



# RELATÓRIO PARA SOCIEDADE

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

RISDIPLAM PARA O TRATAMENTO  
DE ATROFIA MUSCULAR  
ESPINHAL (AME) TIPO II E III



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.

## **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde - DGITIS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde - CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias - CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## **Elaboração do relatório**

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

## **Elaboração do texto**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

## **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

Patrícia Mandetta Gandara

Tatiane Araújo Costa

## **Layout e diagramação**

Leo Galvão

## **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



Este documento é uma versão resumida do relatório técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec e foi elaborado numa linguagem simples, de fácil compreensão, para estimular a participação da sociedade no processo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que antecede a incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos utilizados no SUS.

As recomendações da Comissão são submetidas à consulta pública pelo prazo de 20 dias. Após analisar as contribuições recebidas na consulta pública, a Conitec emite a recomendação final, que pode ser a favor ou contra a incorporação, exclusão ou alteração da tecnologia analisada.

A recomendação final é, então, encaminhada ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde - SCTIE/MS, que decide sobre quais tecnologias em saúde serão disponibilizadas no SUS.

Para saber mais sobre a Conitec, acesse:

[conitec.gov.br](http://conitec.gov.br)



# RISDIPLAM PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME) TIPO I

## O que é a Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo II e III?

A Atrofia Muscular Espinal (AME) é uma doença genética que se caracteriza por prejuízos significativos no funcionamento dos neurônios motores — responsáveis pelos movimentos musculares — na medula espinhal e tronco encefálico. Em sua forma mais comum, a AME é decorrente de mutações do gene SMN1 (do inglês, *survival motor neuron* — SMN), localizado no cromossomo 5 (que gera a forma 5q da AME) e responsável por produzir 100% da proteína de sobrevivência do neurônio motor. Sendo assim, quando a produção dessa proteína está baixa (o que ocorre por causa das alterações do gene SMN1), os neurônios motores são afetados, o que pode levar a uma fraqueza e diminuição progressiva da massa muscular, bem como a uma diminuição importante na expectativa e na qualidade de vida. Seu diagnóstico é feito a partir de testes genéticos moleculares.

A AME é considerada uma doença rara, havendo entre 4 e 10 pessoas acometidas por cada 100.000 nascidos vivos. Os sintomas e manifestações clínicos da AME são muito variáveis e podem incluir: fraqueza nas pernas e nos braços, dificuldades para se movimentar (por exem-



plo, para sentar, engatinhar ou andar), contrações musculares ou tremores, problemas em ossos e articulações, dificuldades respiratórias e para engolir.

Nesse sentido, a AME possui vários tipos, de acordo com as mutações genéticas e os sintomas observados, a idade da manifestação inicial da doença e o curso de avanço da doença. Essa classificação vai dos tipos I (forma grave, que corresponde a cerca de 58% dos casos e surge ainda na primeira infância) ao IV (forma leve, que aparece no começo da idade adulta). A AME tipo I apresenta os sintomas mais graves e pode levar à morte ainda nos primeiros anos de vida se a ventilação invasiva (suporte respiratório para situações de insuficiência respiratória aguda) não for adotada. Já os tipos II e III aparecem tardiamente na infância e estão associados à sobrevivência na idade adulta e ao potencial de manter uma vida com qualidade.

Mais especificamente no caso dos tipos II e III, o desenvolvimento motor se apresenta de forma bastante distinta. O tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, por exemplo, os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente. Já a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, é subdividida nos tipos 3a e 3b. O tipo 3a se inicia antes de 3 anos de idade e gera algum prejuízo da função motora, sendo possível andar com auxílio

até os 20 anos, já o tipo 3b se manifesta após os 3 anos de idade e não implica prejuízo da função motora, sendo possível para o paciente caminhar sem maiores prejuízos nessa atividade ao longo de sua vida.

