Nota Técnica 353037

Data de conclusão: 24/05/2025 14:39:43

Paciente

Idade: 45 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 353037

CID: G12.8 - Outras atrofias musculares espinais e síndromes musculares correlatas

Diagnóstico: Outras atrofias musculares espinais e síndromes musculares correlatas

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 x 80ml - 3 frascos/mês (uso contínuo). Tomar 5mg (6,6ml) uma vez ao dia.

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.

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. Foi aprovado para o tratamento de AME em pacientes com dois meses de idade ou mais pelo FDA, órgão sanitário americano, em agosto de 2020, e pela ANVISA, em outubro do mesmo ano (5,6).

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 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 (9).

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. De acordo com a resolução supracitada, é concedida anuência de ensaios clínicos, tornando possível o registro sanitário a partir de resultados interinos (preliminares).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Risdiplam	0,75 MG/ML PO36 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$ 1.918.958,40

* 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 em setembro de 2024, e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o custo de um ano de uso do medicamento.

Em 2021, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), instituto do Sistema Nacional de Saúde Inglês, emitiu um parecer não recomendando o risdiplam para AME tipo I, II e III devido ao alto valor da razão de custo-efetividade incremental e as incertezas dos benefícios a longo prazo do medicamento. Em 2023, um novo relatório passou a recomendar o risdiplam como opção de tratamento para a AME 5q em pessoas de todas as idades, com diagnóstico clínico de atrofia muscular espinhal dos tipos 1, 2 ou 3, ou com AME pré-sintomática e 1 a 4 cópias do gene SMN2, desde que sejam seguidas as condições de um acordo de acesso gerenciado com o laboratório produtor. Embora as evidências clínicas indiquem que o risdiplam melhora a função motora nos tipos 1 a 3 e possa prolongar a vida de pacientes com AME tipo 1, ainda faltam comparações diretas com os cuidados habituais e dados de longo prazo. Devido ao seu alto custo-efetividade, o medicamento não é recomendado para uso rotineiro no NHS (10).

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) recomenda o reembolso do medicamento risdiplam para o tratamento da AME, desde que alguns critérios sejam atendidos: comprovação genética de deleção homozigótica do gene 5q ou heterozigose composta; pacientes sintomáticos com idade entre 2 e 7 meses (inclusive), peso corporal acima do terceiro percentil, e documentação genética comprovando 3 cópias do gene SMN2. Além disso, o paciente não deve estar em ventilação mecânica permanente. Para pacientes entre 7 meses e 25 anos que não andam, é necessária a comprovação genética de 2 cópias do gene SMN2 (11). A definição de critérios para o reembolso do risdiplam deve-se ao seu custo excessivamente alto, tornando necessária a criação de diretrizes pelo Comitê Canadense de Especialistas em Medicamentos do CADTH para identificar os pacientes com AME com maior probabilidade de se beneficiar do tratamento, de acordo com as evidências disponíveis (11).
A avaliação do Zorginstituut Nederland, agência autonôma do governo holandês, concluiu que o preço do medicamento é muito alto para ser reembolsado pelo pacote básico de seguro. Essa decisão foi baseada na incerteza sobre a relação custo-efetividade do risdiplam, especialmente em relação aos efeitos a longo prazo, utilidades e estimativas de custos. O custo anual por paciente foi estimado em 256.853 euros. Além disso, a análise de custo-efetividade não pôde considerar os tratamentos Zolgensma e Spinraza devido à falta de dados comparativos e à imprevisibilidade das dinâmicas de tratamento futuras. Foi calculado que o custo por por Ano de Vida Ajustado por Qualidade (do inglês QALY) é de 362.300 euros para AME Tipo 1 e 416.471 euros para AME Tipos 2 e 3, enquanto o valor de referência do Zorginstituut é de 80.000 euros por QALY para ser considerado custo-efetivo. Com isso, o preço do risdiplam precisaria ser reduzido em 94% para AME Tipo 1 e 78% para AME Tipos 2 e 3 (12).
. 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 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 com 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, financiado pela fabricante. Os resultados demonstram benefício no uso da tecnologia, avaliado a partir dos resultados obtidos pela aplicação de escalas motoras, embora de magnitude bastante limitada. Ou seja, faltam estudos de eficácia e segurança que justifiquem os benefícios, em especial a longo prazo. Não há qualquer evidência de mudança da história natural ou do prognóstico relacionadas a esta tecnologia.
Além das limitações de evidências e benefícios, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade muito desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença grave e incurável que afeta profundamente a qualidade de vida e a autonomia da pessoa. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à recomendação de não incorporação da CONITEC, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:
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.
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
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
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
Dhillon S. Risdiplam: First Approval. Drugs. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.
Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf

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
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
Evrysdi® Risdiplam. Bula do profissional. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351116416202041/?substancia=30519
National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy [Internet]. London: NICE; 2021 [cited 2024 Sep 13]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta755
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health(CADTH). Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: Recommendation. [Internet]. Ottawa, ON: CADTH; 2021 [cited 2024 Sept 13]. Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661%20Evrysdi%20Recommendation%20Final.pdf
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Advies Zorginstituut: vergoed nieuw medicijn risdiplam bij spierziekte SMA alleen onder voorwaarden - Nieuwsbericht - Zorginstituut Nederland [Internet]. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; 2022 [cited 2024 Set 16]. Available from: https://www.zorginstituutnederland.nl/actueel/nieuws/2022/07/19/advies-zo
rgins
tituut-
vergoed-nieuw-medicijn-risdiplam-bij-spierziekte-sma-alleen-onder-voorwaardenar-risdiplam

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O demandante tem diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo III (Cid-10: G12.8) com exame genético confirmatório. No presente, apresenta tetraparesia leve, com perda parcial das funções motoras nos quatro membros e do tronco, com dificuldades para tarefas de vida diária. Pleitea risdiplam com o objetivo de modificar a história natural da doença de base.
A Atrofia Muscular Espinhal (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 é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características. A AME 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.