

Nota Técnica 90548

Data de conclusão: 17/08/2022 16:18:51

Paciente

Idade: 33 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Parobé/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 90548

CID: G12.1 - Outras atrofia musculares espinais hereditárias

Diagnóstico: Outras atrofia 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. Usar o equivalente a 5 mg (6,5 ml) diariamente, por tempo indeterminado, ou até progressão da doença.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: nusinersena

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RISDIPLAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 48.303,97

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: -

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 II 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 (9,10).

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 II 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).

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 maio de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco era de R\$ 48.303,97. A posologia prescrita é de 5 mg, ou 6,5 mL por dia. Assim, um frasco de risdiplam contempla 12 dias de tratamento, sendo necessários 31 frascos para um ano de tratamento, representando um custo de R\$ 1.497.423,07.

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.

No que se refere à Análise de Impacto Orçamentário (AIO) realizada pela CONITEC, tem-se que, considerando o valor proposto pelo fabricante, e o cenário clínico da AME 5q Tipo II, o impacto em cinco anos seria de R\$ 3.830.485,38, um valor elevado que deve ser ponderado pela efetividade do tratamento. Por este motivo, em seu relatório preliminar, a CONITEC concluiu por não favorável à incorporação do risdiplam na rede pública de saúde. Ocorre que, enquanto o relatório preliminar estava em consulta pública, a empresa fabricante, detentora do registro no Brasil, a partir de concessão de isenção do ICMS pela CONFAZ, propôs novo preço para o produto, desta vez de R\$ 21.370,00, desconto de 16% em relação ao preço anterior. Como novo preço proposto, tem-se que a RCEI do risdiplam versus tratamento de suporte passa a ser de R\$ 63.956.681,25/QALY (16% menor), enquanto o nusinersena versus tratamento de suporte apresenta RCEI de R\$ 96.352.206,05/QALY. Já quando considerado risdiplam e tratamento de suporte versus nusinersena, o RCEI fica em R\$ 27.561.202,79/QALY (49% menor) (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 aquele disponível na rede (nusinersena) impede qualquer avaliação neste sentido.

Conclusão

Tecnologia: RISDIPLAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências quanto ao uso do risdiplam em pacientes com AME 5q tipo II 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, em especial a longo prazo.

Ademais, apesar da agência brasileira ter sido favorável à incorporação da tecnologia pleiteada ao sistema público de saúde, esta o fez considerando o desconto oferecido pela empresa fabricante, de mais de 50% sobre o valor CMED. Em um cenário onde esta incorporação ainda não está efetivada, o que quer dizer que o tratamento ainda não está disponível para uso pelos pacientes, é imperativo notar que os benefícios observados no ensaio clínico descrito são desproporcionais ao custo calculado considerando o preço máximo de venda ao governo, estimado em aproximadamente 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: \[https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1\)](#)
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 15 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Diário Oficial da União, 22 de outubro de 2019.
4. Ministério da Saúde. Coordenação de monitoramento e avaliação de tecnologias em saúde – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE. Relatório de Recomendação nº 710 - Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular

5. espinhal (AME) tipo II e III. Brasília - DF. Fevereiro de 2022. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_710_risdiplam_AMEtipoIIeIII.pdf
6. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.
7. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf
8. 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- I added to CENTRAL: 30 September 2019 | 2019 Issue 09 <https://doi.org/10.1111/ene.14018>
9. Mercuri E., Barisic N., Boespflug-Tanguy O., Deconinck N., Kostera-Pruszyk 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- I added to CENTRAL: 30 September 2020 | 2020 Issue 09
10. Oskou M, Day J, Deconinck N, Mazzone E, Nascimento A, Saito K. SUNFISH Part 2: 24-month Efficacy and Safety of Risdiplam in Patients with Type 2 or Non-ambulant Type 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) (2240). *Am Acad Neurol*. 2021.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora, hoje com 31 anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de atrofia muscular espinhal 5q Tipo II, confirmado por investigação genética aos 12 anos de idade (deleção do gene SMN1). Apresentou os primeiros sintomas aos 11 meses de idade, destacando-se dificuldade no aprendizado de marcha, além de fraqueza muscular espinhal proximal em cintura pélvica, que evoluiu para cintura escapular. Desde os 7 anos de idade encontra-se em uso de cadeira de rodas. Atualmente apresenta incapacidade motora progressiva, com força simétrica de grau II em flexão de quadril, extensão de pernas, pés e elevação de braços; e de grau III em flexão de antebraços, pernas e flexão e extensão de cabeça. Também é citado em laudo médico presença de disfagia enquanto complicador para a alimentação. Frente ao caso foi prescrito uso de risdiplam, tecnologia pleiteada em processo, com o objetivo de conter a progressão da doença, em especial, do comprometimento dos marcos motores e das funções de deglutição e respiração.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva, cuja incidência é estimada entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos. É causada por deleções no gene SMN1, localizado no cromossomo 5q. Esse gene codifica a proteína SMN, importante no processamento de transcritos de outros genes, com grande expressão nos neurônios motores.

Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. A proteína SMN é encontrada em todo o corpo e é crítica para a manutenção de neurônios motores saudáveis, que transmitem sinais de movimento do sistema nervoso central para os músculos. Em crianças e adultos com AME, sua depleção tem, como consequência, a perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas (1).

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 II representa, aproximadamente, 20% de todos os casos de AME e manifesta-se entre os 3 e 15 meses de idade, afetando membros inferiores com maior severidade do que membros superiores. A habilidade de sentar-se sem apoio é geralmente perdida na adolescência. A sobrevida é estimada em 25 anos (2). O tratamento envolve fisioterapia respiratória e motora, acompanhamento nutricional e ventilatório. Conforme a doença progride, pode ser necessário suporte ventilatório e gastrostomia. Mais recentemente, foram desenvolvidas terapias com potencial de modificação da doença, como o nusinersena e o risdiplam (1,2,3).