



MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
COORDENAÇÃO DE ENSINO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
MESTRADO PROFISSIONAL EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

EVILIN NANAME KOMEAE

ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (MCDA) NA TOMADA DE DECISÃO
PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO-1 NO BRASIL

RIO DE JANEIRO

2024

EVILIN NANAME KOMEGAE

ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (MCDA) NA TOMADA DE DECISÃO
PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO-1 NO BRASIL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientadora: Prof. Dra. Marisa da Silva Santos

RIO DE JANEIRO

2024

K514p Komegae, Evilin Naname.

Análise de decisão multicritério (MCDA) na tomada de decisão para o tratamento da atrofia muscular espinhal tipo-1 no Brasil / Evilin Naname Komegae. – Rio de Janeiro, 2024.

98 f.

Dissertação (Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde) Instituto Nacional de Cardiologia – INC

1. MCDA. 2. Doenças raras. 3. AME tipo-1 I. Título.

EVILIN NANAME KOMEGAE

**ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (MCDA) NA TOMADA DE DECISÃO
PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO-1 NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde, do Instituto Nacional de Cardiologia, como requisito à obtenção do título de Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Aprovada em:

Orientação:

Prof. Dra. Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia

Coorientação:

Prof.^a Ms. Quenia Cristina Dias Moraes
Instituto Nacional de Cardiologia

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dra. Katia Senna
Membro interno
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof. Dr. Ricardo Fernandes
Membro externo
Instituto Nacional de Câncer

Profa. Dra. Marcia Gisele
Membro interno (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

Profa. Dra. Helena Cramer Veiga Rey
Membro externo (suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão à minha orientadora e coorientadora, **Marisa Santos e Quenia Moraes**. Seus ensinamentos, incentivos, paciência e orientação foram determinantes para o desenvolvimento deste trabalho.

Que este pequeno gesto de gratidão possa expressar a minha profunda admiração e respeito aos queridos professores **Bernardo Tura, Carlos Magliano, Ivan Zimmermann, José Vereles, Katia Senna, Luciene Bonan, Márcia Pinto, Márcia Gisele Costa, Rosângela Caetano, Arn Santos, Marcelo Goulart, Cyntia Aguiar** agradeço por compartilharem seu conhecimento e experiência.

Amanda e Aline, muito obrigada por todo apoio e paciência.

Aos meus queridos colegas de turma **Bárbara Oliveira, Teresa Barros, Daniele Cardoso, Joana Silva, Wolney Pires, Larissa Cardoso, Caio Huerta, Andressa Braga e Miriam Terra**, gostaria de expressar minha sincera apreciação. Nossas conversas, trocas de ideias e momentos compartilhados tornaram essa jornada muito mais significativa e enriquecedora. Sou profundamente grata por ter tido a oportunidade de aprender e crescer ao lado de pessoas tão inspiradoras como vocês.

Um agradecimento especial vai para os **participantes da reunião de conferência de decisão** que infelizmente por questões de sigilo, não posso mencionar os nomes aqui. Sua presença e contribuições foram verdadeiramente valiosas, ajudando a moldar o curso deste trabalho e garantindo que nossas conclusões fossem embasadas e abrangentes. Agradeço por compartilharem seu tempo e experiência conosco.

Agradeço sinceramente à banca examinadora, **Márcia Pinto, Katia Senna e Ricardo Fernandes**, pela avaliação do meu trabalho. Suas contribuições e críticas foram fundamentais para o aprimoramento da pesquisa. É uma honra ter apresentado meu trabalho a profissionais tão respeitados na área.

Agradeço ao incentivo e compreensão dos meus gestores e amigos da Astellas: **Luciana Tarbes, Roberto Soler, Giovanni Bomfim, Elizângela Ribeiro, Sarah Gonçalves, Marcos Freire, Thiago Martins e Lucas Okumura**.

Quero dedicar um agradecimento especial às minhas amigas **Juliana Sinohara, Mariane Marinho, Lislaine Wensing e Monique Fonseca**, que estiveram ao meu lado durante toda essa jornada. Vocês tornaram esse processo muito mais leve e significativo.

À minha família, em especial ao meu marido **Rodrigo Bolsonaro**, filho **Benício Bolsonaro**, mãe **Maricleia Persuhn** e irmã **Karina Komogae**, não há palavras suficientes para expressar minha gratidão por todo amor, apoio e incentivo que vocês me deram ao longo dessa jornada. Seu apoio inabalável foi meu refúgio nos momentos difíceis e minha fonte de alegria nos momentos de triunfo. Sou profundamente abençoada por tê-los ao meu lado.

Por último, mas certamente não menos importante, quero expressar minha eterna gratidão a **Deus**. Sua orientação, amor e misericórdia têm sido minha rocha e meu refúgio ao longo desta jornada. Sem Sua graça, nada disso teria sido possível.

A todos vocês, minha mais sincera gratidão. **Obrigada, do fundo do meu coração.**

RESUMO

Introdução: A Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1 é uma doença ultrarrara e grave que afeta crianças antes dos 6 meses de idade devido a uma mutação genética. Sem tratamento, a expectativa de vida é inferior a 2 anos. Existem três opções terapêuticas disponíveis (nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque), mas a decisão de tratamento enfrenta desafios devido à falta de evidência robusta, aos altos custos dos medicamentos, às limitações dos métodos convencionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e a ausência de um limiar de custo-efetividade definido para doenças ultrarraras no Brasil. Neste sentido, a análise de decisão multicritério (MCDA) que consiste em um conjunto de métodos e abordagens com o propósito de auxiliar as tomadas de decisões complexas que exigem a análise simultânea de diversos critérios, explicitando a importância relativa a cada critério sob a perspectiva individual do avaliador ou de um grupo de avaliadores, pode se destacar para lidar com esse tipo de desafio.

Objetivos: Realizar uma MCDA com o intuito de desenvolver uma estrutura conceitual (*framework*) de valor para recomendar o melhor tratamento no Brasil para pacientes diagnosticados com AME tipo I até os 6 meses de idade.

Método: O método de MCDA utilizado foi o MACBETH, envolvendo uma revisão de literatura, seleção de participantes representativos e realização de uma conferência de decisão para validação dos critérios, definição dos pesos para cada critério e discussão das preferências até alcançar um consenso. Foram realizadas análises de sensibilidade e robustez para garantir a confiabilidade dos resultados.

Resultados: Baseados no *framework* de valor construído pudemos observar no modelo que os critérios de eficácia, como ausência de ventilação mecânica permanente, aumento da resposta motora e regime de tratamento, receberam uma ponderação significativa, superior a 75% em conjunto, enquanto o custo total do tratamento teve uma ponderação menor, abaixo de 15%. Os resultados do modelo indicaram que o onasemnogeno abeparvoveque foi a opção com maior valor global com 83,10 pontos, seguido pelo risdiplam, com 51,59 pontos, e nusinersena, com 28,58 pontos, para o tratamento da AME tipo 1.

Conclusões: A MCDA demonstrou ser uma ferramenta valiosa na ATS de doenças ultrarraras, permitindo a ponderação de evidências e preferências dos *stakeholders* envolvidos na tomada de decisão. Além disso, a inclusão de representantes de associações de pacientes na tomada de decisão foi validada, representando uma inovação nos modelos de ATS. Os critérios utilizados neste estudo têm potencial de aplicação em outras condições ultrarraras, aumentando a generalidade do modelo proposto.

Palavras-chave: MCDA, ATS, doenças raras, AME tipo-1

ABSTRACT

Introduction: Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 is an ultra-rare and severe disease that affects infants before 6 months of age due to a genetic mutation. Without treatment, life expectancy is less than 2 years. There are three available therapeutic options (nusinersen, risdiplam, and onasemnogene abeparvovec), but treatment decisions face challenges due to lack of robust evidence, high drug costs, limitations of conventional Health Technology Assessment (HTA) methods, and the absence of a defined cost-effectiveness threshold for ultra-rare diseases in Brazil. In this context, multicriteria decision analysis (MCDA), which consists of a set of methods and approaches aimed at assisting complex decision-making processes that require simultaneous analysis of multiple criteria, explicitly stating the relative importance of each criterion from the perspective of individual evaluators or a group of evaluators, can stand out in addressing such challenges.

Objectives: Perform MCDA to develop a value framework to recommend the best treatment in Brazil for patients diagnosed with SMA type 1 up to 6 months of age.

Method: The MCDA method used was MACBETH, involving a literature review, selection of representative participants, and conducting a decision conference to validate criteria, define weights for each criterion, and discuss preferences until consensus was reached. Sensitivity and robustness analyses were performed to ensure the reliability of the results.

Results: Based on the constructed value framework, in the model we observed that efficacy criteria such as absence of permanent mechanical ventilation, increased motor response, and route of administration received significant weights, over 75% together, while the total treatment cost had a lower weight, below 15%. Model results indicated that onasemnogene abeparvovec was the option with the highest overall value at 83.10 points, followed by risdiplam at 51.59 points, and nusinersen at 28.58 points, for treating SMA type 1.

Conclusions: MCDA proved to be a valuable tool in the HTA of ultra-rare diseases, allowing for the weighting of evidence and preferences of stakeholders involved in decision-making. Furthermore, the inclusion of patient association representatives in decision-making was validated, representing an innovation in HTA models. The criteria used in this study have potential application in other ultra-rare conditions, increasing the generality of the proposed model.

Keywords: MCDA, HTA, rare diseases, SMA type 1

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1: Etapas sequenciais da MCDA.....	19
Figura 2: Situação problema.....	29
Figura 3: Foto da conferência de decisão.....	32
Figura 4. Modelo esquemático do MCDA proposto.....	33
Figura 5: Árvore de decisão MACBETH para avaliação da melhor opção terapêutica no Brasil para pacientes com AME tipo I diagnosticados até os 6 meses de idade.....	41
Figura 6: Propriedades do “nó critério” Aumento da resposta motora.....	42
Figura 7: Tabela de desempenho de cada opção segundo os critérios.....	42
Figura 8: Tabela de julgamento referente ao critério “Aumento da resposta Motora.....	43
Figura 9: Escala de pontuação MACBETH referente ao critério “Aumento da resposta Motora” e função de valor linear por partes.....	44
Figura 10: Resultado do julgamento referente as preferências dos participantes decisores ara os “nós critérios” “Ausência de Ventilação Mecânica permanente”, “Sobrevida global”, “Eventos adversos graves”, “Regime de tratamento” e “Custo total do tratamento”.....	45
Figura 11: Ordenação dos pesos dos critérios.....	46
Figura 12: Tabela de ponderação dos critérios para a avaliação global.....	47
Figura 13: Tabela das referências de ponderação.....	47
Figura 14: Resultado da ponderação para a avaliação global.....	48
Figura 15: Resultado da ponderação para a avaliação global.....	48
Figura 16: Resultado da tabela de pontuação global.....	49
Figura 17: Resultado do termômetro global.....	50
Figura 18: Perfil de diferenças de pontuações.....	51
Figura 19: Gráfico XY (Custo total do tratamento versus eficácia).....	51

Figura 20: Análise de Sensibilidade dos critérios avaliados que tiveram alterações na recomendação conforme a variação dos pesos.....	53
Figura 21: Análise de Robustez dos critérios avaliados.....	55
Figura 22: Análise exploratória sem considerar o custo total das tecnologias.....	56

Quadros

Quadro 1. Recomendações de ATS para Abordagens em Doenças Raras.....	26
Quadro 2. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q.....	28
Quadro 3. Descrição de nusinersena.....	29
Quadro 4. Descrição de risdiplam.....	29
Quadro 5. Descrição de onasemnogeno abeparvoveque.....	30
Quadro 6. Estratégia de busca na literatura.....	34
Quadro 7. Definição dos critérios selecionados.....	38
Quadro 8. Compilado dos estudos de cada tecnologia avaliada de acordo com cada critério avaliado no MCDA.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AME	Atrofia muscular espinhal
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CE	Custo-efetividade
CHOP INTEND	Escala de avaliação para medir a função motora
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CU	Custo-utilidade
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HINE	Exame Neurológico Infantil de Hammersmith
INC	Instituto Nacional de Cardiologia
MS	Ministério da Saúde
MACBETH	Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique
MCDA	Multiple Criteria Decision Analysis (Análise de decisão multicritério)
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
QALY	Anos de vida ajustados por qualidade
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SMN	Sobrevivência do Neurônio Motor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
	2.1 Avaliação de tecnologia em saúde na tomada de decisão.....	14
	2.2 Análise de decisão multicritério (MCDA)	15
	2.3 Modelo de MCDA por mensuração de valor	20
	2.4 Método MACBETH	24
	2.5 Avaliação de tecnologias em saúde para doenças ultrarraras.....	27
	2.6 Atrofia Muscular espinhal (AME) – Visão geral, epidemiologia e impacto da doença.....	30
	2.7 Abordagens Terapêutica da AME tipo I disponíveis no Brasil	32
3	OBJETIVO.....	35
	3.1 Objetivo geral	35
	3.2 Objetivos específicos.....	35
4	MÉTODO.....	36
	4.1 Definição do problema de decisão.....	36
	4.2 Seleção dos participantes, critérios e tecnologias	37
	4.3 Síntese das evidências e estruturação dos elementos de avaliação	38
	4.4 Método por mensuração de valor MACBETH.....	39
	4.5 Conferência de decisão	39
5	RESULTADOS	41
	5.1 Construção da estrutura de decisão.....	41
	5.2 Estruturação dos elementos de avaliação.....	42
	5.2.1 Seleção e definição dos critérios	42
	5.2.2 Análise das evidências.....	43
	Nesta sessão, incluímos os dados referentes à eficácia e segurança de cada uma das tecnologias avaliadas no nosso modelo.	43
	5.2.2.1 Nusinersena.....	43
	5.2.2.2 Risdiplam	44
	5.2.2.3 Onasemnogeno abeparvoveque.....	45
	5.2.3 Definição do desempenho das opções segundo os critérios	48
	5.3 Desenvolvimento do modelo multicritério de avaliação	50
	5.3.1 Pontuação.....	51
	5.3.2 Ponderação.....	55
	5.4 Recomendação do modelo MACBETH	59

5.4.1	<i>Agregação e análise dos resultados</i>	59
5.4.2	<i>Análise de sensibilidade</i>	62
5.4.3	<i>Análise de robustez</i>	63
5.4.3	<i>Análise exploratória sem considerar o custo total das tecnologias</i>	66
5.4.4	<i>Recomendação final</i>	66
6	DISCUSSÃO	67
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	73
	REFERÊNCIAS	74
	APÊNDICES	83
	ANEXOS	87

1 INTRODUÇÃO

A alocação eficiente dos recursos públicos na área da saúde é fundamental diante do cenário de orçamento limitado, demandas crescentes e custos elevados das novas tecnologias. A evolução tecnológica e o envelhecimento populacional complicam ainda mais a tomada de decisão sobre a incorporação de novas tecnologias de saúde no sistema público, dada a pressão financeira que acompanha essas inovações (1–3).

A complexidade dessa tomada de decisão é acentuada pela obrigação constitucional brasileira de garantir saúde como um direito universal, além dos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), que buscam a equidade e integralidade dos serviços de saúde para toda a população (4). O SUS não apenas proporciona atendimento médico gratuito e de qualidade, mas também promove a prevenção de doenças e a promoção da saúde, através de campanhas educativas e programas de vacinação. Além disso, ao integrar diferentes níveis de atenção, o sistema contribui para uma gestão mais eficiente dos recursos e uma distribuição mais equitativa dos serviços de saúde, beneficiando toda a população brasileira (5).

Em busca de sustentabilidade, é crucial estabelecer processos racionais para decidir sobre a incorporação e desinvestimento de tecnologias na saúde. A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é um processo contínuo que analisa e sintetiza os benefícios em saúde, custos e outros aspectos relevantes das tecnologias de saúde (6). No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) foi estabelecida em 2011 para assessorar o Ministério da Saúde na tomada de decisões sobre a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias no SUS, exigindo evidências científicas e análises econômicas para suportar tais decisões (7).

No Brasil, assim como em outros países que adotam a ATS para decisões governamentais, a tomada de decisão da Conitec é influenciada por diversos critérios, incluindo questões sociais, políticas, éticas e legais. Isso torna a decisão baseada em múltiplos critérios, muitas vezes conflitantes entre si (7). Esse conflito implica em *trade-offs* entre os critérios, onde priorizar um significa renunciar a possíveis benefícios associados a outros (8).

A tomada de decisão enfrenta desafios adicionais, como a incerteza sobre as consequências das escolhas e a falta de evidências robustas sobre as tecnologias avaliadas. Nesse contexto, as pessoas tendem a tomar decisões de maneira empírica, usando métodos heurísticos intuitivos, devido à impossibilidade de analisar todas as alternativas e suas consequências simultaneamente (1,6,9).

A necessidade de fazer escolhas difíceis que podem impactar na vida das pessoas, com óbitos ou sequelas decorrentes dessas decisões, os riscos e as incertezas associadas às escolhas, bem como o gerenciamento das discordâncias entre gestores e todas as partes interessadas, destacam a complexidade da tomada de decisão em saúde. Por isso, é recomendável usar um processo sistematizado para estruturar a tomada de decisão, visando apoiar decisões embasadas, coerentes e imparciais (1,10).

A Análise de Decisão Multicritério (do inglês, *Multi Criteria Decision Analysis*, MCDA) consiste em um conjunto de métodos e abordagens com o propósito de auxiliar as tomadas de decisões complexas que exigem a análise simultânea de diversos critérios, e pode ser uma alternativa para os processos de ATS (11).

O propósito central deste estudo reside na realização de uma análise de decisão multicritério (MCDA) com o objetivo de auxiliar a escolha do tratamento mais adequado para a atrofia muscular espinhal tipo I (AME tipo 1) diagnosticados até os 6 meses de idade no contexto brasileiro. Esta condição, caracterizada por sua raridade, progressão implacável e grave incapacidade, demanda uma abordagem criteriosa e bem fundamentada. A seleção desse tema é justificada pela complexidade inerente às decisões cruciais no âmbito da saúde, que frequentemente exigem o equilíbrio entre diversos fatores, incluindo perdas e ganhos significativos, bem como a consideração da terapia gênica, uma promessa inovadora neste campo. Vale ressaltar que as decisões relacionadas a doenças raras como a AME tipo 1 são ainda mais controversas, dado o alto custo das opções terapêuticas disponíveis, a presença de considerável incerteza decorrente dos estudos clínicos limitados e, sobretudo, a ponderação do benefício em relação ao número limitado de pacientes afetados, frente ao custo substancial imposto à sociedade.

Existe uma urgente necessidade de estabelecer critérios claros para priorizar a adoção de novas tecnologias em saúde, levando em consideração uma gama diversificada de perspectivas. No contexto brasileiro, a ausência de um limiar definido de custo-efetividade para tratamentos de doenças ultrarraras adiciona uma camada adicional de complexidade a esse desafio. Além disso, as discussões em torno da inadequação dos métodos convencionais de ATS para lidar com as especificidades dessas condições ganham destaque, dada a miríade de limitações metodológicas. Nesse contexto, o uso da metodologia MCDA emerge como uma alternativa promissora. Esta abordagem, ao integrar evidências científicas com preferências e valores dos diversos atores envolvidos no sistema de saúde, oferece uma estrutura mais abrangente e inclusiva para a avaliação de tecnologias destinadas ao tratamento de doenças ultrarraras.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Avaliação de tecnologia em saúde na tomada de decisão.

As decisões mais importantes no setor da saúde envolvem o confronto de múltiplas situações em que há conflito de escolhas e objetivos, geralmente sujeitos a uma restrição de recursos. E há a necessidade de identificar critérios para priorizar novas tecnologias em saúde associados aos benefícios clínicos e adequação de cada tecnologia, eficiência e necessidade do paciente, bem como equidade e outras questões éticas e sociais (12). Um comitê de saúde, por sua vez, precisa determinar como alocar recursos limitados para introduzir uma nova tecnologia de diagnóstico para uma doença rara ou melhorar a infraestrutura básica de saúde. Eles se deparam com o conflito entre investir em tratamentos de ponta para doenças raras que afetam um número pequeno de pacientes ou construir um novo posto de saúde que pode impactar um maior número de pessoas. Ao priorizar, é necessário considerar critérios como eficácia clínica, custo-efetividade, equidade no acesso, eficiência operacional e questões éticas e sociais para uma tomada de decisão equilibrada que melhore a saúde da população de forma abrangente e sustentável. Essa reflexão ilustra o conceito de custo de oportunidade, que se refere ao valor das alternativas abandonadas ao optar por uma tecnologia ou intervenção específica.

Com o intuito de oferecer o melhor tratamento disponível e a melhor alocação dos recursos em saúde, há inúmeras metodologias de avaliações para auxiliar a tomada de decisão. Embora as análises de custo-efetividade (avaliação econômica que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas tais como mortalidade, morbidade, hospitalização, eventos adversos, entre outros) e de custo-utilidade (avaliação econômica em que os efeitos das tecnologias são medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade-Qaly) sejam amplamente utilizadas por inúmeras agências de avaliação de tecnologia em inúmeros países para a recomendação de novas tecnologias em saúde (7,13–15), sabemos que estes métodos de avaliação apresentam inúmeras limitações para a avaliação de doenças ultrarraras.

Os métodos tradicionais usados em ATS não apresentam potencial de incluir todos os critérios relevantes dentro de um cenário de decisão, além de

não os considerar de forma simultânea (16,17). São incapazes de capturar critérios adicionais além dos relacionados ao custo e a efetividade das intervenções, ou seja, outras fontes de valor que apresentem impacto para o paciente, como valor social e equidade. Além disso, o QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) que é a forma mais utilizada para mensurar benefícios em saúde apresenta dependência de ferramentas genéricas de avaliação de qualidade de vida que podem não refletir as experiências dos pacientes de maneira adequada. O QALY tem o mesmo valor social, ou seja, é imparcial para condições de saúde e características pessoais dos pacientes, incluindo idade, sexo, gravidade da doença, entre outros (18).

Para atender essa necessidade diferenciada na resolução de problemas complexos, há a necessidade de métodos e ferramentas que visam estruturar e resolver problemas de decisão, geralmente envolvendo a ponderação explícita de critérios e situações em que há conflito de escolhas entre eles (1,9).

2.2 Análise de decisão multicritério (MCDA)

As Avaliações de Tecnologia em Saúde (ATS) e o processo decisório muitas vezes sofrem com a falta de transparência e consistência. Isso torna desafiador para fabricantes, pagadores, pacientes e a sociedade em geral discutir ou justificar decisões de reembolso, além de dificultar a comparação de resultados de ATS entre países e regiões. Nesse contexto, a Análise de Decisão Multicritério (do inglês, *Multi-Criteria Decision Analysis*, MCDA) que consiste em um conjunto de métodos e abordagens com o propósito de auxiliar as tomadas de decisões complexas que exigem a análise simultânea de diversos critérios pode desempenhar um papel crucial (19). Ao fornecer uma análise estruturada, previsível e transparente, o MCDA ajuda a tornar o processo de avaliação e tomada de decisão mais compreensível e justificável para todas as partes interessadas. Isso permite uma discussão mais informada e uma análise mais consistente das opções de tratamento, promovendo uma abordagem mais equitativa e eficiente na alocação de recursos de saúde.

