Nota Técnica 348664

Data de conclusão: 16/05/2025 10:40:33

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Flores da Cunha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 348664

CID: G12.1 - Outras atrofias musculares espinais hereditárias

Diagnóstico: Outras atrofias musculares espinais hereditárias.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: RISDIPLAM

Via de administração: VO

Posologia: risdiplam 0,75mg/ml, tomar 6,67ml uma vez ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: RISDIPLAM

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há cura para a condição, as alternativas disponíveis destinam-se ao manejo das complicações decorrentes da AME 5q tipo III; destaca-se a oferta de medidas farmacológicas e de serviços e itens auxiliares à locomoção e mobilidade do paciente.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RISDIPLAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: RISDIPLAM

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: RISDIPLAM

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Risdiplam é um modificador de splicing de SMN2, que se liga ao RNA pré-mensageiro de SMN2, corrigindo assim o déficit de splicing de SMN2, levando a níveis aumentados de proteína SMN de comprimento total e, portanto, funcional (5,6).
Citado em processo, a evidência de eficácia e segurança do risdiplam no tratamento de pacientes com AME 5q tipo III é proveniente de um ensaio clínico, chamado SUNFISH, multicêntrico, realizado em duas etapas: a primeira (n=51) teve como objetivo a análise da segurança e tolerabilidade de diferentes posologias de risdiplam em pacientes com AME tipo II e III, já a parte 2 (n=180) pretende a avaliação da segurança e eficácia da posologia que demonstrar melhores resultados na parte 1 (7,8).
De acordo com a fabricante, a parte 2 foi randomizada, duplo-cega e controlada por placebo. Incluiu 180 pacientes que não apresentavam deambulação, com AME 5q tipo II (71%) ou tipo III (29%). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber risdiplam ou placebo. A randomização foi estratificada por faixa etária (2 a 5 anos, 6 a 11 anos, 12 a 17 anos, 18 a 25 anos). A idade mediana dos pacientes no início do tratamento foi de 9 anos. Dos 180 pacientes incluídos no estudo, 51% eram do sexo feminino e 67% dos pacientes tinham escoliose (32% deles com escoliose grave). As características demográficas gerais na linha de base foram bem equilibradas entre os grupos, com exceção de um desequilíbrio de pacientes com escoliose (63,3% dos pacientes no grupo tratado e 73,3% dos pacientes no grupo placebo). O desfecho primário foi a análise da função motora pela diferença na medida da escala Motor Function Measure (MFM), cuja pontuação média na linha de base foi de 46,1. Como desfechos secundários foram avaliados: proporção de pacientes que apresentaram alteração de 3 ou mais pontos na escala MFM, identificada como mudança mínima para representar diferença clinicamente significativa; e análise da função motora de acordo com a escala Revised Upper Limb Module (RULM), específica para membros superiores, cuja pontuação média ao início foi de 20,1. Após 12 meses a diferença observada na escala MFM foi de 1,36 pontos (IC95% 0,61 a 2,11) no grupo tratamento e de -0,19 (IC95% -1,22 a 0,84) no grupo placebo, sendo a comparação entre o grupo risdiplam ao placebo igual a 1,55 (IC95% 0,30 a 2,81; P=0,016)

. Quando avaliada a diferença observada na escala RULM foi de 1,61 (IC95% 1,0 a 2,22) e 0,02 (-0,83 a 0,87) nos grupos tratado e placebo, representando uma variação de 1,59 (IC95% 0,55 a 2,62; P=0,47) quando comparado o grupo tratamento ao placebo; já a proporção de pacientes que alcançaram a diferença de 3 pontos na escala MFM, temos que 38,3% e 23,7% apresentaram tal diferença, nos grupos tratamento e placebo respectivamente, com razão de chances de 2,35 (IC95% 1,01 a 5,44; P=0,047), resultado limítrofe visto limite inferior estar próximo à nulidade, representada pelo valor 1 (7,8).
Em contribuição da empresa fabricante à CONITEC, durante período de consulta pública do parecer de recomendação do risdiplam para o tratamento da AME 5q tipos II e IIIa, houve sugestão de cálculo do risco relativo, em detrimento à razão de chances, utilizada como medida de associação para apresentação dos resultados da parte 2 do estudo supracitado (4).

