302>

8. ANEXO - PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se estabelecerem parâmetros sobre a atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 438/2019 e o Relatório de Recomendação nº 449 - abril de 2019 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que recomenda o uso de Nusinersena no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I;

Considerando a Portaria nº 24/SCTIE/MS de 24 de abril de 2019, que torna pública a decisão de incorporar o medicamento Nusinersena para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);

Considerando o Registro de Deliberação no 483/2019 e o Relatório de Recomendação nº 492 - outubro de 2019 da CONITEC, que recomenda a aprovação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipo I no âmbito do SUS, acolhida pelo Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste art., que contém o conceito geral da atrofia muscular espinhal 5q tipo I, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo I.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

FRANCISCO DE ASSIS FIGUEIREDO

DENIZAR VIANNA