Os métodos que embasam o MCDA são em sua essência, uma subdisciplina da pesquisa operacional, fundamentada em economia, psicologia

e matemática, que lida com situações de decisão nas quais múltiplos critérios devem ser explicitamente avaliados e combinados para classificar ou escolher entre alternativas (19). Em suma, a abordagem multicritérios (MCDA) representa uma ferramenta essencial para auxiliar na tomada de decisões baseadas em evidências e preferências, considerando as perspectivas dos diversos atores do sistema de saúde (20).

A MCDA facilita a tomada de decisão ao desmembrar o objeto de decisão em critérios e atributos, o que simplifica a compreensão do contexto e a comparação das alternativas avaliadas. Os critérios representam os elementos relevantes para a tomada de decisão, enquanto os atributos são os parâmetros pelos quais os critérios são avaliados. Em essência, pesos são atribuídos aos atributos, refletindo sua importância relativa na decisão, e as alternativas são avaliadas com base em seu desempenho nesses atributos. O resultado da análise pode dar suporte a tomada de decisão (9,23).

É importante ressaltar que a MCDA não tem o propósito de tomar a decisão pelo avaliador, mas sim de proporcionar um maior entendimento sobre o contexto em questão, capacitando-o a fazer escolhas mais fundamentadas. O julgamento pessoal é essencial, e a MCDA busca lidar com esses problemas complexos, tornando a decisão mais explícita, consistente, reproduzível e metodologicamente rigorosa (9,19).

Os métodos de MCDA tem sido amplamente utilizados com sucesso em diversas áreas, abrangendo desde a seleção de investimentos em infraestrutura até a gestão ambiental e a alocação de recursos em saúde (21,22). Governos, empresas e organizações recorrem ao MCDA para embasar suas decisões de forma informada e sólida em contextos complexos, levando em consideração uma gama variada de critérios, como custo, impacto ambiental, benefícios sociais, viabilidade técnica, qualidade do produto e confiabilidade. Sua versatilidade em auxiliar a tomada de decisões em diferentes setores ressalta sua eficácia como uma ferramenta valiosa para otimizar processos decisórios e alcançar resultados mais satisfatórios. A crescente adoção do MCDA para apoiar a tomada de decisão em saúde é um reflexo de sua relevância e aplicabilidade (10). Ele tem sido empregado em uma variedade de setores, incluindo transporte, preservação do meio ambiente, construção e finanças (23). O interesse da MCDA na saúde é recente. Entre os exemplos de utilização da MCDA na área

da saúde, inclui-se a Agência Canadense para Medicamentos e Tecnologias em Saúde (CADTH), que empregou a MCDA para identificar as prioridades de pesquisa em ATS (24) e o Instituto de Medicina dos Estados Unidos que desenvolveu uma ferramenta de MCDA com o objetivo de priorizar vacinas (25).

Dentre os principais modelos multicritério destacam-se:

- 1) Modelos por mensuração de valor que se baseiam em pontuações numéricas que correspondem ao valor global (VG) estimado para cada alternativa, permitindo assim o ranqueamento destas alternativas de acordo com o julgamento pessoal do avaliador como o Método de Análise Hierárquica (AHP) e o Método MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*)(19). O Método AHP é uma técnica de tomada de decisão que organiza e prioriza problemas complexos em uma estrutura hierárquica que permite comparações sistemáticas entre diferentes critérios e alternativas, envolvendo três etapas principais: definição do problema, estruturação da hierarquia de decisões e avaliação das alternativas por comparações paritárias. As alternativas são avaliadas com base em escalas de preferência, resultando em pesos que refletem sua importância relativa. É amplamente utilizado em áreas como planejamento estratégico, gestão de projetos e avaliações de risco. O método MACBETH será mais bem detalhado na sessão 2.4.
- 2) Modelos por *Outranking* que tem como base o conceito de dominância como o método ELECTRE (*Elimination et Choix Traduisant la Réalité*) e Método PROMÉTHÉE (*Preference Ranking Organization Method for Enrichment Evaluations*). O método ELECTRE é uma técnica que auxilia na seleção de alternativas em situações complexas e elimina opções que não atendem a critérios específicos ou que são inferiores a outras. O processo inclui a definição de critérios, construção de uma matriz de desempenho e operações para determinar a "dominância" entre as alternativas. Um aspecto distintivo do ELECTRE é o uso de pesos que refletem a importância relativa de cada critério, o que resulta em decisões mais robustas. É especialmente útil em contextos com incertezas e subjetividades, como na avaliação de projetos e na gestão ambiental. Já o método PROMÉTHÉE é uma abordagem que

classifica e prioriza alternativas com base em preferências estabelecidas. Permite a avaliação de alternativas em múltiplos critérios, considerando aspectos qualitativos e quantitativos. O processo inclui a construção de uma matriz de desempenho e a aplicação de funções de preferência para expressar a intensidade das escolhas. O PROMÉTHÉE gera rankings claros das opções mais atrativas e oferece transparência no processo decisório, ajudando a visualizar como diferentes preferências influenciam os resultados. É amplamente utilizado em gestão de recursos, planejamento urbano e avaliação de projetos.

- 3) Modelos por programação de metas que se baseia no alcance de níveis satisfatórios de desempenho das alternativas em função dos atributos como o TOPSIS (*Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution*), que é uma técnica que ajuda na tomada de decisões, baseando-se na ideia de que a melhor alternativa é a que está mais próxima da solução ideal e mais distante da solução anti-ideal. O método é especialmente eficaz em situações que envolvem múltiplos critérios conflitantes. O processo começa com a definição dos critérios e das alternativas, seguida pela construção de uma matriz de decisão, onde as alternativas são avaliadas em relação a cada critério. A matriz é então normalizada para garantir a comparabilidade, e os critérios recebem pesos que refletem sua importância relativa. Em seguida, calcula-se a distância de cada alternativa em relação à solução ideal e à anti-ideal, resultando em um índice que expressa a proximidade da alternativa ideal. As alternativas são então classificadas com base nesses índices, permitindo a identificação da melhor opção. Entre suas vantagens estão a simplicidade e a flexibilidade para incluir critérios qualitativos e quantitativos, tornando o TOPSIS amplamente utilizado em áreas como gestão de projetos, avaliação de fornecedores e planejamento estratégico (19,21).

Um grupo de pesquisadores de MCDA da *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) criou uma força-tarefa para examinar as melhores práticas emergentes em MCDA. Eles se concentraram especialmente no modelo de mensuração de valor, que é

amplamente utilizado em questões de saúde. Segundo eles, o modelo de mensuração de valor é adequado quando os critérios ou atributos são compensatórios, o que significa que um desempenho ruim em um critério pode ser compensado por um bom desempenho em outro (23).

A escolha de um método particular em contraposição a outros métodos, considera-se o sólido conhecimento e adequação em se aplicar cada método ao problema considerando importantes aspectos: 1) a natureza do problema a ser resolvido (isto é, seleção, ordenação, classificação e descrição); 2) as possíveis formas de levantamento e de compilação de dados; 3) a estrutura de relacionamentos entre objetivos do problema; e 4) o tipo de comunicação que se espera entre o analista e o tomador de decisão durante as etapas da análise de decisão (23).

A distinção entre a metodologia multicritério e as metodologias tradicionais de avaliação é o grau de incorporação dos valores dos decisores nos modelos de avaliação. Esse grau de incorporação possibilita que uma mesma alternativa seja analisada de maneiras diversas, levando em consideração os critérios de valor individuais de cada especialista envolvido no processo decisório. Na perspectiva de apoio à decisão, a consideração da subjetividade, além da objetividade, dos elementos na construção de modelos de avaliação, constitui uma das principais vantagens dos atuais modelos multicritérios sobre os modelos clássicos de pesquisa (26). O processo de apoio à decisão se caracteriza pela flexibilidade de permitir forte interação do modelo a ser construído com os tomadores de decisão e suas percepções da problemática em estudo. A participação dos tomadores de decisão no processo de construção do modelo é de fundamental importância para o aprofundamento das discussões, gerando melhor compreensão do contexto decisório (27).

Embora a inteligência artificial tenha avançado significativamente, o método de Análise de Decisão Multicritério (MCDA) continuará a necessitar da opinião e da experiência humana. Isso se deve ao fato de que decisões complexas envolvem nuances e contextos que muitas vezes não podem ser completamente capturados por algoritmos. A intuição, os valores pessoais e a compreensão profunda das circunstâncias são fundamentais para interpretar os resultados da análise e tomar decisões informadas. A colaboração entre a inteligência artificial e a expertise humana não só enriquece o processo decisório,

mas também garante que as escolhas refletiam uma perspectiva mais ampla e fundamentada, respeitando a diversidade de opiniões e experiências que são essenciais em contextos multifacetados (28).

2.3 Modelo de MCDA por mensuração de valor

O modelo de mensuração de valor visa atribuir um valor global, geralmente numérico, a cada alternativa, facilitando assim sua classificação com base no julgamento do avaliador ou de um grupo de avaliadores. As análises multicritério geralmente são conduzidas por meio de reuniões de conferência, onde os participantes desempenham diferentes papéis. O analista é responsável pela estruturação e implementação da análise, enquanto os avaliadores (representantes das partes interessadas) atribuem pesos aos critérios e valorizam o desempenho das alternativas. Os decisores escolhem a alternativa preferida, podendo também atuar como avaliadores, dependendo do contexto. Esses papéis permanecem consistentes independentemente do método utilizado (19,23).

Na MCDA por mensuração de valor, a **primeira etapa** envolve a Definição do problema de decisão e a seleção do método apropriado. Esta etapa é crucial para o sucesso do processo e envolve identificar e articular claramente qual é o problema que se deseja resolver ou a decisão que precisa ser tomada. Para isso, é fundamental reunir todas as partes interessadas e entender suas preocupações e objetivos. Isso inclui a identificação dos critérios relevantes que influenciarão a decisão e a delimitação do escopo do problema. Nesta etapa, é importante considerar o contexto em que a decisão será feita, incluindo fatores econômicos, sociais, políticos e ambientais, que podem impactar as opções disponíveis e os resultados esperados. Além disso, a definição do problema deve incluir uma análise das alternativas potenciais que serão avaliadas. Isso implica não apenas listar as opções, mas também entender como cada uma delas se alinha com os objetivos definidos. Ao esclarecer o problema de decisão e os critérios envolvidos, esta etapa estabelece uma base sólida para as etapas subsequentes da MCDA, garantindo que o processo seja orientado e focado em alcançar os melhores resultados possíveis. Uma definição clara e precisa do

problema ajuda a minimizar ambiguidades e a garantir que todos os decisores estejam na mesma página, aumentando a probabilidade de um resultado satisfatório e aceitável.

Uma vez que o contexto tenha sido estabelecido, na **segunda etapa** da MCDA é feita a Seleção dos participantes, critérios e tecnologias. Nesta fase, é realizada a identificação das alternativas para análise, os avaliadores e decisores potenciais, além da escolha dos critérios relevantes para a tomada de decisão, nos quais os desempenhos das alternativas serão avaliados. Esses critérios são subdivididos em atributos, que representam os parâmetros nos quais as alternativas são mensuradas. A identificação dos critérios e atributos geralmente é realizada por meio de revisão da literatura ou consulta a especialistas no contexto em questão. É importante destacar que a definição dos critérios deve levar em consideração propriedades essenciais, tais como: *Exaustividade*: Garantindo a consideração de todos os aspectos relevantes na tomada de decisão; *Não redundância*: Evitando a repetição de aspectos semelhantes; *Coerência*: Selecionando um conjunto de critérios essenciais e pertinentes; *Fácil entendimento e mensuração*: Facilitando a compreensão e a quantificação dos critérios e *Julgamento independente*: As preferências entre as alternativas em um determinado critério não devem ser influenciadas pelos outros critérios considerados na análise (9,23,29) .

Na **terceira etapa** da MCDA, realiza-se uma Síntese das evidências e estruturação dos elementos de avaliação. Essa coleta de dados é realizada antes da realização da conferência de decisão e é compartilhada com os avaliadores na forma de um relatório, visando uniformizar o conhecimento do grupo sobre o contexto. Cada alternativa é então avaliada em relação aos atributos pré-definidos, utilizando-se abordagens qualitativas ou quantitativas com base nesse relatório. Essa etapa é fundamental para a estruturação dos elementos de avaliação, que é a definição dos critérios e todos os fatores relevantes na tomada de decisão (19,23).

A **quarta etapa** da MCDA é a Validação dos critérios, na qual os critérios previamente selecionados baseados na revisão da literatura devem ser validados na conferência de decisão baseados nas opiniões dos especialistas e nos seguintes princípios: relevância para a tomada de decisão, facilidade de compreensão e medição, completude, coerência, não redundância,

operabilidade, o equilíbrio entre concisão/simplicidade e completude/complexidade, e preferencial independência (19,23).

A **quinta etapa** é a Pontuação das opções e Ponderação dos critérios. Durante a fase de pontuação das opções, cada opção foi minuciosamente avaliada e recebe uma pontuação para cada critério considerado. É importante destacar que cada critério é mensurado de forma distinta, buscando quantificar o desempenho de cada alternativa em relação aos critérios previamente estabelecidos. O objetivo principal é atribuir valores que representem a qualidade ou eficácia de cada opção dentro do contexto da análise. Na etapa de ponderação dos critérios, os critérios foram ponderados a fim de refletir sua importância relativa na tomada de decisão. Isso é realizado através da atribuição de pesos a cada critério, de modo a explicitar a contribuição de cada um na avaliação das opções. Essa fase visa garantir que os critérios mais relevantes tenham um impacto proporcionalmente maior na análise final, oferecendo uma base mais precisa para a tomada de decisão (19,23).

A **sexta etapa** é a Agregação e Síntese dos resultados (geração do valor global). Na agregação dos resultados, os valores e preferências obtidos nas etapas anteriores são combinados nesta fase, resultando em um valor global para cada opção. Essa agregação de resultados tem como objetivo integrar todas as informações coletadas ao longo do processo, gerando uma visão abrangente e compreensível das alternativas disponíveis. Esse valor global é utilizado como base para a recomendação final, facilitando aos decisores a escolha da alternativa mais adequada de acordo com os critérios estabelecidos e as necessidades específicas do contexto da decisão (19,23).

A **sétima etapa** da MCDA é a Análise de sensibilidade e análise de robustez. A Análise de Sensibilidade é uma etapa crucial do método porque oferece uma visão abrangente das influências que diferentes fatores têm sobre as decisões tomadas. Ao examinar como variações nos dados de entrada, como pesos dos critérios ou avaliações das alternativas, impactam os resultados, essa análise revela a sensibilidade do modelo a diferentes cenários. Identificar pontos sensíveis permite aos tomadores de decisão entender quais aspectos do processo de avaliação são mais suscetíveis a mudanças e incertezas, possibilitando uma adaptação estratégica para mitigar riscos e aumentar a confiabilidade das decisões. Dessa forma, a Análise de Sensibilidade não

apenas promove a transparência e a compreensão do processo decisório, mas também capacita os usuários a tomar decisões mais informadas e robustas diante de cenários variados (19,23).

A Análise de robustez também é uma etapa fundamental no método porque proporciona uma avaliação abrangente da confiabilidade das decisões tomadas. Ao examinar como o modelo responde a grandes incertezas nos dados de entrada, como variações nos pesos dos critérios ou mudanças nas avaliações das alternativas, essa análise revela a capacidade do método de resistir a diferentes cenários e condições. Identificar áreas de fragilidade e pontos críticos permite aos tomadores de decisão entender os limites do modelo e tomar medidas para aumentar sua robustez, garantindo que as decisões sejam fundamentadas e confiáveis mesmo em situações adversas. Assim, a análise de robustez no método não apenas fortalece a confiança nas conclusões alcançadas, mas também capacita os usuários a enfrentar os desafios e incertezas inerentes ao processo de tomada de decisão de forma mais eficaz (21,30,31).

Nesta fase, são explorados diferentes tipos de incertezas, tais como: incertezas de parâmetros: relacionadas a erros de mensuração das medidas de desempenho das opções e à dificuldade dos atores em fornecer pesos ou pontuações precisas; heterogeneidade: referentes a divergências de opiniões entre os atores nos julgamentos e à qualidade da evidência e Incertezas estruturais: relacionadas a desacordos sobre o método de ponderação e outras questões estruturais do modelo de decisão.

A **oitava etapa** é a Interpretação dos resultados: A fase de interpretação dos resultados no método MCDA é um processo iterativo que envolve a análise cuidadosa dos pesos dos critérios, das comparações par a par, da consistência das preferências e dos *trade-offs* entre os critérios. Uma interpretação sólida e uma comunicação eficaz dos resultados são essenciais para garantir que as decisões tomadas sejam robustas e bem fundamentadas (23).

A **nona etapa** é a Elaboração da recomendação MCDA e serve para fornecer uma recomendação de decisão com base na análise realizada. É importante destacar que o MCDA não pretende substituir a decisão do avaliador, mas sim aumentar a compreensão do contexto em questão, capacitando-o a tomar decisões mais fundamentadas. O julgamento pessoal continua sendo

essencial, e a proposta do MCDA é gerenciar esses problemas complexos, tornando a decisão mais explícita, consistente, reproduzível e metodologicamente rigorosa (23,32).

A execução dessas etapas varia de acordo com o método selecionado para a modelagem, mas de maneira geral, a MCDA pode ser estratificada nestas 9 etapas (**Figura 1**).

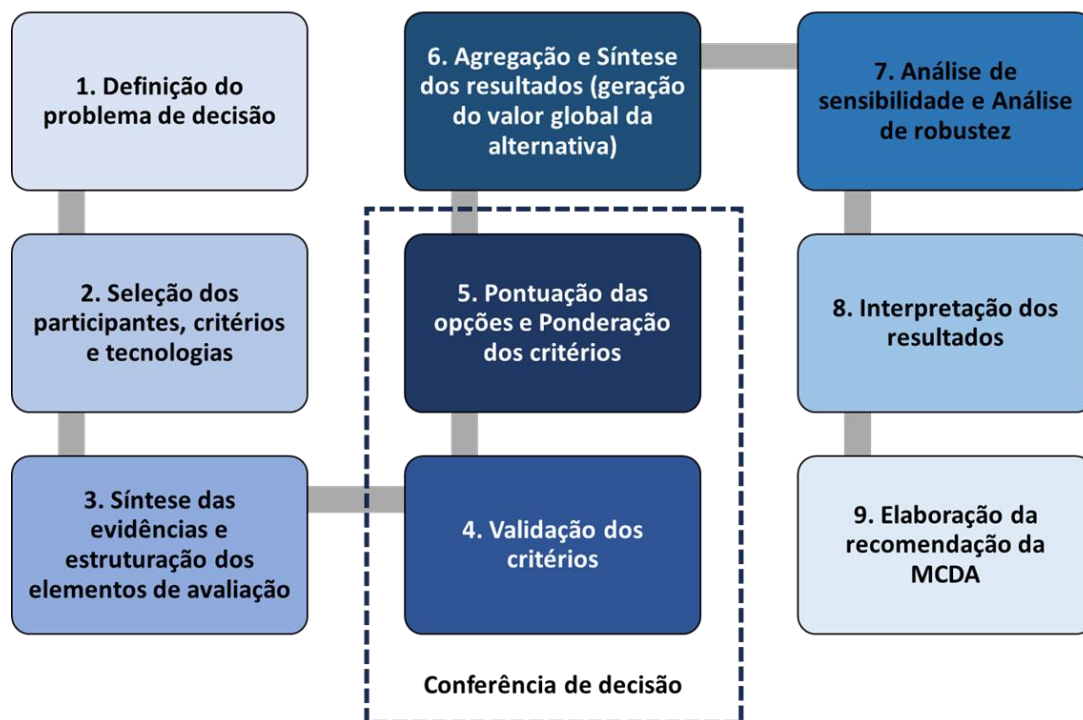


Figura 1. Etapas sequenciais da MCDA. Adaptado de (23).

2.4 Método MACBETH

O MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*) é um método de suporte à decisão, e permite avaliar diversas opções levando em conta múltiplos critérios(20,30,33).

Dentre os métodos de MCDA por mensuração de valor, o MACBETH apresenta inúmeras vantagens. Primeiramente, o MACBETH é conhecido por sua capacidade de lidar com a complexidade das decisões, permitindo que os decisores ponderem e comparem critérios qualitativos e quantitativos de forma transparente e estruturada. Além disso, o método oferece uma abordagem flexível que permite a incorporação de preferências individuais e incertezas de

maneira sistemática, o que é especialmente relevante em contextos de saúde, onde as preferências dos pacientes e dos diversos stakeholders podem variar consideravelmente. O MACBETH também se destaca por sua ênfase na interpretabilidade dos resultados, fornecendo uma análise clara e intuitiva que facilita a compreensão e a comunicação das decisões tomadas. Além disso, o método oferece suporte para a construção de modelos de avaliação de valor robustos, que podem ser adaptados para lidar com as especificidades das doenças raras e ultrarraras e das questões éticas e sociais envolvidas (30).

O MACBETH é um método construtivista que tem um aspecto sociotécnico que é a conferência de decisão na qual o seu principal objetivo é promover a interação entre os participantes e o analista de decisão. Essas conferências têm o propósito de aprofundar a compreensão do problema, promovendo um maior alinhamento e entendimento por meio de uma análise abrangente que considera múltiplas dimensões. Durante essas sessões, experiências, conhecimentos e *insights* criativos são compartilhados, promovendo sinergia entre os participantes e melhorando a qualidade das decisões (20,30,33). Geralmente formadas por pequenos grupos estrategicamente compostos por indivíduos influentes e informados, essas sessões favorecem a tomada de decisão por consenso, num processo iterativo de aprendizagem que incorpora diversas perspectivas e visões dos participantes (20,30,33).

Com sua flexibilidade e escala, o MACBETH requer apenas julgamentos qualitativos sobre as diferenças de atratividade entre múltiplos critérios para auxiliar na tomada de decisão individual ou em grupo, sendo capaz de quantificar a atratividade relativa das opções. Introduzindo sete categorias semânticas de diferença de atratividade, como nula, muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte e extrema, o MACBETH incentiva a discussão e o aprendizado em grupos de trabalho, contribuindo para o desenvolvimento de um sistema de valores coletivos (20,34).

O método conta também com o suporte de uma ferramenta, um programa de computador criado por Bana e Costa, Vansnick, De Corte, o M-MACBETH (31).

À medida que os julgamentos qualitativos são fornecidos pelo avaliador e inseridos no programa, ocorre uma detecção automática de consistência. Caso

ocorram inconsistências, que se manifestam quando os julgamentos não são compatíveis com aqueles anteriormente inseridos na matriz, o programa identifica a origem do problema. Em seguida, propõe o mínimo de mudanças necessárias para resolver as inconsistências, oferecendo sugestões específicas de ajuste para alcançar uma análise consistente (31).

Após estabelecer uma matriz de julgamentos consistentes, o processo avança para um modelo de avaliação quantitativa. Neste estágio, com base nos julgamentos dos avaliadores, o programa desenvolve uma escala de pontuação para cada critério em relação a cada opção. Além disso, são gradualmente sugeridos e discutidos os pesos relativos de cada critério (35).