Discute-se que a razão de chances pode superestimar o tamanho do efeito. Com isso, aplicando cálculo matemático para o cálculo da razão de riscos a partir da estimativa de razão de chances, tem-se que o risco relativo da proporção de pacientes que alcançaram a diferença de, pelo menos, 3 pontos na escala MFM, considerando os grupos tratamento e placebo foi de 1,78 (IC95% 1,56 a 8,42). A partir deste resultado, observamos que o limite inferior encontra-se mais distante da nulidade, oferecendo maior confiança de que o tratamento seja benéfico; contudo, a maior amplitude entre os limites inferior e superior informa maior incerteza quanto à estimativa ponto, de 1,78.
É digno de nota que a tecnologia em análise foi registrada sob regime de prioridade, conforme as normas da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 205/2017, que estabelece procedimento especial para o registro de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, como é o caso da AME 5q. De acordo com a resolução supracitada é permitido o registro sanitário a partir de resultados interinos (preliminares), enquanto o rito administrativo comum exige a demonstração de eficácia clínica a partir da execução de ensaios clínicos de fase III.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Risdiplam	0,75 MG/ML PO31 SOL OR CT FR VD AMB X 80 ML + 2 SER DOS X 6 ML + 2 SER DOS X 12 ML		R$ 53.304,40	R$ 1.652.436,40

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
O risdiplam é comercializado pela farmacêutica Roche, sob o nome comercial Evrysdi®, disponível na forma farmacêutica de pó para solução oral em frascos com 2 g de pó para reconstituição que, uma vez reconstituídos, formam uma solução de 80 mL com concentração de 0,75 mg/mL de risdiplam. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA no momento de criação desta nota e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo do medicamento para um ano.
A CONITEC, em seu relatório preliminar, destaca que o preço do produto, proposto pela fabricante, para incorporação, foi de R$ 25.370,00, aproximadamente 50% inferior àquele destacado acima, na tabela de custo. Considerando o risdiplam e o preço proposto para a incorporação, versus cuidado de suporte, a agência brasileira mostra resultado de avaliação econômica que estimou o valor de Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) para o risdiplam, em horizonte temporal da vida toda, em R$ 75.938.549,34 por Ano de Vida Ajustado por Qualidade (do inglês QALY). A agência também apresenta análises que consideraram risdiplam associado ao tratamento de suporte versus o fármaco nusinersena (RCEI R$ 53.004.369,16/QALY). Apesar do custo do tratamento com risdiplam ser superior ao custo do

tratamento com nusinersena, este mostrou-se mais custo-efetivo em todas as simulações da análise de sensibilidade. É digno de nota, contudo, que se considerado, como preço do risdiplam, aquele da tabela CMED (PMVG), o valor de RCEI em relação ao nusinersena chega ao seu triplo: R$172.606.460,67/QALY (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: as evidências disponíveis, ainda de baixa qualidade metodológica, apontam para o benefício no desenvolvimento motor, aferido pela escala MFM, com o uso da tecnologia pleiteada, de magnitude incerta. A ausência de estudos que tenham comparado o tratamento pleiteado a outro tratamento ativo (nusinersena, por exemplo) impede qualquer avaliação neste sentido.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RISDIPLAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências quanto ao uso do risdiplam em pacientes com AME 5q tipo III são provenientes de um único ensaio clínico, comparado com placebo e financiado pela fabricante. Ademais, a melhora observada com o uso da tecnologia foi avaliada a partir da aplicação de escalas motoras e não da avaliação concreta dos marcos do desenvolvimento ou melhora da qualidade de vida e, mesmo assim, apresenta-se como benefício de magnitude bastante limitada. Ou seja, faltam estudos de eficácia e segurança, em especial a longo prazo.
Ademais, com base no que se tem em mãos, é imperativo notar que estes benefícios são desproporcionais ao seu custo, calculado em cerca de 1,5 milhões de reais ao ano.
Em suma, trata-se de uma tecnologia com evidência inconclusiva de benefício discreto, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, levando à conclusão desfavorável ao deferimento para o caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book (English Edition). Edição: 7. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Elsevier; 25 de outubro de 2015. 2348 p.

2. Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Nordli DR, Firth HV, Martin RM, Dashe JF, editors [Internet] Waltham, MA: UpToDate. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e

Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf

4. Ministério da Saúde. Coordenação de monitoramento e avaliação de tecnologias em saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE. Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoiieiii.pdf

5. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. Drugs. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.

6. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf

7. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, Buchbjerg J, Yeung WY, Kletzl H, Gerber M, Czech C, Cleary Y, Gorni K, Khwaja O. SUNFISH part 1: safety, tolerability, PK/ PD, and exploratory efficacy data in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). European journal of neurology, 2019, 26, 224? | added to CENTRAL: 30 September 2019 | 2019 Issue 09 https://doi.org/10.1111/ene.14018

8. Mercuri E., Barisic N., Boespflug-Tanguy O., Deconinck N., Kostera-Pruszczyk A., Masson R., Mazzone E., Nascimento R., Osorio A., Saito K., et al. SUNFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). European journal of neurology, 2020, 27, 869? | added to CENTRAL: 30 September 2020 | 2020 Issue 09

9. Evrysdi® Risdiplam. Bula do profissional. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351116416202041/?substancia=30519

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS.

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme consta em laudo de médico do sistema público de saúde, a parte autora, com 19 anos de idade, possui diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q do tipo III e, em função disso, realiza acompanhamento com neurologista do Hospital São Lucas, em Porto Alegre. Apresentou os primeiros sintomas aos 14 anos de idade, com piora progressiva. Atualmente, tem perda de força na região proximal dos membros (cintura pélvica) e relata dificuldade para locomover-se. Laudo de eletromiografia realizada em 2022 evidencia quadro de comprometimento neuromotor crônico, sinalizando que houve perda na função neuromuscular no passado, porém sem sinais de perda atual. Nesse contexto, pleiteia acesso ao medicamento risdiplam.
A AME 5q é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva, causada por uma mutação no gene SMN1, localizado no cromossomo 5q (1,2). Esse gene codifica a proteína de sobrevivência do neurônio motor (do inglês, survival motor neuron – SMN) e, quando mutado,

produz uma proteína SMN mais curta, comprometendo a função destes neurônios, resultando em e perda progressiva da função motora, que se caracteriza pela fraqueza e atrofia progressiva dos músculos dos membros inferiores, superiores, e axiais, como os respiratórios, podendo levar à morte (3,4). A AME 5q apresenta prevalência de 12 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos, conforme verificado em estudos realizados fora do Brasil (4).

A AME 5q é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características. Como acomete a parte autora, a AME 5q tipo III representa, aproximadamente, 30% de todos os casos de AME e manifesta-se entre os 18 meses e a idade adulta - ou seja, acomete indivíduos já capazes de andar de forma autônoma (1,2,3). As principais manifestações clínicas são perda de força em membros, especialmente na porção proximal dos membros inferiores, levando inicialmente a quedas e a dificuldade para subir escadas. Com o passar do tempo, pode ocorrer perda da capacidade de ficar em pé. A maioria dos pacientes não desenvolve fraqueza muscular respiratória debilitante de forma que a AME tipo III está associada a uma expectativa de vida normal. Atualmente, os tratamentos medicamentosos disponíveis são limitados: internacionalmente, há apenas três medicamentos com registro de comercialização indicados em bula para a doença, o nusinersena, o onasemnogeno abeparvoveque e o ridisplam.