A próxima etapa envolve a agregação ou síntese dos resultados, onde uma pontuação global é calculada para cada opção. As pontuações individuais de cada critério, multiplicadas pelos seus respectivos pesos, são somadas para produzir uma média ponderada total, resultando nos valores globais das opções, que são comparáveis entre si. O objetivo da agregação é selecionar uma função apropriada que permita combinar de forma consistente as pontuações e pesos, de acordo com as preferências dos stakeholders, para gerar um valor global para cada opção. Isso possibilita a comparação e estabelecimento de uma ordem de preferência entre elas (19,23,35).

Para que um modelo de agregação aditiva seja adequado, é essencial que os critérios usados na avaliação sejam independentes entre si. O julgamento independente dos critérios é crucial para evitar a correlação indesejada entre eles, o que poderia distorcer o resultado. Portanto, garantir que cada critério seja avaliado de forma independente promove uma análise mais objetiva e transparente (36).

Dessa forma, o valor de cada opção é determinado pela sua pontuação global em todos os critérios, o que possibilita a formulação de um plano de ação ou recomendações alinhadas com as prioridades dos decisores, marcando a fase de deliberação das recomendações. É importante ressaltar que a pontuação global serve apenas como um suporte à tomada de decisão, complementado por um componente subjetivo e pela interpretação dos resultados pelos decisores. Após a agregação das pontuações e pesos para gerar um valor global usando o modelo linear aditivo, é essencial realizar uma análise de sensibilidade e robustez, conforme discutido na seção anterior (23,31).

Por outro lado, é importante ressaltar que o método MACBETH também apresenta algumas limitações que podem impactar sua aplicação e eficácia na análise multicritério.

Primeiramente, a subjetividade das preferências é uma preocupação. O método depende da capacidade dos decisores de expressar suas preferências de maneira clara e consistente, o que pode ser desafiador, especialmente em contextos complexos onde os critérios são múltiplos e inter-relacionados. A precisão das comparações entre alternativas pode ser afetada por vieses pessoais ou falta de clareza nas definições dos critérios.

Outra limitação é a sensibilidade às variações nas funções de preferência. Pequenas mudanças nas avaliações podem resultar em diferenças significativas nos resultados, o que pode dificultar a interpretação e a robustez das decisões. Além disso, o MACBETH não oferece uma abordagem estruturada para lidar com incertezas nos dados, o que pode limitar sua eficácia em situações em que os parâmetros são imprecisos ou desconhecidos.

O método também pode ser considerado complexo para usuários que não estão familiarizados com técnicas de análise multicritério, o que pode exigir treinamento adicional. Por fim, embora o MACBETH permita a inclusão de critérios qualitativos, a transformação desses critérios em uma escala numérica pode ser desafiadora e subjetiva, o que pode comprometer a validade dos resultados. Essas limitações devem ser consideradas ao aplicar o MACBETH, especialmente em contextos onde a tomada de decisão é crítica e as consequências das escolhas são significativas (20,30,33,34).

2.5 Avaliação de tecnologias em saúde para doenças ultrarraras

Doenças ultrarraras são condições médicas que afetam um número limitado de pessoas dentro de uma população. Elas são geralmente complexas, crônicas, progressivas e podem ser hereditárias ou genéticas. Devido à sua baixa prevalência e complexidade, essas doenças frequentemente apresentam desafios significativos no diagnóstico, tratamento e acesso a cuidados de saúde adequados. Mundialmente, não há um consenso sobre a definição de doenças ultrarraras, mas, no Brasil de acordo com o Conselho Nacional de Secretários

de Saúde (CONASS) considera-se ultrarrara a doença crônica, debilitante ou que ameace a vida, com incidência menor ou igual a 1 (um) caso para cada 50.000 (cinquenta mil) habitantes (37) .

A avaliação de valor em doenças ultrarraras enfrenta desafios únicos devido à natureza complexa e heterogênea dessas condições. A falta de dados robustos sobre a eficácia e o custo-efetividade de tratamentos específicos é uma das principais barreiras. Além disso, a diversidade de manifestações clínicas dentro de uma mesma doença ultrarrara pode dificultar a definição de desfechos relevantes e padronizados para avaliação. A escassez de ensaios clínicos randomizados e controlados também limita a disponibilidade de evidências de alta qualidade. Outro desafio é a necessidade de considerar as preferências e os valores dos pacientes, muitas vezes envolvendo *trade-offs* complexos entre diferentes aspectos do tratamento, como eficácia, qualidade de vida e efeitos adversos. Essas questões destacam a importância de abordagens flexíveis e adaptáveis na avaliação de valor em doenças ultrarraras, que levem em conta a heterogeneidade das condições e as necessidades específicas dos pacientes (16,17,27).

As discussões sobre as limitações dos métodos tradicionais de avaliação de custo-efetividade e avaliação de custo-utilidade se tornam ainda mais importantes quando o contexto envolve doenças ultrarraras, especialmente pelas seguintes características: 1) pela baixa prevalência dessas doenças é difícil a realização de estudos clínicos randomizados (estudo na qual os participantes são alocados randomicamente para receber uma ou mais intervenções) com poder estatístico suficiente para discernir um efeito geral do tratamento; 2) pela heterogeneidade da doença, isto é, devido à diversidade de manifestações da doença, torna-se desafiador definir desfechos apropriados e a geração de dados clinicamente relevantes, quantificáveis e reproduzíveis; 3) Carga da doença para familiares e cuidadores; 4) custo elevado das terapias e 5) conhecimento limitado sobre a história natural da doença . Questões de equidade também são muito debatidas no sentido de que o benefício seria para poucos pacientes a um gasto de recurso muito alto para a sociedade (16,17).

Os medicamentos para doenças ultrarraras, tendem a ser extremamente caros devido a uma combinação de fatores econômicos, científicos e pressões sociais. A pesquisa e o desenvolvimento desses tratamentos frequentemente

envolvem processos complexos e inovadores, exigindo investimentos elevados em tecnologia e expertise. Além disso, o mercado para esses medicamentos é limitado, uma vez que a população afetada é pequena, o que dificulta a recuperação dos custos de desenvolvimento por meio de vendas em larga escala. A falta de concorrência também contribui para os altos preços, uma vez que muitos desses medicamentos são produzidos por apenas uma ou poucas empresas. As regulamentações rigorosas e a necessidade de estudos clínicos específicos para cada condição rara adicionam custos adicionais ao processo. Ademais, a pressão da sociedade para que esses tratamentos estejam disponíveis rapidamente pode acelerar os processos de aprovação, muitas vezes sem o devido tempo para negociações de preços mais acessíveis. Portanto, o alto custo desses medicamentos reflete não apenas o investimento significativo em pesquisa e desenvolvimento, mas também a necessidade de compensar a baixa demanda e os desafios associados ao seu uso, além das pressões sociais que influenciam a velocidade e o custo de sua disponibilização (38).

Na visão dos gestores de saúde, os critérios primários, e por vezes únicos, considerados são os custos diretos e a eficácia do tratamento, além do impacto no orçamento da saúde (16). O efeito do tratamento, intervenções na qualidade de vida e custos indiretos, como perda de produtividade dos pacientes e cuidadores, muitas vezes não são incluídos nas análises (39). Esses aspectos são especialmente relevantes para doenças ultrarraras, onde os impactos além do tratamento direto e os custos indiretos podem ser significativos. Isso pode distorcer a avaliação da relação entre custos e benefícios de medicamentos para doenças ultrarraras (40).

Os custos médicos, além dos custos com medicamentos, também são altos para doenças ultrarraras, que geralmente tem o diagnóstico precoce e requerem cuidados especiais ao longo da vida, incluindo exames de rotina, hospitalização e outros tratamentos por especialistas e cuidadores (40). Apesar das doenças ultrarraras geralmente serem “doenças graves” muitas vezes o conjunto de regras não são bem definidos dentro dos órgãos de ATS (41). Não há consenso sobre os requisitos de reembolso para medicamentos destinados a doenças raras, e ainda menos para aqueles voltados a doenças ultrarraras (**Quadro 1**). Enquanto a França e a Turquia não exigem uma análise completa

de custo-eficácia, a Alemanha utiliza limites de evidência mais baixos para esses medicamentos. Além disso, o NICE do Reino Unido aceita taxas de custo-efetividade incremental (ICER) mais altas para medicamentos de doenças raras, evidenciando a falta de uma abordagem uniforme nesse contexto, especialmente para doenças ultrarraras.(13–15,42). No Brasil, recentemente foi estabelecido um limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por QALY, podendo chegar a 120 mil reais/QALY em casos de doenças raras, doenças graves, doenças em crianças e em doenças negligenciadas. Vale ressaltar que, doenças ultrarraras e terapias gênicas ficaram de fora do limiar de custo-efetividade da CONITEC e a avaliação pelo método MCDA foi destacada como uma alternativa promissora (43).

Quadro 1. Recomendações de ATS para Abordagens em Doenças Raras . Elaboração própria.

	Limiar explícito Custo-Efetividade	Avaliação especial para doenças raras?
ICER -USA	Sim USD 50 a 200 mil/QALY	Sim USD 50 a 500 mil/QALY
NICE - Inglaterra	Sim < 20mil libras geralmente é recomendado	Sim 300.000 libras/QALY
CADT - Canadá	Não Mas a maioria se encaixa abaixo 50 mil dólares canadense/QALY	Não Mas é mais flexível
IQWIG - Alemanha	Não	Não
PBAC - Australia	Não	Não Pode aplicar regra resgate
CONITEC - Brasil	Sim R\$ 40 mil/QALY	Sim R\$ 120mil/QALY

2.6 Atrofia Muscular espinhal (AME) – Visão geral, epidemiologia e impacto da doença.

Atrofia Muscular Espinhal é uma doença ultrarrara, progressiva e altamente incapacitante, causada por uma mutação genética no gene SMN1 no cromossomo 5q que incapacita o organismo em produzir a proteína SMN que é essencial para a sobrevivência dos neurônios motores. Refletindo assim, uma gama de sintomas, tais como: fraqueza muscular, perda de mobilidade, disfunção respiratória e piora do estado físico incapacidade (44).

Não existem estudos de epidemiologia no Brasil, mas publicações internacionais mostram que a AME 5q tem incidência estimada em 1 caso a cada

10 mil nascidos vivos e prevalência de um a dois casos para cada 100 mil indivíduos (45).

A AME apresenta quatro subtipos, distintos conforme a idade de início dos sintomas. A forma mais grave da doença é o tipo I, que corresponde a aproximadamente 58% dos casos de AME 5q incidentes e sua manifestação clínica costuma aparecer antes dos seis meses de idade (46–48).

Conforme mencionado, a AME 5q é causada por alterações no gene de sobrevivência do neurônio motor localizado na região 5q do cromossomo 5. Este locus inclui os genes SMN1 e SMN2, que produzem a Proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor (SMN), essencial para a manutenção dos neurônios motores. Deleções, duplicações e conversões nesses genes resultam na falta da proteína SMN, levando à degeneração progressiva dos neurônios motores e causando fraqueza muscular, atrofia e possível falha respiratória, enquanto os neurônios sensoriais permanecem intactos (44,49).

A AME pode ser diagnosticada antes que haja sintomas (isto é, pré-sintomática), se a triagem neonatal for feita. Atualmente, não há um programa de triagem neonatal para AME, mas o teste genético é oferecido quando um irmão tem sido diagnosticado com AME (50). Um número muito pequeno de pessoas é diagnosticado com AME pré-sintomática mundialmente a cada ano (51).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos (50,51).

Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q no **Quadro 2**:

Quadro 2. Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q. Elaboração própria.

Subtipo de AME 5q	Proporção	Número de cópias de SMN2	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevivência)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	58%	2 – 3 cópias	0 – 6 meses	<2 anos	Senta-se com apoio
AME tipo 2	27%	3 cópias	7 – 18 meses	>2 anos a 35 anos	Senta-se independentemente
AME tipo 3	13%	3-4 cópias	>18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

O diagnóstico de AME afeta todos os aspectos da vida para o paciente, mas afeta a rotina, os aspectos socioemocionais e financeiros de toda a família. Bebês com AME tipo 1 precisam ser reposicionados a cada hora para ajudar com a respiração, precisam ter a temperatura e dieta monitorada regularmente, necessidade de tratamentos invasivos e equipamentos médicos em casa. Os pais geralmente precisam sair do trabalho para se dedicar exclusivamente aos cuidados do bebê. Cuidar de um bebê com AME é físico e emocionalmente desafiador e está associado a altos níveis de sofrimento e ansiedade (52). Por sua vez, outros irmãos podem sentir que recebem menos atenção e serem emocionalmente afetados também. A AME é uma doença grave que tem um impacto substancial nos familiares, nos cuidadores e em todos ao redor (53).

2.7 Abordagens Terapêutica da AME tipo I disponíveis no Brasil

Os melhores cuidados de suporte para o tratamento da AME consistem em uma abordagem multidisciplinar incluindo suporte nutricional, respiratórios, gastroenterológicos e ortopédicos, fisioterapia e terapia ocupacional. No entanto, estas abordagens não afetam a progressão da doença, e bebês com AME tipo 1 têm uma expectativa de vida muito curta (< 2 anos) (54). Neste sentido, terapias ativas que possam bloquear ou mesmo retardar a progressão da doença são de grande valia. Atualmente, de acordo com as diretrizes internacionais e nacionais existem três terapias disponíveis para pacientes com AME tipo 1, o nusinersena (55), o ridisplam (56) e recentemente a terapia gênica onasemnogeno abeparvoveque (57).

Nos **Quadros 3, 4 e 5**, seguem a descrições técnicas de cada tecnologia.

Quadro 3. Descrição de nusinersena.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	nusinersena
Nome comercial	SPINRAZA®
Apresentação	Solução injetável – 12 mg nusinersena / 5 mL
Detentor do registro	Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de atrofia muscular espinhal 5q (AME)
Posologia e Forma de Administração	Administrado por via intratecal por punção lombar. A dose recomendada é de 12 mg (5 mL) por administração. As três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses.
Preço praticado em compras públicas, custo do frasco: (58)	Custo de cada Frasco Nusinersena: R\$ 160.000,00 Custo da administração: R\$ 309,73 REF: Tratamento de doenças Neurogenerativas Código SIGTAP: 03.03.04.020-3.
Custo total do tratamento (considerando faixa etária, posologia, número de ciclos, custo da medicação e custo da administração, no horizonte de 10 anos, com taxa de desconto de 5%) (59)	R\$ 2.926.888,61

Quadro 4. Descrição de risdiplam

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	risdiplam
Nome comercial	EVRYSDI®
Apresentação	Pó para solução oral 0,75 mg/mL (80 mL)
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Tratamento de atrofia muscular espinhal (AME)
Posologia e Forma de Administração	Administrado por via oral uma vez ao dia, com dose de acordo com idade e peso corporal: 0,20 mg/kg (de 2 meses a menos de 2 anos de idade), 0,25 mg/kg (menos que 20 Kg e ≥ 2 anos de idade) ou 5 mg (≥ 20 Kg e ≥ 2 anos de idade)
Preço praticado em compras públicas: (60)	Custo de cada frasco risdiplam: R\$ 21.370,00
Custo total do tratamento (considerando faixa etária e posologia, no horizonte de 10 anos, com taxa de desconto de 5%) (59)	R\$ 2.717.889,11

Quadro 5. Descrição de onasemnogeno abeparvoveque.

Tipo	Terapia gênica
Princípio ativo	onasemnogeno abeparvoveque
Nome comercial	ZOLGENSMA®
Apresentação	Frascos contendo 5,5 mL ou 8,3 mL de suspensão para infusão intravenosa. $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL (corresponde a quantidade de genomas virais por mL). Suspensão para infusão intravenosa de uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado. Trata-se de um AAV9 recombinante autocomplementar contendo uma codificação transgênica da proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sob o controle de um promotor híbrido CMV enhancer / beta-actina de galinha.
Detentor do registro	Novartis Biociências S.A.
Indicação aprovada na Anvisa	Terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: - mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; - mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).
Posologia e Forma de Administração	É um tratamento de dose única administrado por via intravenosa, a dose recomendada de Zolgensma® é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg). O kit de Zolgensma® consiste em 2 volumes de frasco (5,5 mL ou 8,3 mL). Todos os frascos possuem uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL. A dose e o kit apropriados de Zolgensma® são determinados pelo peso corporal do paciente
Custo total do tratamento (considerando faixa etária e posologia, no horizonte de 10 anos, com taxa de desconto de 5%): (59)	R\$ 5.761.807,81

A escolha do tratamento para AME tipo 1 no Brasil continua sendo amplamente debatida, dado o alto custo, ao nível de evidência discutível e as diferentes formas de administração das terapias disponíveis. É importante destacar que apenas o nusinersena e o risdiplam são recomendadas pela CONITEC nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para AME tipo I (61,62) .

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Dada a necessidade de estabelecer critérios para priorizar novas tecnologias em saúde, considerando diversas perspectivas e a falta de um limiar de custo-efetividade definido para doenças ultrarraras no Brasil, juntamente com a inadequação dos métodos convencionais de ATS para esses casos, este estudo tem como objetivo avaliar a viabilidade de criar uma estrutura conceitual (*framework*) de valor baseado em uma análise de decisão multicritério (MCDA) para recomendar o melhor tratamento no Brasil para pacientes diagnosticados com AME tipo I até os 6 meses de idade.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a viabilidade do modelo MCDA para a tomada de decisão em doenças ultrarraras;
- Avaliar a viabilidade de incluir representante de pacientes em processos de avaliação de tecnologias.
- Seleção de critérios genéricos e definição de pesos para que o modelo possa ser utilizado para outras doenças ultrarraras.

4 MÉTODO

Nesta seção, são apresentados e descritos os métodos empregados na construção do modelo. Isso inclui a definição do problema de decisão, o levantamento das evidências por meio de uma estratégia de busca detalhada, a seleção criteriosa dos estudos relevantes, a extração e análise dos dados obtidos, a seleção dos participantes envolvidos no processo, o uso do programa M-MACBETH® (31) para análise multicritério e a realização da conferência de decisão para integrar as conclusões finais.

4.1 Definição do problema de decisão

O trabalho enfrenta um desafio complexo que envolve revisar o sistema de avaliação atual, que tem limitações, e buscar métodos alternativos mais inclusivos e transparentes. É necessário considerar a natureza específica da doença e como isso afeta as opções de tratamento. Além disso, as opções terapêuticas são caras e variam em evidências científicas e regimes de tratamento, o que torna a escolha mais difícil.

A situação problema detalhada envolvendo inúmeros aspectos relacionados ao sistema de avaliação (métodos), a doença e as terapias disponíveis são demonstradas na **Figura 2**.

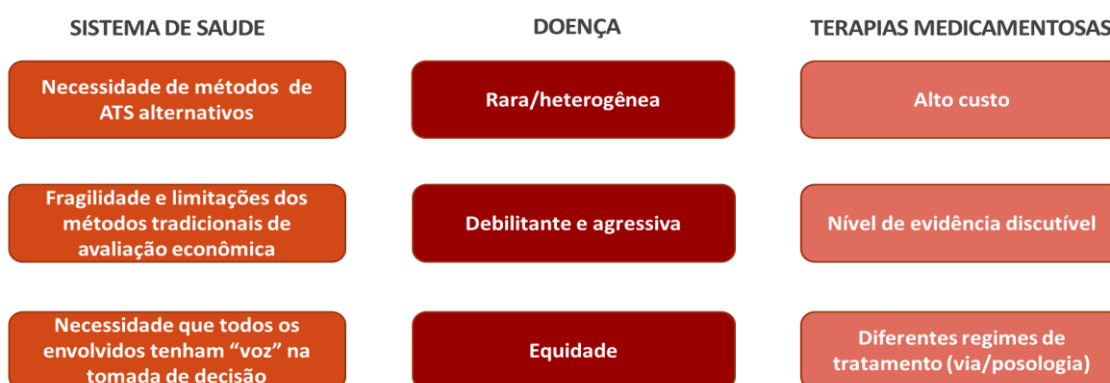


Figura 2. Situação problema. Fonte: Elaboração própria.

4.2 Seleção dos participantes, critérios e tecnologias

Nesta etapa foram definidos os participantes da conferência, os critérios relevantes dentro do contexto foram pré-selecionados e as tecnologias definidas.

Com relação a seleção dos participantes da conferência de decisão, para que várias perspectivas fossem representadas de forma transparente e independente, foi incluído pelo menos um participante com a seguinte expertise: Profissional especialista em ATS (N = 1), Gestor do SUS (N = 2), Médico especialista no manejo de pacientes com AME tipo-1 (N = 1), e Representante/associação de pacientes (N = 1). Um total de 5 participantes foram incluídos neste estudo. Os participantes da conferência de decisão foram selecionados com base em sua formação acadêmica e experiência profissional, refletindo uma sólida base nas áreas de saúde e ATS. A maioria possui formações avançadas, incluindo mestrados e doutorados em campos como administração hospitalar, saúde pública, farmacoeconomia e genética. Essas competências são complementadas por experiências práticas significativas, como coordenação de centros de efetividade clínica, avaliação de tecnologias em saúde e elaboração de protocolos clínicos.

Os participantes atuam em instituições renomadas, tanto na academia quanto em órgãos governamentais, o que contribui para a tomada de decisões informadas em políticas de saúde. Com uma forte experiência em pesquisa e no desenvolvimento de pareceres, eles demonstram capacidade para avaliar criticamente novas tecnologias e propor soluções viáveis para a sua incorporação no sistema de saúde. Além disso, alguns participantes trazem experiências pessoais que os motivam a buscar melhorias para populações específicas, evidenciando uma abordagem ética e inclusiva nas discussões. Essa combinação de formação teórica e prática, aliada ao compromisso com a excelência em saúde, cria um ambiente colaborativo e interdisciplinar, essencial para abordar as complexidades envolvidas na tomada de decisões em saúde.

Este projeto foi submetido à Plataforma Brasil e aprovado no Comitê de Ética do Instituto Nacional de Cardiologia sob o número de identificação 78012024.0.0000.5272 (**ANEXO 1**).

Os critérios foram pré-selecionados baseados na revisão rápida de literatura e a seleção das tecnologias foram baseadas nas opções terapêuticas

disponíveis no Brasil para o tratamento da AME tipo 1. A seleção e definição dos critérios e a análise das evidências de cada tecnologia serão apresentadas na **seção 5.2.**

4.3 Síntese das evidências e estruturação dos elementos de avaliação

Nesta etapa da MCDA, realizou-se uma revisão rápida na literatura e síntese das evidências disponíveis para fundamentar o assunto em discussão de maneira científica. Para isto, foi realizada uma análise das bases de dados eletrônicas MEDLINE (Medlars On Line) via Pubmed.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos de vocabulário controlado foram utilizados para cada dado especificamente (termos MeSH nas bases MEDLINE). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que seja mais sensível, e porque por se tratar de doença ultrarrara, a maioria dos estudos são de braço único. A busca foi realizada no <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/> no dia 18 de outubro de 2023 conforme a estratégia a seguir (**Quadro 6**):

Quadro 6. Estratégia de busca na literatura. Elaboração própria.

<p>Search: (((spinal muscular atrophy type 1) AND (nusinersen)) AND (risdiplam)) AND (Onasemnogene abeparvovec)</p> <p>("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields])) AND "type"[All Fields] AND "1"[All Fields] AND ("nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[All Fields]) AND ("risdiplam"[Supplementary Concept] OR "risdiplam"[All Fields] OR "risdiplam"[All Fields]) AND ("zolgensma"[Supplementary Concept] OR "zolgensma"[All Fields] OR "onasemnogene abeparvovec"[All Fields])</p> <p>Translations</p> <p>spinal muscular atrophy: "muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields])</p> <p>nusinersen: "nusinersen"[Supplementary Concept] OR "nusinersen"[All Fields]</p> <p>risdiplam: "Risdiplam"[Supplementary Concept] OR "Risdiplam"[All Fields] OR "risdiplam"[All Fields]</p> <p>Onasemnogene abeparvovec: "Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "Zolgensma"[All Fields] OR "onasemnogene abeparvovec"[All Fields]</p>
--

Mesmo utilizando uma estratégia ampla, não conseguimos recuperar nenhum artigo, ou seja, ainda não há nenhuma Revisão Sistemática da Literatura que contemplasse as três tecnologias em questão. Iniciativas de comparação indireta disponíveis (nusinersena ou rdisplam versus onasemnogeno

abeparvoveque) não obtiveram estimativas precisas devido a limitação de braços e tamanhos amostrais dos estudos clínicos (63,64). Sendo assim, optou-se por utilizar os dados dos estudos pivotais que embasaram a aprovação regulatória no país, e os pareceres técnicos da CONITEC de cada medicamento individualmente (61,62). A análise das evidências de cada tecnologia será apresentada na **seção 5.2**.

4.4 Método por mensuração de valor MACBETH

O método de mensuração de valor MACBETH e sua fundamentação teórica foram abordados nas **seções 2.3 e 2.4**. Para aplicar o MACBETH na tomada de decisões, utiliza-se o software M-MACBETH, desenvolvido por Carlos A. Bana e Costa, Jean-Marie De Corte e Jean-Claude Vansnick, disponível em <https://m-macbeth.com/>. Este software facilita a modelagem e análise de decisões complexas, permitindo a construção de hierarquias de critérios, atribuição de pesos e julgamentos qualitativos de alternativas. O M-MACBETH simplifica o processo decisório, incorporando preferências e incertezas dos stakeholders, e é útil em diversas áreas, como seleção de projetos e avaliação de políticas (30,65).

4.5 Conferência de decisão

A Conferência de Decisão é uma reunião estratégica que permite a interação entre os participantes para obter uma compreensão mais profunda do problema e avaliar múltiplas perspectivas. Durante a conferência de decisão foram realizadas as etapas 4. validação dos critérios e 5. pontuação das opções e ponderação dos critérios (19,30).

Para que várias perspectivas fossem representadas de forma transparente e independente, foi incluído pelo menos um participante com a seguinte expertise: Profissional especialista em ATS, Gestor do SUS, Médico especialista e Representante/associação de pacientes. Um total de 5 participantes tiveram poder de voto na conferência de decisão.

Cada participante foi convidado e recebeu informações referente ao objetivo do trabalho e de como seria a dinâmica e atuação esperada deles aproximadamente um mês antes da Conferência de Decisão. Para isso, foram agendadas reuniões individuais de forma virtual com cada participante. Além disso, foi compartilhado um material de apoio para que os participantes pudessem ter acesso antecipado às informações que seriam discutidas durante a conferência.

A conferência de decisão foi realizada em apenas uma reunião e ocorreu em 8 de maio de 2024, das 9:00 às 12:00, de forma virtual por meio da plataforma Zoom (**Figura 3**). Um total de 8 pessoas participaram, incluindo 3 moderadores (aluna, orientadora e coorientadora) e 5 participantes com direito a voto. Na primeira parte da reunião, após uma breve apresentação dos participantes, foi realizada uma contextualização sobre o trabalho e os objetivos da reunião, incluindo a situação-problema, as alternativas e o método utilizado. Os critérios e preferências foram compartilhados e discutidos entre os participantes para alcançar um consenso do grupo, com o auxílio de um facilitador treinado para garantir a neutralidade das informações e a imparcialidade durante todo o processo.

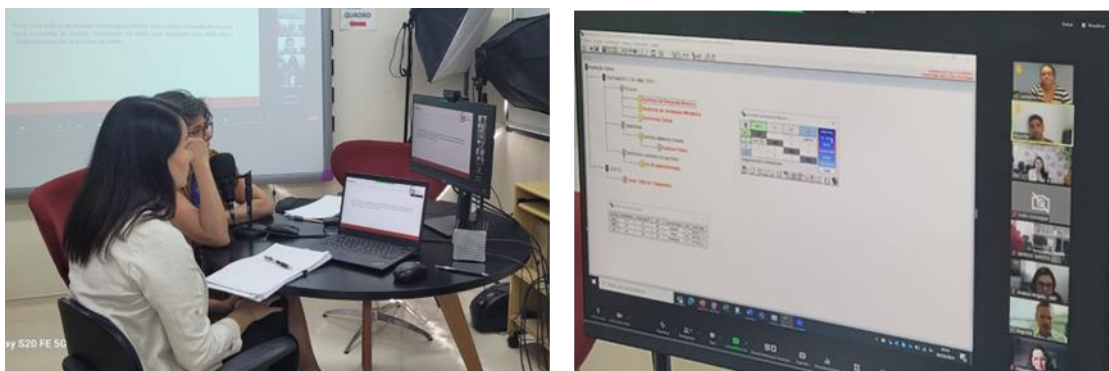


Figura 3. Foto da conferência de decisão.

5 RESULTADOS

5.1 Construção da estrutura de decisão

Na etapa inicial da construção do modelo, foi realizada uma análise detalhada do contexto e a estruturação do problema. Essas etapas são cruciais para um entendimento mais profundo do cenário, capturando sua essência por meio do levantamento de informações, evidências e inclusão dos critérios necessários para avaliar o valor das tecnologias. Nesse processo, foi estabelecido o seguinte problema de decisão:

"Qual é a melhor opção terapêutica no Brasil para pacientes com AME tipo I diagnosticados até os 6 meses de idade?"

Nesta etapa, foram identificados os especialistas necessários para a decisão, os critérios e as tecnologias a serem avaliadas. Os critérios pré-estabelecidos foram eficácia, segurança, regime de tratamento e custo. Estes critérios foram validados e ajustados de acordo com o consenso do grupo de participantes decisores durante a conferência de decisão. Todas as tecnologias disponíveis no Brasil para o tratamento da AME tipo 1 foram avaliadas no modelo, dentre elas: nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque. Os critérios e as tecnologias avaliados no modelo são descritos detalhadamente na **sessão 5.2**.

Na **Figura 4**, observa-se o modelo esquemático do MCDA proposto neste trabalho.

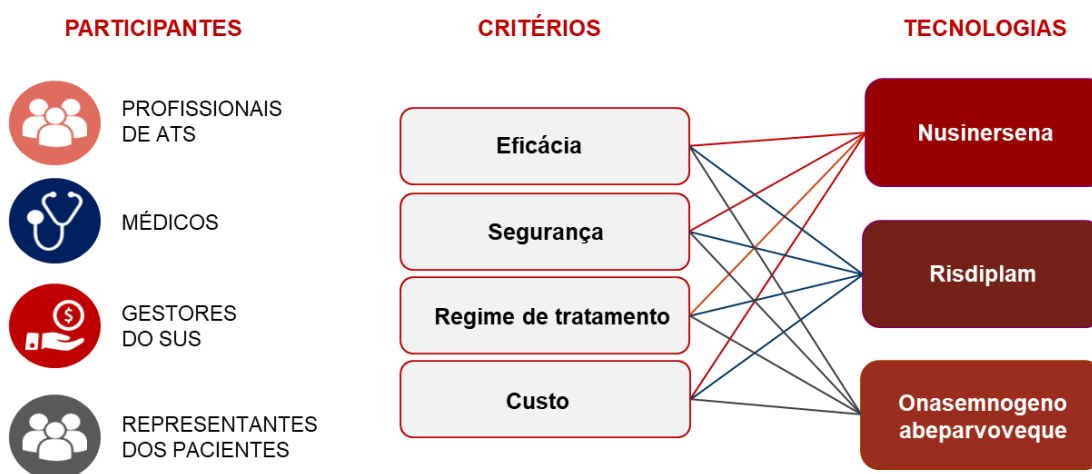


Figura 4. Modelo esquemático do MCDA proposto. Fonte elaboração própria.

5.2 Estruturação dos elementos de avaliação

5.2.1 Seleção e definição dos critérios

Na Estruturação dos elementos de avaliação foi feita a seleção e definição dos critérios que são todos os fatores relevantes na tomada de decisão. Com o intuito de minimizar qualquer interpretação errada dos critérios fizemos uma lista com a definição de cada critério conforme o **Quadro 7**.

1	Eficácia:	<p>É a capacidade da intervenção medicamentosa alcançar o efeito clínico esperado. Neste caso, a eficácia está diretamente relacionada a capacidade da medicação em:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Aumentar a resposta motora avaliado pela escala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders). O CHOP INTEND é uma escala que avalia a função motora em lactentes com AME. Ele inclui atividades como levantar a cabeça, rolar, sentar-se, engatinhar, ficar de pé e caminhar. Uma pontuação CHOP INTEND maior que 40 é frequentemente considerada um indicador de uma melhoria significativa na função motora em lactentes com AME tipo 1. 2) Ausência de ventilação mecânica permanente se refere à condição em que o paciente não necessita de suporte ventilatório contínuo ou permanente para manter a respiração. Isso significa que o paciente é capaz de respirar de forma independente, sem a necessidade de assistência de aparelhos de ventilação mecânica. Em outras palavras, o paciente não precisa de ventilação artificial para garantir uma função respiratória adequada. 3) Aumentar a Sobrevida Global que representa o tempo desde o início do estudo até a morte por qualquer causa.
2	Segurança:	<p>Ausência/minimização de eventos adversos graves. Eventos Adversos Graves foram definidos como eventos indesejáveis que resultaram em hospitalização, prolongamento da internação, invalidez persistente, risco de vida ou morte.</p>
3	Regime de tratamento:	<p>A regime de tratamento é a maneira como o medicamento entra em contato com o organismo; é sua porta de entrada. Cada via apresenta vantagens e desvantagens.</p>
4	Custo:	<p>Os custos diretos considerados se referem aos valores para aquisição das tecnologias, aqueles associados à administração das tecnologias e aos cuidados de manutenção dos estados de saúde no horizonte de 10 anos, com taxa de desconto de 5%.</p>

Quadro 7: Definição dos critérios selecionados

É importante destacar que a definição dos critérios levou em consideração propriedades essenciais descritas na **sessão 2.3**. Além disso, Cada um desses critérios foi associado a uma base de comparação e suas características foram definidas. O M-MACBETH oferece duas bases de comparação: direta e indireta. Na base de comparação direta, o objetivo é comparar as opções diretamente

entre si ou com duas referências pré-definidas para avaliar sua atratividade intrínseca com base nessas referências. Por outro lado, na base de comparação indireta, o objetivo é avaliar a atratividade das opções por meio de uma função de valor que converte os desempenhos das opções em pontuações, considerando "níveis qualitativos ou quantitativos de desempenho" (31).

Neste modelo, optou-se pela base de comparação indireta, escolhida por permitir a construção de um modelo mais genérico. Isso ocorre porque os níveis de desempenho são independentes das opções, o que favorece sua aplicabilidade em diferentes cenários, constituindo uma vantagem adicional do modelo.

5.2.2 *Análise das evidências*

Nesta sessão, incluímos os dados referentes à eficácia e segurança de cada uma das tecnologias avaliadas no nosso modelo.

5.2.2.1 *Nusinersena*

A eficácia de Nusinersena para o tratamento da AME foi demonstrada em 7 estudos pivotais (66–70), contudo apenas 2 estudos com pacientes AME tipo -1, os quais serão descritos brevemente.

ENDEAR (CS3B) (67,71): Este estudo clínico de Fase 3 foi conduzido em 121 crianças sintomáticas diagnosticadas com Atrofia Muscular Espinhal (AME) Tipo 1, todas com menos de 6 meses de idade. Foi um estudo controlado, randomizado 2:1 e duplamente cego. O objetivo primário na análise interina foi avaliar a proporção de pacientes que alcançaram uma melhoria pré-definida nos estágios motores do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE). Este critério incluiu melhorias específicas na habilidade de chutar e nos marcos motores como controle de cabeça, rolar, sentar-se, rastejar, ficar de pé ou andar. Na análise interina, 41% dos pacientes tratados com nusinersena foram considerados respondedores, em comparação com nenhum no grupo controle, demonstrando uma diferença significativa ($p < 0,0001$). Na análise final, o desfecho primário foi o tempo até a morte ou a necessidade de ventilação mecânica permanente. O tratamento com nusinersena reduziu o risco de morte ou ventilação mecânica permanente em 47% em comparação com o grupo controle ($p = 0,0046$). A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica

permanente não foi atingida no grupo tratado com nusinersena, enquanto foi de 22,6 semanas no grupo controle. Além disso, na análise final, 51% dos pacientes tratados com nusinersena atenderam aos critérios de respondedores de marcos motores, em comparação com nenhum no grupo controle ($p < 0,0001$). 67% dos pacientes tratados com nusinersena apresentaram melhora na pontuação total dos marcos motores, em comparação com apenas 14% no grupo controle. A avaliação da escala motora funcional CHOP INTEND mostrou que 71% dos pacientes tratados com nusinersena tiveram uma melhoria significativa em comparação com apenas 3% no grupo controle ($p < 0,0001$).

CS3A (66): Estudo clínico de Fase 2, realizado em pacientes sintomáticos com Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1, foi conduzido em um ambiente aberto. O desfecho primário foi a proporção de pacientes que demonstraram melhora em uma ou mais categorias dos marcos motores, conforme avaliado pelo Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE). Dos vinte pacientes incluídos, onze (55%) alcançaram o critério de melhoria, com um aumento na pontuação total da escala motora funcional CHOP INTEND de pelo menos 4 pontos na última visita do estudo.

A qualidade da evidência dos estudos que investigaram a nusinersena foi avaliada usando o método GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (**APÊNDICE 1**).

5.2.2.2 Risdiplam

A eficácia de Risdiplam para o tratamento da AME tipo-1 foi demonstrada no estudo FIREFISH parte 1 e parte 2.

FIREFISH parte 1 (72): Estudo clínico de Fase 2, aberto, realizado em 21 pacientes para determinação da dose.

FIREFISH parte 2 (73): aberto, envolvendo 41 pacientes, investigou a eficácia do risdiplam em uma dose terapêutica previamente selecionada na parte 1 do estudo. O desfecho principal avaliou a capacidade de se sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, conforme medido pelo item 22 das Escalas de Desenvolvimento Infantil de Bayley - terceira edição (Bayley III Scales of Infant and Toddler Development - BSID-III), escala de função motora grossa, após 12 meses de tratamento com risdiplam. Dado que este estudo foi de braço único,

os resultados de eficácia dos pacientes tratados com risdiplam foram comparados com coortes semelhantes de pacientes com histórico natural de AME de início na infância não tratados. Após 12 meses de tratamento, 29% (12/41) dos pacientes tratados com risdiplam atingiram os critérios para se sentarem sem apoio (BSID-III, item 22). Além disso, 93% (38/41) dos pacientes estavam vivos e 85% (35/41) estavam vivos e livres de eventos adversos (sem necessidade de ventilação mecânica permanente). Esses resultados mostram uma diferença clinicamente significativa em relação à história natural da AME de início na infância não tratada. Em comparação, pacientes não tratados com AME de início na infância raramente poderiam se sentar sem apoio, e apenas 25% sobreviveriam sem ventilação mecânica permanente além dos 14 meses de idade. A maioria dos pacientes tratados com risdiplam mostrou alguma melhoria nas categorias de marcos motores do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith (HINE-2), incluindo algum nível de controle da cabeça (76%, 31/41), sentar-se (61%, 25/41), rolar (56%, 23/41) e ficar em pé (22%, 9/41). Além disso, houve melhoria na função motora geral, conforme medido pelo escore total do CHOP-INTEND.

A qualidade da evidência foi avaliada pelo método GRADE (**APÊNDICE 2**).

5.2.2.3 *Onasemnogeno abeparvoveque*

A eficácia de onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento da AME tipo-1 foi demonstrada em quatro estudos clínicos abertos de braço único.

CL-303 ou STRIVE (74): Estudo clínico de Fase 3, aberto e de braço único, avaliou a administração intravenosa de dose única de onasemnogeno abeparvoveque em 22 pacientes com AME Tipo 1. Dos pacientes incluídos, 21 sobreviveram sem a necessidade de ventilação mecânica permanente até pelo menos 10,5 meses de idade (ou seja, sobrevivência livre de eventos), enquanto 20 pacientes alcançaram pelo menos 14 meses de idade (um dos desfechos co-primários de eficácia), e 20 pacientes sobreviveram sem eventos adversos até os 18 meses de idade. Três pacientes não completaram o estudo, dois dos quais experimentaram um evento adverso (morte ou necessidade de ventilação mecânica permanente), resultando em uma taxa de sobrevida livre de eventos

de 90,9% (intervalo de confiança de 95%: 79,7% a 100,0%) aos 14 meses de idade. Além disso, 13 pacientes (59,1%) alcançaram o marco de sentar-se sem apoio por pelo menos 30 segundos na visita de 18 meses (um dos desfechos co-primários, $p < 0,0001$). Um paciente (4,5%) também foi capaz de andar com apoio aos 12,9 meses. Aos 18 meses de idade, 18 dos 22 pacientes não precisavam mais de suporte ventilatório. Observou-se também melhorias na função motora, conforme avaliado pela escala CHOP-INTEND. Vinte e um pacientes (95,5%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 pacientes (63,6%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 50 e 9 pacientes (40,9%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 58 . Levando em conta a história natural da doença, é extremamente raro que pacientes com AME Tipo 1 não tratados atinjam uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 40 .

CL-302 ou STR1VE-EU (75): Estudo clínico de Fase 3, aberto e de braço único, investigou a administração intravenosa de dose única de onasemnogeno abeparvoveque em 33 pacientes com AME Tipo 1. Na análise da população com intenção de tratar, dos 32 pacientes avaliados, 14 (43,8%) alcançaram o marco de sentar sem apoio por pelo menos 10 segundos em qualquer visita até e incluindo a visita de 18 meses (o desfecho primário de eficácia). A idade média em que este marco foi atingido pela primeira vez foi de 15,9 meses (variação de 7,7 a 18,6 meses). Além disso, na mesma análise, 31 pacientes (96,9%) sobreviveram sem necessidade de ventilação mecânica permanente até pelo menos 14 meses de idade (um desfecho secundário de eficácia). Dos 33 pacientes incluídos no estudo, 24 (72,7%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 40 , 14 (42,4%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 50 e 3 (9,1%) alcançaram uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 58 . É extremamente raro que pacientes com AME Tipo 1 não tratados atinjam uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 40 .

CL-101 ou START (76): Estudo clínico de Fase 1, aberto e de braço único, examinou a administração intravenosa de dose única de onasemnogeno abeparvoveque em 12 pacientes com AME Tipo 1. Durante um acompanhamento de 24 meses após o tratamento, 10 dos 12 pacientes foram capazes de se sentar sem apoio por ≥ 10 segundos, enquanto 9 pacientes conseguiram se sentar sem apoio por ≥ 30 segundos. Além disso, 2 pacientes conseguiram ficar de pé e caminhar sem auxílio. Todos os pacientes mantiveram

os marcos alcançados anteriormente ou atingiram novos marcos, incluindo a capacidade de sentar-se sem apoio, ficar de pé com apoio e caminhar de forma independente. Cinco dos 10 pacientes não receberam tratamento concomitante com nusinersena ou risdiplam durante o estudo de longo prazo.

CL-304 ou SPR1NT (77): Estudo clínico de Fase 3, global e aberto, avaliou a administração intravenosa de dose única de onasemnogeno abeparvoveque em pacientes pré-sintomáticos com AME Tipo 1, com idade de até 6 semanas. Na primeira coorte (Pacientes com 2 cópias do gene SMN2), 14 pacientes foram incluídos e acompanhados por 18 meses. Todos os 14 pacientes sobreviveram sem eventos adversos até > 14 meses de idade, sem necessidade de ventilação mecânica permanente, e conseguiram sentar-se independentemente por pelo menos 30 segundos em qualquer visita até a visita de 18 meses (um desfecho primário de eficácia), com idades variando de 5,7 a 11,8 meses. Além disso, nove pacientes atingiram o marco de andar independentemente (64,3%). Todos os catorze pacientes alcançaram pontuações CHOP-INTEND ≥ 58 em qualquer visita até os 18 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de suporte ventilatório ou alimentar durante o estudo. Na segunda coorte (Pacientes com 3 cópias do gene SMN2), 15 pacientes foram incluídos e acompanhados por 24 meses. Todos os pacientes sobreviveram sem eventos adversos até 24 meses de idade, sem necessidade de ventilação mecânica permanente, e foram capazes de ficar de pé sem apoio por pelo menos 3 segundos (um desfecho primário de eficácia), com idades variando de 9,5 a 18,3 meses. Quatorze dos 15 pacientes conseguiram ficar de pé sem apoio. Além disso, 14 pacientes (93,3%) foram capazes de andar pelo menos 5 passos de forma independente. Todos os 15 pacientes alcançaram uma pontuação na escala de > 4 nos subtestes motores grossos e finos da escala Bayley-III, dentro de 2 desvios padrão da média para a idade em qualquer visita após a linha de base até os 24 meses de idade. Nenhum paciente necessitou de suporte ventilatório ou alimentar durante o estudo.

A qualidade da evidência foi avaliada pelo GRADE (**APÊNDICE 3**).

5.2.3 Definição do desempenho das opções segundo os critérios

Para facilitar a dinâmica de discussão, fizemos uma tabela de desempenho de cada tecnologia de acordo com cada critério a ser avaliado no modelo (**Quadro 8**).

		Nusinersena (59,67,71)	Risdiplam (59,72,73)	Onasemnogeno abeparvoveque (59,74-76,78)
1 Eficácia:	Aumento da Resposta motora: Escala CHOP INTEND \geq 40 em 1 ano	71%	57%	82,2%
	Ausência de Ventilação mecânica permanente em 1 ano	61%	87%	95%
	Sobrevida global: pacientes vivos em 1 anos	84%	92%	97%
2 Segurança:	Eventos adversos grave*:	Insuficiência renal Meningite (Evento fatal)	Complicações respiratórias (Evento fatal)	Microangiopatia trombótica Insuficiência hepática (Evento fatal)
3 Regime de tratamento:	Regime de tratamento	Infusão intratecal por punção lombar 3 vezes por ano.	Via oral, diariamente.	Infusão intravenosa, dose única
4 Custo:	Custo total do tratamento. Os custos diretos considerados se referem aos valores para aquisição das tecnologias, aqueles associados à administração das tecnologias e aos cuidados de manutenção dos estados de saúde, no horizonte de 10 anos, com taxa de desconto de 5% (59)	R\$ 2.926.888,61	R\$ 2.717.889,11	R\$ 5.761.807,81

A definição dos critérios selecionados encontra-se na Quadro 6. *Nota: Dados da experiência pós-comercialização informam que o Nusinersena pode apresentar Toxicidade renal com potencial inflamação aguda fatal do rim, o Risdiplam pode apresentar complicações respiratórias fatais e o Onasemnogeno abeparvoveque apresentou 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e 2 eventos fatais de insuficiência hepática. §Qualidade da evidência avaliada pela metodologia GRADE. A análise detalhada encontra-se na **seção 5.1.2.**

Quadro 8: Compilado dos estudos de cada tecnologia avaliada de acordo com cada critério avaliado no MCDA.

5.3 Desenvolvimento do modelo multicritério de avaliação

Nesta etapa, o conjunto de critérios descritos na **sessão 5.2** foram validados durante a conferência de decisão e utilizados para a construção da árvore de decisão no programa M-MACBETH. Conforme mostrado na **Figura 5**, a árvore de decisão foi organizada em duas categorias principais: Tratamento da AME tipo I e Custo. Dentro da primeira categoria, subdividiram-se em 3 subcategorias: Eficácia, Segurança e Desfechos centrados no paciente. No entanto, apenas os critérios destacados em vermelho foram designados como "nós critérios" ou "atributos" que traduzem a maneira como os critérios são mensurados e utilizados para avaliar a atratividade das opções. Em outras palavras, um total de 6 "nós critérios" foram avaliados pelos participantes, incluindo: "Aumento da resposta motora", "Ausência de Ventilação Mecânica permanente", "Sobrevida global", "Eventos graves", "Regime de tratamento" e "Custo total do tratamento".

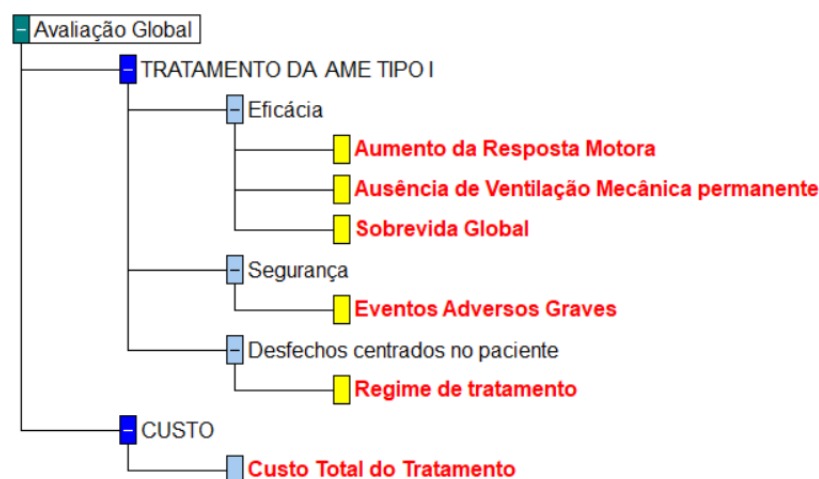


Figura 5: Árvore de decisão MACBETH para avaliação da melhor opção terapêutica no Brasil para pacientes com AME tipo I diagnosticados até os 6 meses de idade. Fonte: M-MACBETH

Para a criação de cada nó critério, foram inseridas no programa M-MACBETH a definição de cada critério (nome e comentários), a base de comparação (níveis qualitativos ou quantitativos dependendo do tipo de informação avaliada/obtida) e os níveis de desempenho nos quais é necessário definir uma referência Superior e Inferior. Optou-se por utilizar a base de comparação indireta por permitir um modelo com aplicabilidade em outros cenários de doenças ultrarraras. A referência superior é determinada como o

melhor nível plausível (representado pela cor verde), enquanto a referência inferior é definida como o pior nível de desempenho admissível (representado pela cor azul). Uma demonstração do critério "Aumento da Resposta Motora" pode ser visualizado na **Figura 6**.

Propriedades de Aumento da Resposta Motora

Nome: Aumento da Resposta Motora

Nome abreviado: RespMotora

Comentários: Escala CHOP INTEND maior ou igual 40 (indicador de melhora significativa na função motora) em 1 ano.

Base de comparação:

- as opções
- as opções + 2 referências
- níveis qualitativos de performance:
- níveis quantitativos de performance:

critério

Níveis de performance:

-	+	Nível quantitativo
1		82.2
2		71
3		57

Indicador: % de pacientes que atingem a escala

Abreviado: RespMortora Unidade: %

Figura 6: Propriedades do “nó critério” Aumento da resposta motora. Fonte: M-MACBETH.

Depois que esta etapa foi realizada para todos os demais critérios, é possível observar na **Figura 7** a Tabela de desempenho de cada opção segundo os critérios selecionados.

Tabela de performances

Opções	RespMotora	AusenciaVM	SG	EA	RegimeTratam	Custo total
NUSI	71	61	84	Baixo	IT	2926888
RISD	57	87	92	Ausente	VO	2717889
OA	82	95	97	Moderado	IV	5761807

Figura 7: Tabela de desempenho de cada opção segundo os critérios. Fonte: M-MACBETH.

5.3.1 Pontuação

A Pontuação foi realizada através da comparação binária dos níveis de desempenho, utilizando as características semânticas de diferenças de atratividade, em uma avaliação intra-critério. Funções de valor foram

empregadas para converter os níveis de desempenho (nulo - extremo) em pontuações, refletindo as preferências dos decisores em uma escala mensurável. Para facilitar e não tornar o processo demorado e exaustivo, o software M-MACBETH permite que as opções de julgamento ocorram na diagonal, na primeira linha ou última coluna, sem a necessidade de julgamento de todos os níveis de desempenho para que o processo não se torne tão exaustivo. Por isso, optamos por fazer os julgamentos na diagonal onde foram comparados todos os swings em pares.

Com base no critério "Aumento da Resposta Motora" da **Figura 8**, foi explicado aos decisores que a resposta motora foi avaliada pela escala CHOP-INTEND, adequada para pacientes com AME tipo I que não conseguem se sentar. Esta escala avalia funções motoras como levantar a cabeça, rolar, sentar-se, engatinhar, ficar em pé e caminhar. Uma pontuação CHOP-INTEND ≥ 40 indica uma melhoria significativa na função motora. Foram estruturados 3 níveis de desempenho para cada uma das tecnologias avaliadas, conforme os dados da literatura. Durante o julgamento, os decisores não tinham conhecimento de qual tecnologia estava associada a cada nível de desempenho, garantindo imparcialidade.

O objetivo desta etapa foi obter dos decisores as suas preferências quanto às mudanças dos níveis de desempenho em cada critério, numa avaliação intra-critério. Para isso, foi apresentada uma tabela de julgamento para o critério "Aumento da Resposta Motora", conforme a **Figura 8**.

	82.2	71	57	Escala actual	
82.2	nula	mod-fort	positiva	100.00	extrema
71		nula	mod-fort	50.16	mt. forte
57			nula	0.00	forte
					moderada
					fraca
					mt. fraca
					nula

Julgamentos consistentes

Figura 8: Tabela de julgamento referente ao critério "Aumento da resposta Motora". Fonte: M-MACBETH

Neste caso, foram realizadas 2 perguntas:

- 1) Qual é a diferença de nível de desempenho (nulo à extremo) entre a porcentagem de pacientes que atingem a resposta motora (escala CHOP-INTEND \geq 40 pontos) de 71% para 82,2%? Isto é, na opinião de vocês o salto de melhoria de 71% para 82% é nulo, muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte ou extrema?
- 2) Qual é a diferença de nível de desempenho (nulo à extremo) entre a porcentagem de pacientes que atingem a resposta motora (escala CHOP-INTEND \geq 40 pontos) de 57% para 71%? Isto é, na opinião se vocês o salto de melhoria (swing) entre 57% e 71% é nulo, muito fraca, fraca, moderada, forte, muito forte ou extrema?

Cada participante teve a oportunidade de votar e expressar sua opinião individualmente, contudo foi imputado no programa MACBETH apenas o resultado após consenso entre todos os participantes, que neste exemplo foi moderado – forte para ambas as perguntas. Após a introdução dos julgamentos, o programa gera uma escala MACBETH de pontuação, ancorada pelas referencias superior e inferior conforme a **Figura 9**.

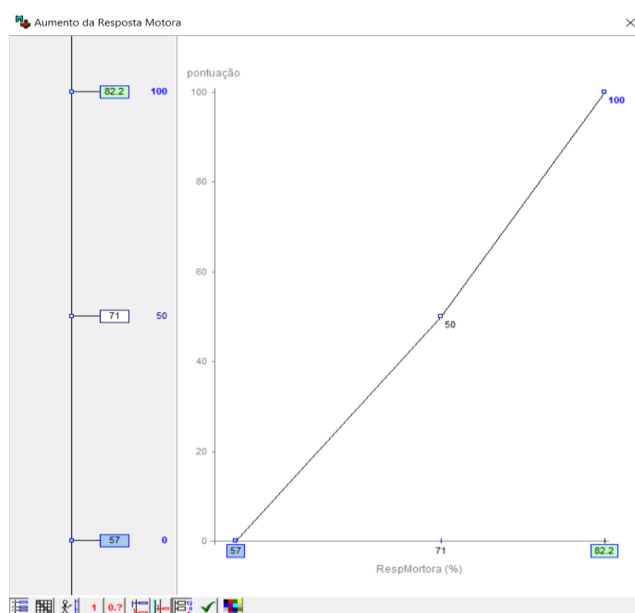


Figura 9: Escala de pontuação MACBETH referente ao critério “Aumento da resposta Motora” e função de valor linear por partes. Fonte: M-MACBETH

A função linear por partes no método de avaliação multicritério MACBETH oferece uma abordagem flexível e precisa para lidar com a complexidade das decisões. Ao invés de simplificar as relações entre os critérios e as alternativas em um único modelo linear, ela permite a segmentação dos critérios em diferentes partes, reconhecendo suas nuances e variações. Isso possibilita uma análise mais detalhada e realista, onde cada segmento da função representa diferentes faixas de preferência ou importância para os critérios em questão, que

podem ser ajustados respeitando os julgamentos realizados. Dessa forma, a função linear por partes no MACBETH amplia a capacidade de capturar a diversidade de perspectivas e a complexidade das decisões, fornecendo uma estrutura robusta para a tomada de decisões informadas e estratégicas.

O mesmo método aplicado ao critério "Aumento da resposta motora", conforme descrito anteriormente, foi utilizado para os demais nós critérios: "Ausência de Ventilação Mecânica permanente", "Sobrevida global", "Eventos adversos graves", "Regime de tratamento" e "Custo total do tratamento". A **Figura 10** ilustra as preferências dos participantes decisores para cada um desses critérios mencionados. Podemos observar que apenas o critério de sobrevida global obteve ampla variação dos julgamentos entre muito fraco e forte.



Figura 10: Resultado do julgamento referente as preferências dos participantes decisores para os "nós critérios" "Ausência de Ventilação Mecânica permanente", "Sobrevida global", "Eventos adversos graves", "Regime de tratamento" e "Custo total do tratamento". Fonte: M-MACBETH.

Após a fase de pontuação, que consiste em uma avaliação intra-critério, a próxima etapa conforme o método MACBETH é a ponderação.

5.3.2 Ponderação

A etapa de ponderação visou estabelecer a importância relativa de cada critério por meio da comparação binária da intensidade de sua relevância, considerando diferenças de atratividade de nulo a extremo entre os saltos de melhoria (swings) numa avaliação inter-critérios. Os pesos refletem o trade-off entre os critérios. Na etapa de ponderação é importante que as referências de ponderação superior e inferior em cada critério tenham sido definidas. O objetivo desta fase é demonstrar a relevância de cada critério para o grupo de decisores. Os participantes foram solicitados a considerar que todos os critérios estariam no pior nível de desempenho e, em seguida, a julgar qual dos critérios poderia ser movido do pior para o melhor nível de desempenho (salto de melhoria ou "swings") através da seguinte pergunta:

Ao analisar todos os critérios, qual desses saltos de melhoria para vocês é mais importante? Os decisores consideraram o salto de melhoria de 61% para 95% no critério "ausência de ventilação mecânica" o mais importante.

"Qual dessas melhorias vocês consideram a mais importante?" Em seguida, os decisores avaliaram os saltos de melhoria em cada critério com base em sua relevância, por meio da pergunta: "Quão importante é esse salto de melhoria?" A primeira questão buscou identificar em qual critério a diferença entre o pior e o melhor desempenho foi mais significativa, enquanto a segunda pergunta mede a importância intrínseca de cada melhoria, conforme as categorias semânticas de atratividade. Esse processo foi repetido para todos os critérios restantes, e a ordem de preferências foi estabelecida numericamente, conforme ilustrado na **Figura 11, sendo obtida a ordenação dos pesos.**

O resultado da ordenação dos pesos do mais importante para o menos importante em ordem decrescente de preferência foi: 1) "Ausência de ventilação mecânica permanente", 2) "Resposta motora", 3) "via", 4) "custo total", 5) "Sobrevida global" e 6) "Eventos adversos graves" e pode ser observado na **Figura 11.**

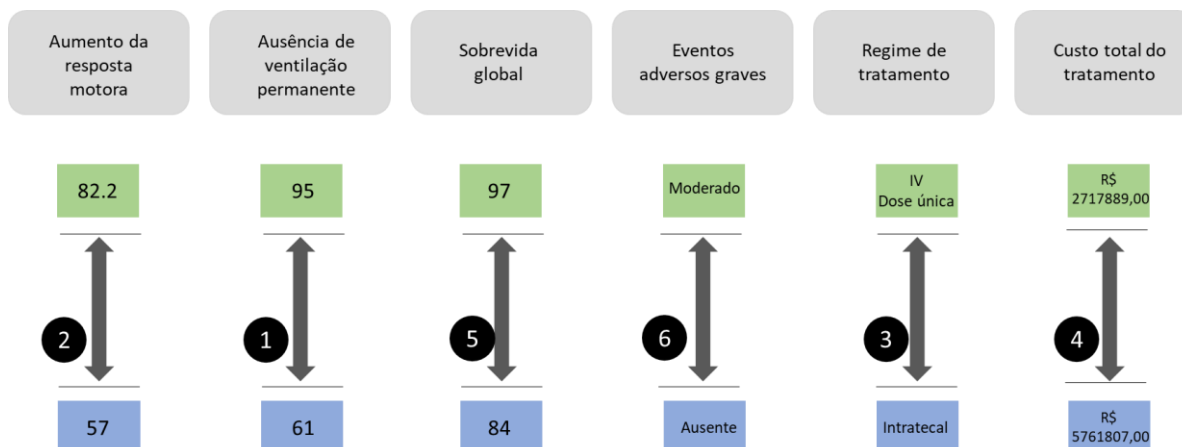


Figura 11: Ordenação dos pesos dos critérios. Adaptado de Bana e Costa, 2008.

Após a ordenação dos pesos, buscou-se mensurar a importância intrínseca de cada salto de melhoria, por meio da realização de julgamentos quanto as diferenças de atratividade (nula-extrema), numa avaliação inter-critérios, ou seja, os saltos de melhoria entre os critérios foram comparados e julgados. O software M-MACBETH atribui pontuações a esses julgamentos que foram realizados da seguinte forma: na linha diagonal, comparando todos os "swings" em pares, a fim de otimizar o tempo disponível, haja vista que é uma opção permitida pelo método para que o processo não se torne demorado e exaustivo.

A disposição dos pesos e as avaliações dos critérios surgiram de uma decisão compartilhada embasada em valores, experiência profissional e perspectivas compartilhadas durante a conferência de decisão, sempre com a assistência do facilitador, que guiou as discussões de maneira imparcial. O objetivo era identificar os aspectos pertinentes na definição das disposições e avaliações dos critérios, além de estruturar as conversas para alcançar um consenso entre todos os participantes.

Na **Figura 12**, encontra-se a tabela com o resultado dos julgamentos referentes a ponderação dos critérios para a avaliação global, enquanto na **Figura 13** estão as referências de ponderação. O resultado após o julgamento dos decisores foi imputado. O gráfico de barras na **Figura 14** ilustra a escala de ponderação de pesos MACBETH, demonstrando a quantificação dos pesos classificados em ordem decrescente de importância.

Neste modelo, o critério mais preponderante, com o maior peso, foi o de "Ausência de ventilação mecânica permanente", com uma pontuação de 30.95. Por outro lado, o critério de "Eventos adversos graves" teve o menor peso, com uma pontuação de 2.38.

	[AusenciaVM]	[RespMotora]	[RegimeTratam]	[Custo total]	[SG]	[EA]	[tudo inf.]	Escala actual	
[AusenciaVM]	nula	frac	positiva	positiva	positiva	positiva	positiva	30.95	extrema
[RespMotora]		nula	moderada	positiva	positiva	positiva	positiva	26.19	mt. forte
[RegimeTratam]			nula	frac-mod	positiva	positiva	positiva	19.05	forte
[Custo total]				nula	mod-fort	positiva	positiva	14.29	moderada
[SG]					nula	frac-mod	positiva	7.14	frac
[EA]						nula	positiva	2.38	mt. frac
[tudo inf.]							nula	0.00	nula

Julgamentos consistentes

Figura 12: Tabela de ponderação dos critérios para a avaliação global. Fonte: M-MACBETH.

Referências globais	RespMotora	AusenciaVM	SG	EA	RegimeTratam	Custo total
[AusenciaVM]	82.2	95	97	Ausente	IV	2717889
[RespMotora]	71	87	92	Baixo	VO	2926888
[RegimeTratam]	57	61	84	Moderado	IT	5761807
[Custo total]						
[SG]						
[EA]						
[tudo inf.]						

Figura 13: Tabela das referências de ponderação. Fonte: M-MACBETH.

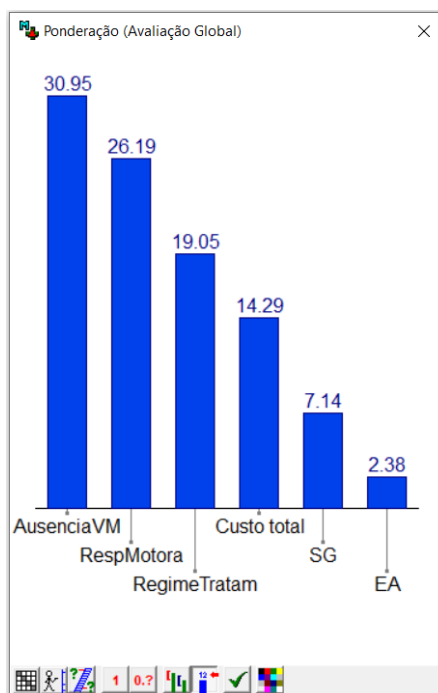


Figura 14: Resultado da ponderação para a avaliação global. Fonte: M-MACBETH.

Após a ponderação dos critérios, o programa M-MACBETH permitiu a visualização dos pesos distribuídos na árvore, conforme mostrado na **Figura 15**. Ao analisar essa representação da árvore de valores, nota-se que os critérios relacionados à eficácia representam 64,28%, à segurança 2,38%, e desfechos centrados no paciente 19,05%, enquanto os custos tiveram apenas 14,29% de peso na tomada de decisão.



Figura 15: Resultado da ponderação para a avaliação global.

5.4 Recomendação do modelo MACBETH

5.4.1 Agregação e análise dos resultados

Após a pontuação e ponderação, pontuações e pesos dos critérios foram agregados para apresentar os resultados por meio da tabela de pontuação global e do termômetro global. Esses resultados fornecem a base para elaborar as recomendações do modelo alinhadas com as prioridades e expectativas dos tomadores de decisão da instituição.

O software gerou a tabela de pontuação global (**Figura 16**) e o termômetro global (**Figura 17**), que mostraram os resultados das avaliações realizadas durante a conferência de decisão, considerando as pontuações e os pesos atribuídos a cada critério para o nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque, resultando em um valor global para cada opção terapêutica.

As representações em azul e verde indicam as opções "Anti-ideal" e "Ideal", correspondendo às referências hipotéticas globais mais baixa (0) e mais alta (100) em todos os critérios, respectivamente. Com base nesta análise, os resultados apresentados pelo modelo apontaram que o onasemnogeno abeparvoveque foi a opção com maior valor global com 83,10 pontos, seguido pelo risdiplam, com uma pontuação de 51,59, e nusinersena, com 28,58 pontos.

Opções	Global	RespMotora	AusenciaVM	SG	EA	RegimeTratam	Custo total
NUSI	28.58	50.00	0.00	0.00	50.00	0.00	100.00
RISD	51.59	0.00	66.67	66.66	100.00	50.00	100.00
OA	83.10	99.11	100.00	100.00	0.00	100.00	0.00
[tudo sup.]	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
[tudo inf.]	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Pesos :		0.2619	0.3095	0.0714	0.0238	0.1905	0.1429

Figura 16: Resultado da tabela de pontuação global. Fonte: M-MACBETH.

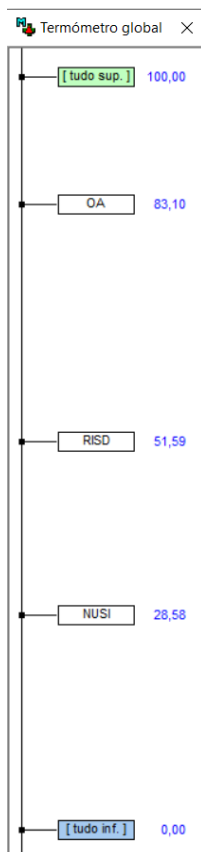


Figura 17: Resultado do termômetro global. Fonte: M-MACBETH.

O software também possibilita que os resultados sejam explorados por meio de uma análise dos diferentes perfis de diferenças de pontuações para estabelecer as discrepâncias entre o onasemnogeno abeparveque e risdiplam, ou entre onasemnogeno abeparveque e nusinersena, ou ainda entre risdiplam e nusinersena, como ilustrado na **Figura 18**.

As diferenças positivas (barras verdes) indicam os critérios em que o desempenho da tecnologia foi mais atrativo, enquanto as diferenças negativas (barras laranja) apontam para os critérios em que o desempenho das tecnologias analisadas foi menos atrativo. O onasemnogeno abeparveque demonstra o melhor resultado em termos de eficácia, mas o pior resultado em custo quando comparado ao risdiplam (**Figura 18 A**) e nusinersena (**Figura 18 B**). A comparação entre risdiplam e nusinersena (**Figura 18 C**) demonstra o melhor resultado em termos de ausência de ventilação mecânica, mas o pior resultado em resposta motora.

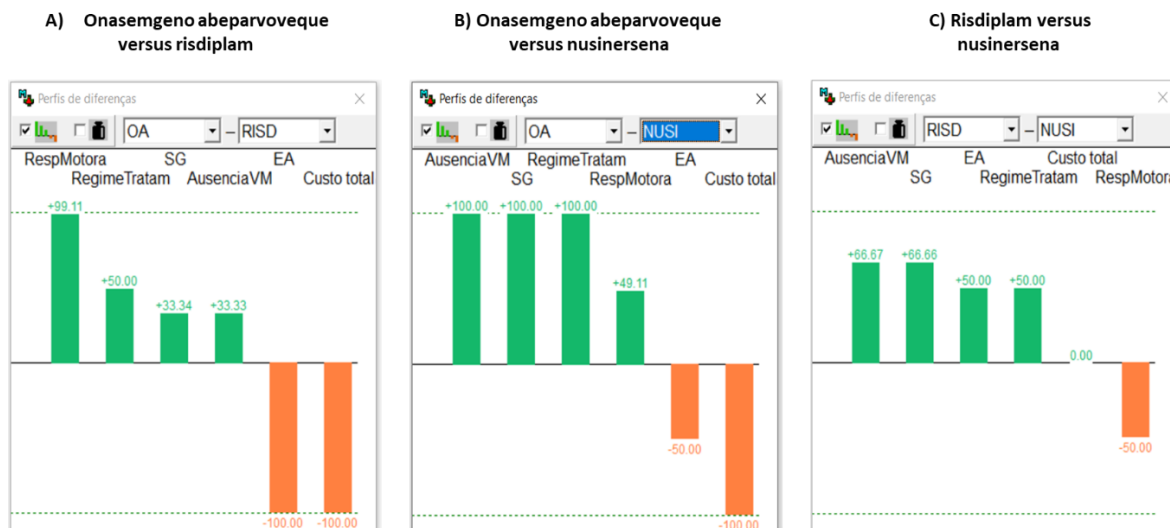


Figura 18: Perfil de diferenças de pontuações. A) Onasemngeno abeparvoeque versus risdiplam; B) Onasemngeno abeparvoeque versus nusinersena e C) Risdiplam versus nusinersena.

Além disso, é viável realizar uma análise das diferenças de pontuação ponderadas. Na **Figura 19**, é apresentado o gráfico XY (Custo total do tratamento versus eficácia), no qual o onasemngeno abeparvoeque demonstra o melhor resultado em termos de eficácia, mas o pior resultado em custo quando comparado ao risdiplam e nusinersena.

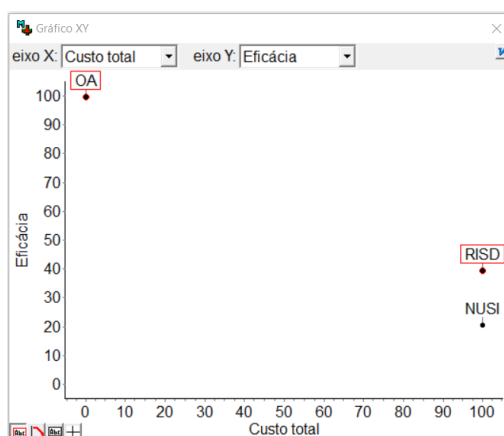


Figura 19. Gráfico XY (Custo total do tratamento versus eficácia). Fonte: M-MACBETH

5.4.2 Análise de sensibilidade

A Análise de Sensibilidade no método MACBETH revela como diferentes fatores impactam as decisões, permitindo adaptações estratégicas para mitigar riscos. Isso promove transparência e compreensão do processo decisório, capacitando os usuários a tomar decisões mais informadas e robustas diante de cenários variados. Portanto, essa análise visa determinar se algum critério tem impacto significativo na avaliação global das opções do modelo (31). Na **Figura 20**, é apresentada a análise de sensibilidade demonstrando os critérios que tiveram impacto nos resultados do modelo, isto é, que poderiam alterar a recomendação conforme a variação dos pesos.

Para o critério "Eventos adversos" (**Figura 20 A e B**) obteve-se 2,38% de peso (representado pela linha vertical vermelha) conforme a conferência de decisão e a análise de sensibilidade revela que 53,3% e 25,8% representaram o peso de indiferença global entre nusinersena e onasemgeno abeparveque e entre risdiplam e onasemgeno abeparveque, respectivamente. Ao variar o peso para além destes valores, o nusinersena e o risdiplam seriam os medicamentos mais atrativos que o onasemgeno abeparveque. Portanto, o critério "eventos adversos" é crítico porque se o peso deste critério fosse superior a 25,8% a recomendação atual do modelo mudaria de onasemgeno abeparveque para o ridisplam (**Figura 20 A e B**). Não houve alterações conforme a variação de pesos entre nusinersena e ridisplam neste critério.

De acordo com os julgamentos realizados durante a conferência de decisão, o critério "Custo total" obteve um peso de 14,29% (**Figura 20 C e D**), enquanto a análise de sensibilidade revelou que o peso de indiferença global entre nusinersena e onasemgeno abeparveque foi de 44,5% (**Figura 20 C**) e entre ridisplam e onasemgeno abeparveque foi de 34,8% (**Figura 20 D**). Isto é, se o peso do custo total fosse superior a estes pesos de indiferença global, a recomendação mudaria. O critério "custo total" é crítico porque se o peso deste critério fosse superior a 34,8% a recomendação atual do modelo mudaria de onasemgeno abeparveque para o ridisplam.

A análise de sensibilidade demonstrou que as recomendações do modelo não se alteram com a variação nos pesos segundo os critérios: "Resposta motora", "Ausência de ventilação mecânica", "Sobrevida global" e "Regime de

tratamento", relacionados à eficácia e das tecnologias, demonstrando que o onasemnogeno abeparvoveque mantém a maior pontuação global diante de qualquer variação de peso desses critérios.

Com relação aos critérios de "Eventos adversos graves" e "Custo total do tratamento" a variação de peso nestes critérios é crítica pois poderia alterar a recomendação final do modelo.

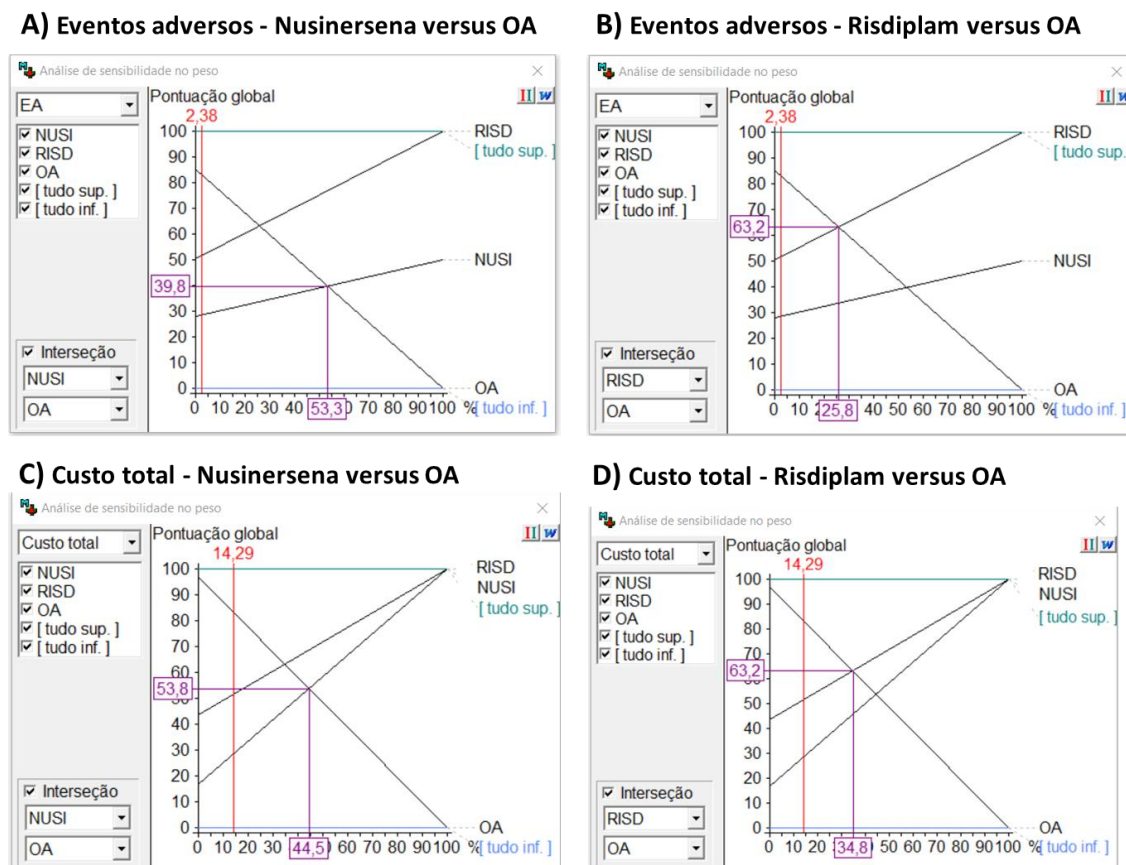


Figura 20: Análise de Sensibilidade dos critérios avaliados que tiveram alterações na recomendação conforme a variação dos pesos. Fonte: M-MACBETH

5.4.3 Análise de robustez

A Análise de Robustez no método MACBETH avalia a estabilidade das decisões considerando um conjunto de restrições nos dados, fortalecendo a confiança nas conclusões e capacitando os usuários a lidar com desafios na tomada de decisão. As informações foram divididas em duas categorias: local, que se refere a dados específicos de cada critério, e global, que abrange a ponderação dos critérios.

Além disso, as informações foram classificadas como 1) Cardinal, que se refere as escalas específicas validadas pelos avaliadores, 2) Ordinal, relacionada à ordenação dos critérios, e 3) MACBETH, que abrange os julgamentos qualitativos, mas ignora qualquer escala de pontuação ou ponderação compatível com esses julgamentos (31).

Para validar a robustez do modelo foram feitas análises com e sem a informação cardinal e com e sem a informação global MACBETH. Como mostrado na **Figura 21 A**, considerando as informações cardinais (escalas específicas validadas pelos avaliadores), observamos que o onasemnogeno abeparoveque possui uma dominância aditiva sobre o nusinersena e sobre o risdiplam representada pelo sinal (+). Da mesma forma, o risdiplam possui dominância aditiva sobre o nusinersena.

Na **Figura 21 B**, desconsiderando as informações cardinais (escalas específicas validadas pelos avaliadores), observamos que o onasemnogeno abeparoveque possui dominância aditiva apenas sobre o nusinersena.

Na **Figura 21 C**, desconsiderando a informação global MACBETH (considera apenas os julgamentos qualitativos), observamos que o onasemnogeno abeparoveque possui dominância aditiva apenas sobre o nusinersena. Desconsiderar a informação local MACBETH não altera o resultado.

Com base nas análises de robustez demonstradas na **Figura 21**, podemos observar que apenas quando consideramos as informações cardinais, o onasemnogeno abeparoveque mostrou dominância aditiva sobre o risdiplam e o risdiplam mostrou dominância aditiva sobre o nusinersena. As informações cardinais no MACBETH referem-se às escalas numéricas ou de valores utilizadas para quantificar as preferências ou avaliações dos avaliadores em relação aos critérios de decisão. Essas escalas são usadas para atribuir valores quantitativos às opções em análise, permitindo assim uma comparação mais objetiva entre elas.

Além disso, tanto as informações ordinais quanto as do MACBETH foram suficientes para evidenciar a dominância do onasemnogeno abeparoveque sobre o nusinersena em termos de valor e peso. Portanto, mesmo ao ajustar os pesos ou a função de valor em relação ao nusinersena, mantendo os julgamentos realizados, o onasemnogeno abeparoveque ainda permaneceria como a opção preferencial, com uma diferença de pontuação a seu favor.

A robustez do modelo é confirmada ao constatar que, mesmo após alterar um conjunto de restrições relacionados as informações cardinal, ordinal e a informação global do MACBETH, a conclusão persiste de que o onasemnogeno abeparvoveque é a melhor opção terapêutica para esse cenário, conforme os critérios avaliados pelas partes interessadas incluídas no modelo. Essa escolha demonstra dominância aditiva e, portanto, é considerada robusta.

A)

	NUSI	RISD	OA	[tudo sup.]	[tudo inf.]
NUSI	=				▲
RISD	+	=			▲
OA	+	+	=		▲
[tudo sup.]	+	▲	▲	=	▲
[tudo inf.]					=

	Informação local			Informação global		
	ordinal	MACBETH	cardinal	ordinal	MACBETH	cardinal
RespMotora	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ±0%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%
AusenciaVM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ±0%			
SG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ±0%			
EA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ±0%			
RegimeTratam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> ±0%			
Custo total	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			

B)

	NUSI	RISD	OA	[tudo sup.]	[tudo inf.]
NUSI	=	?			▲
RISD	?	=	?		▲
OA	+	?	=		▲
[tudo sup.]	+	▲	▲	=	▲
[tudo inf.]					=

	Informação local			Informação global		
	ordinal	MACBETH	cardinal	ordinal	MACBETH	cardinal
RespMotora	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%
AusenciaVM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
SG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
EA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
RegimeTratam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
Custo total	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

C)

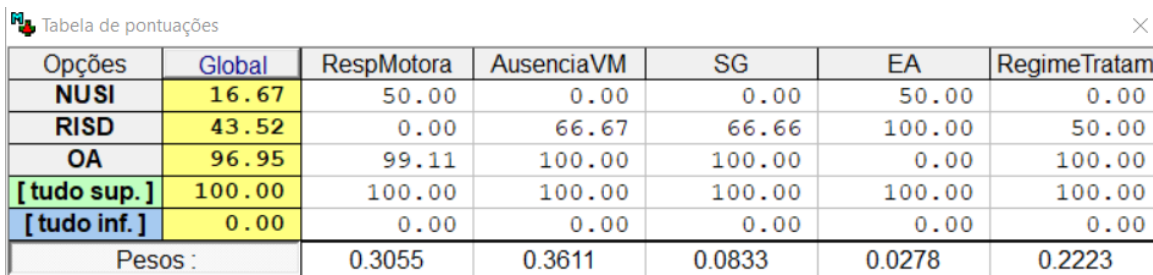
	NUSI	RISD	OA	[tudo sup.]	[tudo inf.]
NUSI	=	?			▲
RISD	?	=	?		▲
OA	+	?	=		▲
[tudo sup.]	+	▲	▲	=	▲
[tudo inf.]					=

	Informação local			Informação global		
	ordinal	MACBETH	cardinal	ordinal	MACBETH	cardinal
RespMotora	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%
AusenciaVM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
SG	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
EA	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
RegimeTratam	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> ±0%			
Custo total	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Figura 21: Análise de Robustez dos critérios avaliados. Fonte: M-MACBETH

5.4.3 Análise exploratória sem considerar o custo total das tecnologias

Embora o custo total seja um fator essencial, realizamos análises sem considerá-lo para verificar se isso impactaria o ranking das tecnologias com base no valor global. Como mostrado na **Figura 22**, a exclusão desse critério apenas modificou a diferença nas pontuações globais das tecnologias, sem alterar o fato de que o Onasemnogeno abeparvoveque permaneceu com a maior pontuação, alcançando 96,95 pontos. Em relação às outras tecnologias, houve uma redução nas pontuações: o Risdiplam obteve 43,52 pontos e o Nusinersena, 16,65 pontos. No entanto, essas mudanças nas pontuações globais não alteraram a recomendação do modelo.



Opções	Global	RespMotora	AusenciaVM	SG	EA	RegimeTratam
NUSI	16.67	50.00	0.00	0.00	50.00	0.00
RISD	43.52	0.00	66.67	66.66	100.00	50.00
OA	96.95	99.11	100.00	100.00	0.00	100.00
[tudo sup.]	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
[tudo inf.]	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Pesos :		0.3055	0.3611	0.0833	0.0278	0.2223

Figura 22: Análise exploratória sem considerar o custo total das tecnologias. Fonte: M-MACBETH

5.4.4 Recomendação final

A última etapa da metodologia MCDA consiste na elaboração da recomendação final com base nos resultados das etapas anteriores. Os resultados da análise de ponderação dos critérios indicaram que os aspectos relacionados à eficácia e desfechos centrados no paciente receberam uma ponderação conjunta superior a 75%. Mais especificamente, o critério ausência de ventilação mecânica permanente, aumento da resposta motora e regime de tratamento, obtiveram uma ponderação de 30,95%, 26,19% e 19,05% respectivamente e foram considerados os mais relevantes pelos profissionais especialistas em ATS, gestores do SUS, médicos especialistas no manejo de pacientes com AME tipo 1 e representantes da associação de pacientes (partes interessadas incluídas no modelo). Enquanto o custo total do tratamento teve uma ponderação menor, abaixo de 15%.

6 DISCUSSÃO

A sessão de discussão deste trabalho proporciona uma reflexão aprofundada sobre os resultados obtidos por meio da MCDA no contexto da escolha do melhor tratamento para pacientes com AME tipo I diagnosticados até os 6 meses de idade no Brasil. Os resultados obtidos, baseados em seis critérios avaliados - "Aumento da resposta motora", "Ausência de Ventilação Mecânica permanente", "Sobrevida global", "Eventos graves", " Regime de tratamento" e "Custo total do tratamento" foram fundamentais para informar a tomada de decisão clínica e nessa área crucial da saúde. Os critérios utilizados na análise foram validados pelas partes interessadas, incluindo especialistas em ATS, gestores do SUS, médicos especialistas em AME tipo 1 e representantes de associações de pacientes. Esse processo de validação assegurou que os critérios refletissem adequadamente as necessidades e perspectivas dos envolvidos na tomada de decisão, garantindo assim a relevância do modelo de análise.

É importante destacar que durante a conferência de decisão foram discutidos e validados, conforme o método propõe, inúmeros pontos importantes relacionados aos dados imputados para análise e forma de avaliação. Inicialmente, incluímos os dados dos pacientes não tratados como uma referência inferior, mas durante a conferência de decisão entendeu-se que a inclusão destes dados na tabela de julgamento poderia ser um confundidor e que poderia atrapalhar o julgamento uma vez que a diferença entre os dados dos pacientes sem tratamento e a tecnologia menos eficaz geralmente era maior do que a diferença entre a terapia menos eficaz e mais eficaz. Portanto, na análise deste trabalho só incluímos pacientes com tratamento ativo referente as três tecnologias avaliadas, e isto pode ser uma limitação.

No processo de avaliação, o critério via de administração precisou ser reestruturado uma vez que o seu julgamento é dependente da posologia, o que infringe o princípio de julgamento independente dos critérios, dessa forma realizou-se a combinação destes elementos (via e posologia) resultando no critério regime de tratamento. Durante as discussões com os participantes, ficou evidente que era mais justo e adequado considerar a via e a posologia juntas, pois isso refletiria melhor as realidades dos tratamentos.

Assim, decidiu-se alterar o critério para “regime de tratamento”, que abrange tanto a via de administração quanto a posologia em um único critério. Essa mudança permitiu uma avaliação mais holística e justa. Os participantes concordaram que a via intravenosa em dose única deveria ser tratada como a melhor opção (limite superior), enquanto a via intratecal por punção lombar três vezes ao ano seria considerada a pior opção (limite inferior). Essas alterações foram realizadas de forma colaborativa durante o julgamento, destacando a importância da discussão coletiva na melhoria do processo de avaliação.

A dificuldade de avaliação de perfis de eventos adversos distintos entre diferentes medicações emerge como um desafio significativo não só nos estudos farmacoeconômicos, mas também na prática clínica. Embora eventos adversos seja um critério relevante e importante para a tomada de decisão, foi algo bastante desafiador para a avaliação no método MCDA deste trabalho, pois seria necessário julgar perfis de eventos totalmente diferentes relacionados a cada um dos medicamentos (insuficiência renal, meningite, complicações respiratórias, microangiopatia trombótica e insuficiência hepática). Foi decidido de forma consensual que estes eventos adversos deveriam ser considerados como eventos adversos fatais e a frequência destes classificados como “ausentes” para o ridsiplam, “baixo” para nusinersena e “moderado” para onasemnogeno abeparvoveque baseados nos resultados dos estudos clínicos, dados pós comercialização e opinião do médico especialista presente na conferência de decisão. Dessa maneira foi possível comparar os diferentes perfis de eventos adversos diretamente.

Outro aspecto amplamente discutido na conferência de decisão foi relacionado ao horizonte temporal. Baseados no estudo de Fernandes et al., 2024, inicialmente, os dados de custo imputados para julgamento consideravam um horizonte temporal *lifetime*, contudo foi discutido e os participantes da conferência de decisão consideraram mais adequado que este horizonte fosse alterado para 10 anos, pois ainda não temos dados de eficácia a longo prazo e os custos das terapias contínuas poderiam ser desfavorecidas quando comparados ao custo da terapia em dose única, uma vez que quanto maior o horizonte temporal considerado, maior será o custo.

Optamos por não incluir a qualidade de vida como critério separado no modelo devido ao risco de "dupla contagem" com os critérios de benefício clínico,

uma vez que abrangem aspectos que influenciam diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Embora a avaliação da qualidade de vida seja um elemento de fundamental importância, sua inclusão de forma separada poderia comprometer a integridade do modelo. Em vez disso, os critérios foram estruturados para evitar redundâncias e garantir uma avaliação abrangente e holística dos tratamentos para a AME tipo 1.

Além disso, é fundamental ressaltar que a análise de sensibilidade e robustez realizada durante o estudo contribuiu para avaliar a estabilidade e confiabilidade dos resultados obtidos, mesmo diante de diferentes cenários e graus de incerteza. Isso favorece a credibilidade e validade dos resultados apresentados.

Em relação ao valor global que representa o valor numérico gerado para cada alternativa por meio da análise de decisão multicritério, o onasemnogeno abeparvoveque foi a opção que obteve o maior resultado com 83,10 pontos, seguido pelo risdiplam, com 51,59 pontos, e nusinersena, com 28,58 pontos, para o tratamento da AME tipo 1. Ao comparar o Onasemnogeno abeparvoveque com o Risdiplam e o Nusinersena, observamos que o custo por ponto na análise MCDA é significativamente elevado. O Onasemnogeno abeparvoveque, com uma pontuação de 83,10, tem um custo de R\$ 5.761.807,81, resultando em aproximadamente R\$ 69.335,84 por ponto. Em contraste, o Risdiplam, que obteve 51,59 pontos e custa R\$ 2.717.889,11, apresenta um custo de R\$ 52.682,48 por ponto. Já o Nusinersena, com 28,58 pontos e um custo de R\$ 2.926.888,61, apresenta um custo adicional por ponto de cerca de R\$ 102.410,37. Esses cálculos indicam que, apesar da alta pontuação de eficácia, o Onasemnogeno abeparvoveque envolve um custo substancialmente maior por ponto de eficácia.

Apesar dos resultados promissores obtidos por meio da análise de decisão multicritério (MCDA), é crucial reconhecer e destacar as limitações dos dados que podem influenciar a interpretação e aplicação dos resultados. Algumas dessas limitações incluem:

- 1) Limitações de dados clínicos: a disponibilidade e qualidade dos dados clínicos podem variar entre os diferentes tratamentos avaliados. Isso pode introduzir vieses e incertezas na análise, especialmente se houver discrepâncias

na forma como os dados foram coletados e relatados. Um exemplo disso é a ausência de dados de sobrevida global com seguimento maior do que 1 ano;

2) Escassez de estudos comparativos diretos: A falta de estudos clínicos randomizados e controlados que comparem diretamente os diferentes tratamentos para AME tipo I pode limitar a robustez das conclusões. Isso pode resultar em uma dependência maior de dados de estudos observacionais, sujeitos a vários tipos de vieses e com menor certeza da evidência. É importante considerar as limitações das evidências com transparência e cautela ao interpretar e aplicar os resultados da análise deste modelo. Uma abordagem baseada em evidências, que reconheça as incertezas e considere múltiplas fontes de dados, pode ajudar a melhorar a confiabilidade e utilidade das conclusões para a tomada de decisão clínica e política.

3) Disponibilidade orçamentária e sustentabilidade do sistema: Para justificar novos tratamentos para AME tipo I, é fundamental analisar os altos custos diretos dos tratamentos inovadores em relação aos ganhos clínicos, como a melhora na sobrevida e na qualidade de vida, para verificar se esses benefícios compensam os investimentos.

Justificar o investimento em novos tratamentos envolve avaliar se os benefícios clínicos superam os custos e se o sistema de saúde pode absorver esses gastos sem comprometer sua sustentabilidade. A equidade no acesso é fundamental, garantindo que todos os pacientes tenham tratamento igualitário, independentemente da condição socioeconômica. Para decisões bem-informadas, é necessário equilibrar a eficácia dos tratamentos com a viabilidade econômica e a sustentabilidade, utilizando uma abordagem baseada em evidências que considere custos e benefícios a longo prazo.

É fundamental destacar que os resultados obtidos nesta análise de decisão multicritério (MCDA) fornecem uma recomendação baseada nos critérios avaliados e na opinião consensual dos especialistas envolvidos. No entanto, é importante ressaltar que esses resultados não têm impacto direto nas decisões de saúde ou políticas no Brasil, é um trabalho acadêmico com objetivo de testar uma estratégia MCDA em um cenário de doenças ultrarraras no Brasil. Mais especificamente, no auxílio a tomada de decisão para a escolha do melhor tratamento da AME tipo 1 no Brasil em bebês diagnosticados até os 06 meses de idade.

A tomada de decisão em saúde é um processo complexo que envolve múltiplos fatores, incluindo considerações éticas, econômicas, sociais e políticas. Além disso, as decisões sobre a incorporação de novas tecnologias de saúde no sistema de saúde brasileiro são geralmente tomadas com base em uma avaliação abrangente de evidências clínicas, custo-efetividade e considerações contextuais.

Portanto, enquanto os resultados desta análise MCDA podem fornecer informações valiosas para informar discussões e sobre o melhor tratamento para pacientes com AME tipo I no Brasil, é importante reconhecer que as decisões finais serão baseadas em uma avaliação abrangente incluindo todos os fatores relevantes e serão tomadas pelas autoridades competentes em saúde pública.

É importante ressaltar que este trabalho alcançou com sucesso seus objetivos específicos, conforme delineado na proposta de pesquisa. Em primeiro lugar, o estudo testou e aplicou com êxito o método MACBETH de análise de decisão multicritério (MCDA) para a tomada de decisão em doenças ultrarraras, com foco específico na atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Essa realização demonstra a aplicabilidade e a eficácia do método MCDA na avaliação de opções terapêuticas em contextos de saúde complexos e desafiadores, como o de doenças ultrarraras.

Além disso, o trabalho explorou a viabilidade de incluir representantes de pacientes nos processos de avaliação de tecnologias em saúde. A participação dos representantes de pacientes proporcionou uma perspectiva valiosa e significativa durante as discussões e deliberações, garantindo que as vozes e as necessidades dos pacientes fossem consideradas no processo decisório. Essa abordagem destaca a importância da colaboração e da inclusão de múltiplos *stakeholders* no desenvolvimento de políticas e na tomada de decisões em saúde. É importante destacar que nem sempre é possível a inclusão de pacientes, pelo esforço cognitivo que o método exige para a obtenção dos julgamentos. Neste caso, a experiência foi bastante positiva, pois a representante dos pacientes, é mãe de uma criança com AME tipo 1, possui alto nível de escolaridade e é ativamente envolvida em questões de saúde pública, contribuindo significativamente para o processo.

A seleção de critérios genéricos e a definição de pesos, realizados com o modelo MACBETH construído como base de comparação indireta, permite sua

adaptação e utilização para avaliar cenários de doenças ultrarraras. Essa generalização do modelo aumenta sua utilidade e aplicabilidade em diferentes contextos clínicos e, fornecendo uma estrutura metodológica robusta para apoiar a tomada de decisões relacionadas a uma ampla gama de condições de saúde ultrarraras.

A validação dos critérios pelos especialistas e partes interessadas assegurou que a análise fosse relevante e alinhada com as necessidades reais dos pacientes e do sistema de saúde, resultando em uma base sólida para a tomada de decisão clínica.

Em suma, os resultados deste trabalho não apenas fornecem insights importantes sobre a escolha da opção mais adequada para o tratamento para pacientes com AME tipo I no Brasil segundo as perspectivas e julgamentos dos *stakeholders* envolvidos no modelo, mas também contribuem para o avanço do conhecimento e das práticas em avaliação de tecnologias em saúde, particularmente em relação à inclusão de representantes de pacientes e à aplicação do modelo MCDA em doenças ultrarraras.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho evidenciou a aplicabilidade da análise multicritério (MCDA) na avaliação de tratamentos para doenças ultrarraras, como a Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo 1. O modelo desenvolvido, que integra evidências clínicas e preferências dos stakeholders, identificou o tratamento de maior valor global dentro do contexto específico. A participação de um representante da associação de pacientes foi uma conquista importante, permitindo a inclusão direta das perspectivas dos pacientes e superando as abordagens tradicionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).

A análise destacou que aspectos de eficácia foram considerados os mais relevantes, enquanto o custo total teve uma importância inferior a 15%. O Onasemnogeno abeparvoveque apresentou a maior pontuação no MCDA, seguido pelo Risdiplam e Nusinersena, embora seu custo por ponto de eficácia seja significativamente mais alto.

Em resumo, o estudo destaca a importância do método MCDA e a relevância de incluir diversas perspectivas para uma tomada de decisão informada em contextos de doenças ultrarraras.

REFERÊNCIAS

1. Baltussen R. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc.* 2006;(4(14)):1–9.
2. Petramale C. Nova comissão nacional de incorporação de tecnologias de saúde e impacto ao Sistema Único de Saúde. *Rev Saúde Pública.* 2011;(45(5)):1–5.
3. Shcramm J. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2004;(9(4)):897–908.
4. Brasil. C. Constituição da República Federativa do Brasil. Senado Federal. 1988;
5. Lei nº 8080, de 18 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes, e dá outras providências. *Diário Oficial da União.* 1º ed 20 de setembro de 1990;18055-9.
6. Diaby V, Campbell K, Goeree R. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: A bibliometric analysis. *Operations Research for Health Care.* março de 2013;2(1–2):20–4.
7. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
8. Marsh K, Lanitis T, Neasham D, Orfanos P, Caro J. Assessing the Value of Healthcare Interventions Using Multi-Criteria Decision Analysis: A Review of the literature. *PharmacoEconomics.* 2014;3:345-65.
9. Goodwin P, Wright G. *Decision Analysis for Management Judgement.* 5th ed. Wiley; 2014.
10. Muhlbacher A. Expert Perspective on The Treatment of Functional Dyspepsia And Motility Disorders: A Multi-Criteria Decision Analysis Using The Analytic Hierarchy Process (AHP). *Value Health.* 2015;(18(7)):A698.
11. Devlin N, Sussex J. Incorporating multiple criteria in HTA: Methods and processes. Office of Health Economics. 2011;
12. Hansen P, Devlin N. Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) in Healthcare Decision-Making. Em: *Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance* [Internet]. Oxford University Press; 2019 [citado 5 de junho de 2022]. Disponível em: <https://oxfordre.com/economics/view/10.1093/acrefore/9780190625979.001.0001/acrefore-9780190625979-e-98>
13. ICER - Institute for clinical and economical review. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://icer.org/>

14. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>
15. CADTH - Canada's Drug and Health Technology Agency. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
16. Hilgers R, König F, Molenberghs G, Senn S. Design and analysis of clinical trials for small rare disease populations. *J Rare Dis Res Treat*. 2016;(1):53–60.
17. Schuller Y, Hollak C, Biegstraaten M. The quality of economic evaluations of ultra-orphan drugs in Europe – a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;(10:92).
18. Whitehead SJ, Ali S. Health outcomes in economic evaluation: the QALY and utilities. *British Medical Bulletin*. 1º de dezembro de 2010;96(1):5–21.
19. Belton V, Stewart T. *Multiple Criteria Decision Analysis: An Integrated Approach*. Springer Science & Business Media; 2002. 372 p.
20. Bana E Costa CA, De Corte JM, Vansnick JC. MACBETH. *Int J Info Tech Dec Mak*. março de 2012;11(02):359–87.
21. Dodgson J, Spackman M, Pearman A, Phillips L. *Multi-criteria analysis: a manual*. London: Department for Communities and Local Government. 2009;
22. Marsh K, Caro J, Muszbek N. Does the future belong to MCDA? *ISPOR Connect*. 2012;(18(6)):9–11.
23. Marsh K, IJzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, et al. *Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force*. *Value in Health*. março de 2016;19(2):125–37.
24. Husereau D. Priority setting for health technology assessment at CADTH. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010;(26(3)):341–7.
25. Madharan G. *Ranking vaccines: a prioritization framework: phase I: demonstration of concept and a software blueprint*. National Academies Press. 2012;
26. Baltussen R, Marsh K, Thokala P, Diaby V, Castro H, Cleemput I, et al. *Multicriteria Decision Analysis to Support Health Technology Assessment Agencies: Benefits, Limitations, and the Way Forward*. *Value in Health*. novembro de 2019;22(11):1283–8.
27. Lasalvia P, Prieto-Pinto L, Moreno M, Castrillón J, Romano G, Garzón-Orjuela N, et al. International experiences in multicriteria decision analysis (MCDA) for evaluating orphan drugs: a scoping review. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 4 de julho de 2019;19(4):409–20.
28. Abdulla A. *Combining Artificial Intelligence and Multi Criteria Decision Making Approaches for Supplier Selection*. 2022;

29. Diaby V, Goeree R. How to use multi-criteria decision analysis methods for reimbursement decision-making in healthcare: a step-by-step guide. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14(1):81-99.
30. Bana e Costa CA, Ensslin L, Cornêa ÉC, Vansnick JC. Decision Support Systems in action: Integrated application in a multicriteria decision aid process. *European Journal of Operational Research.* março de 1999;113(2):315–35.
31. Costa B, Bana e Costa CA. Manual do usuário M-MACBETH versão 1.1. 2017.
32. Keeney RL. Decision Analysis: An Overview. *Operations Research Society of America.* 1982;30(5):804-36.
33. Bana e Costa CA, Angulo Meza L, Oliveira MD. O MÉTODO MACBETH E APLICAÇÃO NO BRASIL. *Engevista.* 7 de janeiro de 2013;15(1):3.
34. Fasolo B, Bana e Costa CA. Tailoring value elicitation to decision makers' numeracy and fluency: Expressing value judgments in numbers or words. *Omega.* 2014;44: 83-90.
35. Thokala P, Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. *Value Health.* 2012;(15 (8):):1172–81.
36. Angelis A, Kanavos P. Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics.* 2016;34:435-446.
37. CONASS Informa n. 250 – Publicada a Resolução CNS n. 563 que regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras. 2017 [citado 26 de setembro de 2024]; Disponível em: <https://www.conass.org.br/conass-informa-n-250-publicada-resolucao-cns-n-563-que-regulamenta-o-direito-do-participante-de-pesquisa-ao-acesso-pos-estudo-em-protocolos-de-pesquisa-clinica-destinados-aos-pacientes-d/>
38. New Study Examines Use and Cost of Orphan Drugs. 2017; Disponível em: <https://rarediseases.org/new-study-examines-use-and-cost-of-orphan-drugs/>
39. Paulden M, Stafinski T, Menon D, McCabe C. Value-based reimbursement decisions for orphan drugs: a scoping review and decision framework. *PharmacoEconomics.* 2014;(33):255–69.
40. Angelis A, Tordrup D, Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases. a systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy.* 2015;(119):964–79.
41. Gammie T, Lu C, Babar Z. Access to orphan drugs. a comprehensive review of legislations, regulations and policies in 35 countries. *PLoS ONE.*

42. Weinstein N, Martin M, Campbell R. Orphan drugs in the UK, do they meet the nice highly specialised technology threshold? *Value Health*. 2017;
43. Ministério da Saúde. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde. [Internet]. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>
44. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. dezembro de 2020;16(12):706–15.
45. 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*. dezembro de 2017;12(1):124.
46. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7–9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. julho de 2015;25(7):593–602.
47. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscular Disorders*. janeiro de 2018;28(1):24–8.
48. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatric Clinics of North America*. junho de 2015;62(3):743–66.
49. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscular Disorders*. março de 2018;28(3):208–15.
50. 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. *Neuromuscular Disorders*. fevereiro de 2018;28(2):103–15.
51. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *The Journal of Pediatrics*. agosto de 1999;135(2):153–61.
52. Higgs EJ, McClaren BJ, Sahhar MA, Ryan MM, Forbes R. ‘A short time but a lovely little short time’: Bereaved parents’ experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1: Bereaved parents’ experiences of SMA 1. *J Paediatr Child Health*. janeiro de 2016;52(1):40–6.
53. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh WS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular

- Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* dezembro de 2015;15(1):217.
54. Van Alstyne M, Pellizzoni L. Advances in modeling and treating spinal muscular atrophy. *Current Opinion in Neurology.* outubro de 2016;29(5):549–56.
55. Bula de nusinersena aprovada pela ANVISA em 21/03/2022 [Internet]. Disponível em: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINR_AZA\(nusinersena\)_Bula_Profissionalde_saude.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINR_AZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf)
56. Bula de risdiplam aprovada pela ANVISA em 25/02/2022 [Internet]. Disponível em: https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/evrysdi/Evrysdi_Bula_de_Profissionais_da_Saude.pdf
57. Bula de onasemnogeno abeparvoveque aprovada pela ANVISA em 16/12/2021 [Internet]. Disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/wp-content/uploads/2021/10/Bula-ZOLGENSMA-Suspensao-para-injecao-intravenosa-Medico.pdf>
58. BRASIL, Ministerio da Saúde D. Termo de contrato Nusinersena: CONTRATO No 48/2021. Processo no 25000.111060/2020-30.
59. Fernandes B, Rodrigues F, Cardoso Cirilo H, Sousa Borges S, Corrêa Krug B, Fernandes Probst L, et al. Cost-Effectiveness of Onasemnogene Abeparvovec Compared With Nusinersen and Risdiplam in Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1 in Brazil. *VALUE HEALTH REG ISSUES.* 2024;108–17.
60. CONITEC CN de I de T no S. Relatório de Recomendação no 709: Ridiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I.
61. MINISTERIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1 [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2019/relatorio_pcdt_ame.pdf
62. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo I e II [Internet]. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220912_PCDT_AME_CP_57.pdf
63. Bischof M. Matchingadjusted indirect treatment comparison of onasemnogene abeparvovec and nusinersen for the treatment of symptomatic patients with spinal muscular atrophy type 1. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(10):1719–30.
64. Ribero V. How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *J Comp Eff Res.* 2022;11(5):347–70.

65. Carlos A. Bana e Costa, Jean-Marie De Corte e Jean-Claude Vansnick. M-MACBETH [Internet]. 2024. Disponível em: <https://m-macbeth.com/>
66. Finkel RS. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016;(388):3017–26.
67. Finkel RS. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;(377):1723–32.
68. Mercuri E. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;(378):625–35.
69. PECHMANN A. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018;
70. Castro. 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. 2018;
71. McNeil E. Nusinersen improves motor function in infants with and without permanent ventilation: results from the ENDEAR Study in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA). *Annals of neurology*. 2017;
72. Baranello G. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021;(384):915–23.
73. Masson R. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(12):1110–9.
74. Day J. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(4):284–93.
75. Mercuri E. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2021;20(10):832–41.
76. Mendell J. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol*. 2021;78(7):834–41.
77. Strauss K. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. *Nat Med*. 2022;28(7):1390–7.
78. Mendell J. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 377(18):1713–22. 2017;

79. Chand D. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *Journal of Hepatology*. 74(3):560–6. 2021;

80. Chand D. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series. *The Journal of Pediatrics*. 231:265–8. 2021;

GLOSSÁRIO

Alternativas: tecnologias de saúde consideradas na análise de decisão multicritério.

Análise de Decisão Multicritério (MCDA): conjunto de métodos e abordagens com o propósito de auxiliar as tomadas de decisões complexas que exigem a análise simultânea de diversos critérios, explicitando a importância relativa a cada critério sob a perspectiva individual do avaliador ou de um grupo de avaliadores.

Árvore de valor: representação visual da decomposição hierárquica do contexto analisado na decisão multicritério, incluindo foco da decisão, critérios, atributos e opções.

Atributos: características relacionadas a um critério, utilizadas para avaliar o desempenho das opções.

Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): conjunto de métodos com o objetivo de reunir e sintetizar evidências clínicas e econômicas para fornecer informações sobre os benefícios, riscos, custos e impactos da incorporação ou desinvestimento de uma tecnologia no sistema de saúde, visando maximizar os benefícios em saúde em relação aos custos.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec): órgão brasileiro responsável por assessorar o Ministério da Saúde nas decisões relacionadas à incorporação, exclusão ou modificação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como na elaboração ou revisão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Critérios: fatores relevantes para a tomada de decisão, nos quais as alternativas têm seus desempenhos avaliados.

Framework: enquadramento ou estrutura conceitual.

Método de MCDA: abordagem específica para conduzir a análise de decisão multicritério, definindo as etapas do processo.

Modelo de MCDA: estrutura matemática que representa a análise de decisão multicritério e incorpora os julgamentos pessoais do avaliador ou do grupo de avaliadores.

Modelo por Mensuração de Valor: tipo de estrutura matemática para a análise de decisão multicritério

Peso: valor numérico atribuído ao critério e ao atributo, o qual representa a relevância destes na tomada de decisão.

Stakeholders: indivíduo (s) que tem interesse na decisão a ser tomada, por estar envolvido

de forma direta ou indireta pelas suas consequências

Swing-Weighting: técnica para alocação de pesos balanceados

Técnicas de MCDA: métodos utilizados para incorporar o julgamento pessoal na avaliação e ponderação de critérios, assim como para calcular a síntese dos resultados, variando de acordo com o método empregado.

Tecnologias de saúde: intervenções como medicamentos, dispositivos, procedimentos médicos, sistemas organizacionais e educacionais, consideradas na análise.

Trade-off: situação em que há um conflito de escolha, onde o avaliador precisa priorizar um critério ou atributo em detrimento de outro, renunciando a possíveis benefícios associados ao critério ou atributo em conflito.

Valoração: atribuição de valores, geralmente numéricos, às alternativas, representando seus desempenhos em função dos critérios e atributos avaliados.

Valor global: valor numérico gerado para cada alternativa por meio da análise de decisão multicritério, o qual representa o julgamento pessoal do avaliador.

APÊNDICES

APÊNDICE 1.

Descrição da avaliação da qualidade da evidência dos estudos de nusinersena pela metodologia GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da certeza da evidência									
Nº Estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito observado (IC 95%) Tamanho amostral (n)	Certeza da evidência	Importância desfecho
Resposta motora¹; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40 em 13 meses									
1 (N=121)	Ensaio clínico randomizado (ENDEAR)	não grave	não grave	não grave	Grave ⁵	NA	RR: 26.4 (95% IC 3.8 – 183) P=<0.0009 71% vs 3% no grupo nusinersena (N=73) e controle (N=37) respectivamente;	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Sobrevida livre de evento²; avaliado como: necessidade de ventilação mecânica prolongada ou morte em 13 meses									
1 (N=121)	Ensaio clínico randomizado (ENDEAR)	não grave	não grave	não grave	não grave	NA	HR: 0.53 (95% CI, 0.32–0.89) P=0.005 39% vs 68% no grupo nusinersena (N=80) e controle (N=41) respectivamente;	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Sobrevida global³; avaliado como: proporção de mortes por qualquer causa em 13 meses									
1 (N=121)	Ensaio clínico randomizado (ENDEAR)	não grave	não grave	não grave	não grave	NA	HR: 0.37 (95% CI, 0.18–0.77) P=0.004 16% vs 39% no grupo nusinersena (N=80) e controle (N=41) respectivamente;	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Eventos adversos graves⁴ avaliado por 13 meses									
1 (N=121)	Ensaio clínico randomizado (ENDEAR)	não grave	não grave	não grave	não grave	NA	RR 0.80 (IC95% 0.70 a 0.93) P= 0.002 76% vs. 95% no grupo nusinersena (N=80) e controle (N=41) respectivamente;	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Nota: ¹A Escala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) INTEND foi utilizada como desfecho secundário para avaliar a melhora na função motora dos participantes ao longo de 13 meses, sendo uma pontuação igual ou superior a 40 é um critério de eficácia do tratamento. ²A Sobrevida Livre de Eventos foi medida ao longo de 13 meses, considerando o tempo até a ocorrência de eventos como ventilação mecânica prolongada ou morte. ³A Sobrevida Global foi avaliada ao longo de 13 meses, representando o tempo desde o início do estudo até a morte por qualquer causa. ⁴Eventos Adversos Graves foram definidos como eventos indesejáveis que resultaram em hospitalização, prolongamento da internação, invalidez persistente, risco de vida ou morte, e foram monitorados durante os 13 meses do estudo. ⁵Grave devido ao intervalo de confiança amplo.

APÊNDICE 2.

Descrição da avaliação da qualidade da evidência dos estudos de risdiplam pela metodologia GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da certeza da evidência									
Nº Estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito observado (IC 95%) Tamanho amostral (n)	Certeza da evidência	Importância desfecho
Resposta motora¹; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40 em 12 meses e 24 meses									
1 (N=58)	Ensaio clínico não randomizado (FIREFISH Part 1 e 2)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	grave ⁷	NA	57% (IC90%: 45 a 68) em 12 meses e 74% (IC90%: 63 a 83) em 24 meses atingiram o marco motor CHOP INTEND ≥40 N=58	⊕⊕⊕⊖ MUITO BAIXA	IMPORTANTE
Sobrevida livre de evento²; avaliado como ausência da necessidade de ventilação mecânica prolongada ou morte. Seguimento 12 a 24 meses									
1 (N=58)	Ensaio clínico não randomizado (FIREFISH Part 1 e 2)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	não grave	grande magnitude de efeito ⁸	87% (IC90%: 78 a 93) em 12 meses e 84% (IC90%: 81,9 a 95) em 24 meses estavam livres de ventilação mecânica N=58	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida global³; avaliado como: proporção de mortes por qualquer causa. Seguimento 12 a 24 meses									
1 (N=41)	Ensaio clínico não randomizado (FIREFISH Part 2)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	não grave	grande magnitude de efeito ⁸	92% (IC95%: 84 a 96) em 12 meses e 90% (IC90%: 82 a 95) em 24 meses estavam vivos N=41	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos graves⁴. Seguimento: até 2,5 anos									
1 (N=58)	Ensaio clínico não randomizado (FIREFISH Part 1 e 2)	não grave	não grave	não grave	grave ⁷	NA	Sem eventos adversos graves N=58	⊕⊕⊕⊖ MODERAD A	CRÍTICO

Nota: ¹A Escala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) INTEND foi utilizada como desfecho primário para avaliar a melhora na função motora dos participantes ao longo de 12 e 24 meses, sendo uma pontuação igual ou superior a 40 um critério de eficácia do tratamento. ²A Sobrevida Livre de Eventos foi medida ao longo de 12 e 24 meses, considerando o tempo até a ocorrência de eventos como ventilação mecânica prolongada ou morte. ³A Sobrevida Global foi avaliada ao longo de 12 e 24 meses, representando o tempo desde o início do estudo até a morte por qualquer causa. ⁴Eventos Adversos Graves foram definidos como eventos indesejáveis que resultaram em hospitalização, prolongamento da internação, invalidez persistente, risco de vida ou morte, e foram monitorados durante os 24 meses do estudo. ⁵Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão: ⁶Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis no SUS; ⁷Pequeno tamanho amostral e intervalos de confiança amplos. ⁸Grande magnitude de efeito quando comparado à história natural da doença.

APÊNDICE 3.

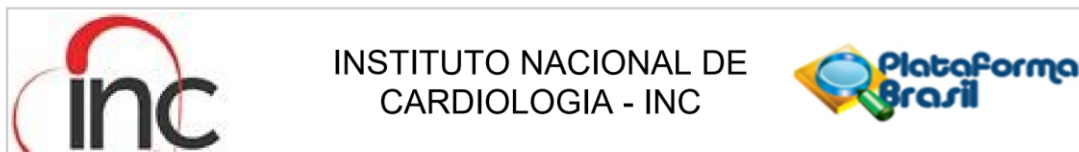
Descrição da avaliação da qualidade da evidência dos estudos de onasemnogeno abeparvoveque (74–76,78) pela metodologia GRADE. Elaboração própria.

Avaliação da certeza da evidência									
Nº Estudos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Efeito observado (IC 95%) Tamanho amostral (n)	Certeza da evidência	Importância desfecho
Resposta motora¹; avaliado com: Escala CHOP INTEND ≥ 40 em 12 meses e 18 meses									
3 (N=67)	Ensaio clínico não randomizado (START, STRIVE-US, STRIVE-EU)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	grave ⁷	grande magnitude de efeito ⁵	82,2% (IC95%: 60,5 a 100;) em 12 e 18 meses com onasemnogeno abeparvoveque N=67	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	IMPORTANTE
Sobrevida livre de evento²; avaliado como ausência da necessidade de ventilação mecânica prolongada ou morte. Seguimento 12 a 18 meses									
3 (N=67)	Ensaio clínico não randomizado (START, STRIVE-US, STRIVE-EU)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	grave ⁷	grande magnitude de efeito ⁵	95,3% (IC95%: 71,8 a 100;) em 12 e 18 meses com onasemnogeno Abeparvoveque estavam sem ventilação permanente N=66	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Sobrevida global³; avaliado com⁰: proporção de mortes por qualquer causa. Seguimento 12 a 18 meses									
3 (N=67)	Ensaio clínico não randomizado (START, STRIVE-US, STRIVE-EU)	grave ⁵	não grave	grave ⁶	grave ⁷	grande magnitude de efeito ⁵	97% (IC95%: 73,4 a 100) em 12 e 24 meses com onasemnogeno Abeparvoveque estavam vivos N=67	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos graves⁴. Seguimento: até 5 anos									
4 (325)	Ensaio clínico não randomizado (START, STRIVE-US, STRIVE-EU e registros pós comercialização(79, 80)	grave ⁵	não grave	não grave	não grave	nenhum	Principais eventos adversos graves relacionados à elevação de enzimas hepáticas (23% a 30,2%), função hepática (11,6%), trombocitopenia (9,3%) e microangiopatia trombótica (2 a cada 1000 tratamentos). Atenção: relato de 1 evento fatal de microangiopatia trombótica e eventos fatais de insuficiência hepática. N=325	⊕⊕⊖⊖ BAIXA	CRÍTICO

Nota: ¹A Escala CHOP INTEND (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) INTEND foi utilizada como desfecho secundário para avaliar a melhora na função motora dos participantes ao longo de 12 e 24 meses, sendo uma pontuação igual ou superior a 40 um critério de eficácia do tratamento. ²A Sobrevida Livre de Eventos foi medida ao longo de 12 e 24 meses, considerando o tempo até a ocorrência de eventos como ventilação mecânica prolongada ou morte. ³A Sobrevida Global foi avaliada ao longo de 12 e 24 meses, representando o tempo desde o início do estudo até a morte por qualquer causa. ⁴Eventos Adversos Graves foram definidos como eventos indesejáveis que resultaram em hospitalização, prolongamento da internação, invalidez persistente, risco de vida ou morte, e foram monitorados durante os 24 meses do estudo. ⁵Ausência de grupos de comparação, randomização ou ajustes para fatores de confusão; ⁶Sem comparação direta com os tratamentos disponíveis e com estudos incluindo majoritariamente pacientes de até 6 meses de idade no início do tratamento, com AME tipo I e duas cópias do gene SMN2; ⁷Pequeno tamanho amostral e relatos pós-mercado de até 500 pacientes expostos; ⁵Grande magnitude de efeito quando comparado à história natural da doença.

ANEXOS

ANEXO 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (MCDA) NA TOMADA DE DECISÃO DE DOENÇAS ULTRA RARAS

Pesquisador: EVILIN NANAME KOMEAE

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 78012024.0.0000.5272

Instituição Proponente:

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.738.538

Apresentação do Projeto:

As decisões mais importantes no setor da saúde envolvem o confronto de múltiplas situações em que há conflito de escolhas e objetivos, geralmente sujeitos a uma restrição de recursos. E há a necessidade de identificar critérios para priorizar novas tecnologias em saúde associados aos benefícios clínicos e adequação de cada tecnologia, eficiência e necessidade do paciente, bem como equidade e outras questões éticas e sociais (1).

Com o intuito de oferecer o melhor tratamento disponível e a melhor alocação dos recursos em saúde, há inúmeras metodologias de avaliações para auxiliar a tomada de decisão. Embora as análises de custo efetividade (avaliação econômica que compara distintas intervenções de saúde, cujos custos são expressos em unidades monetárias e os efeitos, em unidades clínico-epidemiológicas tais como mortalidade, morbidade, hospitalização, eventos adversos, entre outros) e de custo utilidade (avaliação econômica em que os efeitos das tecnologias são medidos em Anos de Vida Ajustados pela Qualidade) sejam amplamente utilizadas por inúmeras agências de avaliação de tecnologia em inúmeros países para a recomendação de novas tecnologias em saúde(2,5), sabemos que estes métodos de avaliação apresentam inúmeras limitações.

Essas abordagens não apresentam potencial de incluir todos os critérios relevantes dentro de

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

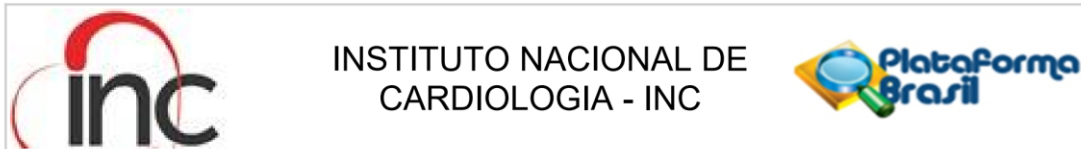
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

um cenário de decisão, além de não os considerar de forma simultânea (2,3). São incapazes de capturar critérios adicionais além dos relacionados ao custo e a efetividade das intervenções, ou seja, outras fontes de valor que apresentem impacto para o paciente, como valor social e equidade, por exemplo. Além disso, o QALY (anos de vida ajustados pela qualidade) (6) que é a medida utilizada nestas análises apresentam dependência de ferramentas genéricas de avaliação de qualidade de vida que podem não refletir as experiências dos pacientes de maneira adequada. O QALY tem o mesmo valor social, ou seja, é imparcial para condições de saúde e características pessoais dos pacientes, incluindo idade, sexo, gravidade da doença, entre outros. E por fim, essas abordagens não apresentam potencial de incluir todos os critérios relevantes dentro de um cenário de decisão, além de não os considerar de forma simultânea (2,3). Para atender essa necessidade diferenciada na resolução de problemas complexos, surge o MCDA (Multiple Criteria Decision Analysis), uma ferramenta que visa estruturar e resolver problemas de decisão, geralmente envolvendo a ponderação explícita de critérios e situações em que há conflito de escolhas entre eles (4).

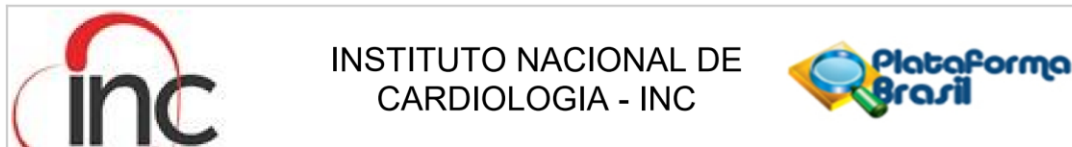
Hipótese:

É esperado que a análise de decisão multicritério proposta neste projeto possa permitir uma recomendação para a melhor abordagem terapêutica de pacientes com AME tipo-1 baseadas nos critérios que representam as preferências e perspectivas de todos os envolvidos (associação de pacientes, médicos especialistas, Especialistas em ATS e Gestores de saúde).

Metodologia Proposta:

- Como fonte de informação científica, será realizada uma análise das bases de dados eletrônicas MEDLINE.
- Uma amostra de profissionais responsáveis pela tomada de decisão será selecionada como participantes, garantindo que várias perspectivas sejam representadas.
- Será elaborada uma lista de critérios com base na revisão da literatura e nas opiniões dos especialistas. Os critérios selecionados serão baseados nos princípios: relevância para a tomada de decisão, facilidade de compreensão e medição, completude, coerência, não redundância, operabilidade, o equilíbrio entre simplicidade e complexidade. A lista final de critérios será submetida à validação pelos decisores.
- Para a Análise da decisão multicritério iremos utilizar a metodologia MACBETH

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

- A conferência de decisão será realizada com profissionais com vasta experiência e diretamente envolvidos na tomada de decisão. Os critérios e as preferências serão compartilhados e debatidos entre os participantes para chegar ao consenso do grupo.
- Para a validação do modelo será realizada uma análise de sensibilidade e de robustez.

Metodologia de Análise de Dados:

A tomada de decisão pelo método MACBETH proposta no projeto inclui reuniões estratégicas que permitem interações entre os participantes para criar uma compreensão mais profunda do problema e avaliação de múltiplas perspectivas. A conferência de decisão será realizada com profissionais com vasta experiência e diretamente envolvidos na tomada de decisão. Os critérios e as preferências serão compartilhados e debatidos entre os participantes para chegar ao consenso do grupo. Eles serão apoiados com a ajuda de um facilitador treinado para garantir a neutralidade das informações e imparcialidade em todo o processo.

Desfecho Primário:

É esperado que a análise de decisão multicritério proposta neste projeto possa permitir uma recomendação para a melhor abordagem terapêutica de pacientes com AME tipo-1 baseadas nos critérios que representam as preferências e perspectivas de todos os envolvidos (associação de pacientes, médicos especialistas, Especialistas em ATS e Gestores de saúde).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise de decisão multicritério (MCDA) para auxiliar a tomada de decisão para a escolha do melhor tratamento da atrofia medular espinhal tipo I (AME tipo 1) no Brasil, uma doença ultrarrara, progressiva e altamente incapacitante.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas (especificar aqui possíveis riscos e desconfortos gerados durante a pesquisa). Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no.466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

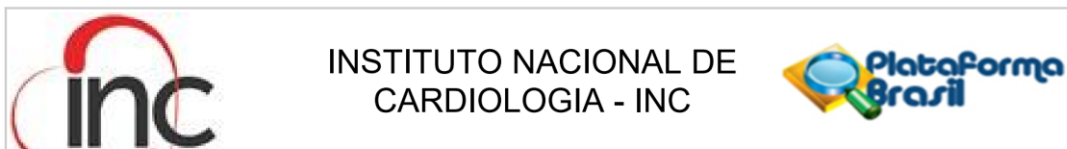
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

Benefícios:

Esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a recomendação de melhores tomadas de decisões no tratamento da atrofia muscular espinha tipo I no Brasil, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar na recomendação da intervenção mais apropriada para o paciente, onde a pesquisadora se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante com temática que poderá gerar contribuições importantes sobre as abordagens terapêuticas de pacientes com AME tipo-1 baseadas nos critérios que representam as preferências e perspectivas de todos os envolvidos (associação de pacientes, médicos especialistas, Especialistas em ATS e Gestores de saúde)

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados:

Informações básicas do projeto, Termo de Anuência Institucional, Termo de Intenção de Participação em Projeto de Pesquisa, Avaliação da Comissão Científica, Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, TCLE do INC e do Projeto, Orçamento, Cronograma e Projeto Detalhado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1 - Informações básicas do projeto e Projeto Detalhado

a - É informado nas Informações básicas do projeto que serão usados 5 participantes porém não consta essa informação no projeto detalhado. Além disso, não existe uma justificativa para a escolha ou cálculo desse tamanho amostral.

RESPOSTA:

Inclusão das informações solicitadas no projeto detalhado (página 19).

¿ Para que várias perspectivas sejam representadas de forma transparente e independente, incluiremos pelo menos um participante de cada uma das seguintes expertises:

¿ Pagadores (Gestor em saúde e ou especialista em ATS (N=3)

¿ Médico / Médico especialista no manejo de pacientes com AME tipo-1 (N=1),

¿ Preferência e perspectivas de pacientes / Representante da associação de pacientes (N=1)

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

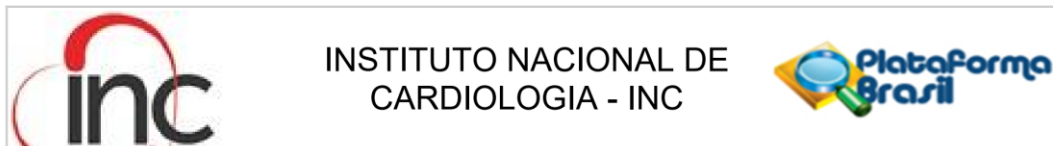
CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

Sendo assim, um total de 5 participantes serão incluídos neste estudo. A justificativa para este tamanho amostral é garantir que pelo menos um participante de cada expertise seja envolvido na conferência de decisão.¿

PENDÊNCIA ATENDIDA

2 - Termo de Intenção de Participação em Projeto de Pesquisa, Termo de Anuência Institucional, Projeto Detalhado e Informações Básicas do Projeto

a - A hipótese está discretamente diferente nos Termo de Intenção de Participação em Projeto de Pesquisa e Termo de Anuência Institucional quando comparados ao Projeto Detalhado e as Informações básicas do projeto. Nos dois primeiros ele aborda a preferência e perspectivas de pacientes, médicos e pagadores e nos dois últimos aborda a preferência e perspectivas de associação de pacientes, médicos especialistas, Especialistas em ATS e Gestores de saúde.

RESPOSTA:

Termos atualizados nas informações básicas do projeto e no projeto detalhado para ficar com os mesmos termos do Termo de Intenção de Participação em Projeto de Pesquisa e Termo de Anuência Institucional (página 19).

¿Para que várias perspectivas sejam representadas de forma transparente e independente, incluiremos pelo menos um participante de cada uma das seguintes expertises:

¿ Pagadores (Gestor em saúde e ou especialista em ATS (N=3)

¿ Médico / Médico especialista no manejo de pacientes com AME tipo-1 (N=1),

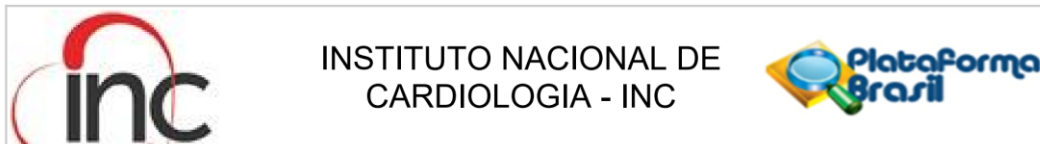
¿ Preferência e perspectivas de pacientes / Representante da associação de pacientes (N=1)

Sendo assim, um total de 5 participantes serão incluídos neste estudo. A justificativa para este tamanho amostral é garantir que pelo menos um participante de cada expertise seja envolvido na conferência de decisão.¿

PENDÊNCIA ATENDIDA

3 - Informações Básicas do Projeto

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar	CEP: 22.240-006
Bairro: Laranjeiras	
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307	E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

- a - Os riscos estão vagos e detalha apenas a não infração de normas ao participar da pesquisa. Além disso, é dito que nenhum procedimento oferece riscos à dignidade do participante.
- b - Não é detalhado nenhum plano para guarda das gravações das reuniões, bem como se elas serão presenciais ou em plataformas de reuniões virtuais. Sendo em plataformas de reuniões virtuais, é importante detalhar os riscos aos participantes e quais medidas de mitigação de riscos serão adotadas para evitar que o conteúdo dessas reuniões seja comprometido.

RESPOSTA:

Incluído nas informações básicas do projeto que as reuniões não serão gravadas e tudo será anonimizado na dissertação e possível publicação.

PENDÊNCIA ATENDIDA

4 - TCLE

- a - O fato da pesquisa já ter utilizado TCLE da Instituição não dispensa a necessidade de um TCLE específico da pesquisa.
- b - No item 4 o participante não é informado sobre o que é MACBETH

RESPOSTA:

Inclusão TCLE no projeto
Inclusão sobre o que é MECBETH no item 4

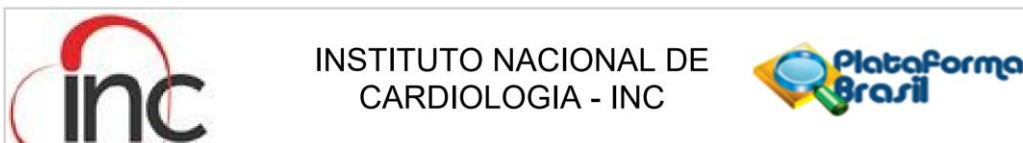
PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2020244.pdf	27/03/2024 11:29:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEmarc24.pdf	27/03/2024 11:28:02	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P	26/03/2024		Aceito

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar
Bairro: Laranjeiras **CEP:** 22.240-006
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3037-2307 **E-mail:** cepinclaranjeiras@gmail.com



Continuação do Parecer: 6.738.538

Básicas do Projeto	OJETO_2020244.pdf	14:09:00		Aceito
Outros	CARTARESPOSTA.pdf	25/03/2024 13:58:45	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoMestradoATSEvilinKomegaeMar 2024.pdf	25/03/2024 13:55:28	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Outros	TemodeAnu.pdf	05/03/2024 14:44:24	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Outros	Termolnten.pdf	05/03/2024 14:43:53	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Outros	CC56.pdf	05/03/2024 14:43:18	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Cronograma	CronogramaPB0324.pdf	05/03/2024 14:01:54	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRostoplataformaBrasilEK.pdf	20/02/2024 16:32:54	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/02/2024 16:31:44	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito
Cronograma	CronogramaPB2024.pdf	20/02/2024 16:18:52	EVILIN NANAME KOMEGAE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 02 de Abril de 2024

Assinado por:
Eduardo Vera Tibiriçá
(Coordenador(a))

Endereço: Rua das Laranjeiras 374 - 5º andar

Bairro: Laranjeiras

CEP: 22.240-006

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3037-2307

E-mail: cepinclaranjeiras@gmail.com

ANEXO 2



ATENÇÃO SENHORES PESQUISADORES: Durante o desenvolvimento do trabalho, o TCLE deverá ser feito em duas vias, sendo que uma via será entregue ao participante da pesquisa após ser assinado pelos interessados e a outra ficará em poder do pesquisador responsável.

MODELO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: “ANÁLISE DE DECISÃO MULTICRITÉRIO (MCDA) NA TOMADA DE DECISÃO DE DOENÇAS ULTRA RARAS.”

Nome do (a) Pesquisador (a): Evilin Naname Komegae

Nome do (a) Orientador (a): Prof. Dra. Marisa da Silva Santos

1. Natureza da pesquisa: o sra (sr.) está sendo convidada (o) a participar desta pesquisa que tem como finalidade fazer uma análise de decisão multicritério (MCDA) para auxiliar a tomada de decisão para a escolha do melhor tratamento da atrofia medular espinal tipo I no Brasil.
2. Participantes da pesquisa: Uma amostra de profissionais responsáveis pela tomada de decisão será selecionada como participantes, garantindo que várias perspectivas sejam representadas.
3. Envolvimento na pesquisa: ao participar deste estudo a sra (sr) permitirá que a pesquisadora grave o áudio de toda a reunião. A sra (sr.) tem liberdade de se recusar a participar e ainda se recusar a continuar participando em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer prejuízo para a sra (sr.). Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.
4. Sobre as entrevistas e procedimentos: A tomada de decisão pelo método MACBETH proposta no projeto inclui reuniões estratégicas que permitem interações entre os participantes para criar uma compreensão mais profunda do problema e avaliação de múltiplas perspectivas. A conferência de decisão será realizada com profissionais com vasta experiência e diretamente envolvidos na tomada de decisão. Os critérios e as preferências serão compartilhados e debatidos entre os participantes para chegar ao consenso do grupo. Eles serão apoiados com a ajuda de um facilitador treinado para garantir a neutralidade das informações e imparcialidade em todo o processo. Para a Análise da decisão multicritério iremos utilizar a metodologia MACBETH, que é uma abordagem humanista e interativa concebida para construir um modelo de valores quantitativos, desenvolvido de uma forma que evita que os facilitadores obriguem os decisores a produzirem representações numéricas diretas de suas preferências. Este método emprega um processo de questionamento interativo não-numérico que compara dois elementos de cada vez, solicitando apenas

uma avaliação qualitativa sobre a sua diferença de atratividade. O método MACBETH permite agregar os diversos critérios de avaliação em um critério único de síntese por meio da atribuição de pesos aos vários critérios, respeitando as opiniões dos decisores. O principal objetivo do método MACBETH é a interação entre os participantes de pesquisa e o analista de decisão. A conferência de decisão será realizada com profissionais com vasta experiência e diretamente envolvidos na tomada de decisão. Os critérios e as preferências serão compartilhados e debatidos entre os participantes para chegar ao consenso do grupo. Para a validação do modelo será realizada uma análise de sensibilidade e de robustez.

5. Riscos e desconforto: a participação nesta pesquisa não infringe as normas legais e éticas (especificar aqui possíveis riscos e desconfortos gerados durante a pesquisa). Os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Nenhum dos procedimentos usados oferece riscos à sua dignidade.

6. Confidencialidade: todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e seu (sua) orientador (a) (e/ou equipe de pesquisa) terão conhecimento de sua identidade e nos comprometemos a mantê-la em sigilo ao publicar os resultados dessa pesquisa. Todo o material resultado da pesquisa será armazenado em local seguro e acessado somente pela pesquisadora e orientadora.

7. Benefícios: ao participar desta pesquisa a sra (sr.) não terá nenhum benefício direto. Entretanto, esperamos que este estudo traga informações importantes sobre a recomendação de melhores tomadas de decisões no tratamento da atrofia muscular espinha tipo I no Brasil, de forma que o conhecimento que será construído a partir desta pesquisa possa auxiliar na recomendação da intervenção mais apropriada para o paciente, onde a pesquisadora se compromete a divulgar os resultados obtidos, respeitando-se o sigilo das informações coletadas, conforme previsto no item anterior.

8. Pagamento: a sra (sr.) não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para participar desta pesquisa. Portanto preencha, por favor, os itens que se seguem: Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Obs: Não assine esse termo se ainda tiver dúvida a respeito.

Consentimento Livre e Esclarecido

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu, de forma livre e esclarecida, manifesto meu consentimento em participar da pesquisa

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Evilin Naname Komegae

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do Orientador

Pesquisador: Evilin Naname Komegae. Telefone: (11) 99371-5088

Orientador: Marisa da Silva Santos. Telefone: (21) 99737-3733

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa: Dr Eduardo Tibiriça

Telefone do Comitê: 21 30372307

E-mail cepinclaranjeiras@gmail.com