## **Como os pacientes de AME tipo II e III são tratados no SUS?**

O tratamento da AME procura principalmente aumentar a presença da proteína SMN regular no organismo. O atual Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da AME, que ainda se restringe ao tipo I, recomenda o uso do medicamento nusinersena. Seu uso é realizado no SUS a partir do período do diagnóstico e mantido pelo tempo em que se mostrar benéfico para o paciente.

No entanto, em junho de 2021, por meio da Portaria SC-TIE/MS nº 26/2021, tornou-se pública a decisão de incorporar o medicamento nusinersena para tratamento da AME 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico específico do Ministério da Saúde. A mesma Portaria também tornou pública a decisão de não incorporar o nusinersena para tratamento da AME 5q tipo III no âmbito do SUS. Sendo assim, o PCDT da AME está em fase de atualização, de modo que passe a incluir as novas recomendações de tratamento da AME tipo II.

Além do tratamento farmacológico, o PCDT em questão destaca a necessidade de cuidados de suporte e tra-



tamentos médicos especializados, com fins a aumentar a expectativa e qualidade de vida dos pacientes, tais como suporte nutricional, cuidados respiratórios e ortopédicos (fisioterapia contínua e terapia ocupacional).

## **Medicamento analisado: risdiplam**

O risdiplam é um medicamento de administração oral que promove o aumento da produção da proteína SMN, de forma semelhante ao nusinersena. A análise das evidências científicas considerou principalmente os achados de um único estudo, que foi dividido em duas partes: a Parte 1 abordou a segurança e como o medicamento atua e é absorvido no organismo. Na Parte 2 (ainda em andamento), procurou-se compreender a eficácia (isto é, os efeitos benéficos do medicamento em um contexto controlado) e a segurança da dose de risdiplam estabelecida na Parte 1. O trabalho se amparou nos resultados obtidos a partir da escala MFM-32, que avalia de forma quantitativa a função motora de pessoas com alguma doença neuromuscular.

No que diz respeito aos achados da Parte 1, viu-se que, ao final de 12 meses, 56% dos pacientes atingiram um aumento de pelo menos três pontos na pontuação total MFM-32. Passados 24 meses, 54% dos participantes obtiveram essa mudança mínima. Vale lembrar que, no curso natural da AME, esse aumento na pontuação MFM-32 seria observado apenas em 27% (12 meses) e 17% (24 meses

de tratamento). Em relação aos níveis da proteína SMN, o tratamento com risdiplam levou a um aumento médio de duas vezes dos seus níveis no sangue após quatro semanas de uso, o qual se manteve por 12 meses ou mais.

Quanto à Parte 2, viu-se que, ao final de 12 meses de tratamento, 38,3% dos pacientes tratados com risdiplam tiveram um acréscimo de três ou mais pontos na MFM-32, enquanto no grupo placebo (que recebe uma intervenção terapêutica simulada), o percentual foi 23,7%. Dentro do mesmo período, 69,6% dos pacientes tratados com risdiplam tiveram um aumento superior a zero ou mantiveram a pontuação total de MFM-32, ao passo que no grupo placebo, esse quantitativo foi de 54,2%. Após 24 meses, 32% dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram um adicional de três ou mais pontos na MFM-32 e 58% obtiveram pelo menos alguma mudança (aumento maior que 0 ou manutenção da pontuação) na pontuação total de MFM-32. Vale destacar que o esperado no curso natural dessa condição de saúde seria não haver qualquer ganho e até uma tendência de perda de pontos ao longo do tempo.

Não foi observado nenhum efeito adverso que levasse à interrupção do tratamento com risdiplam. Além disso, o risdiplam possui a vantagem de ser administrado por via oral, enquanto o nusinersena é aplicado por meio de injeções na medula espinhal. Ainda assim, por se tratar de um medicamento novo e ainda pouco utilizado, é importante



monitorar e avaliar o seu uso, no caso de ser incorporado ao SUS.

Contudo, é preciso levar em conta que esses resultados apresentam certo grau de imprecisão, na medida em que foram extraídos de um único estudo e que nenhum estudo comparou diretamente o risdiplam com o nusinersena.

Sobre os aspectos econômicos, percebeu-se que o tratamento com risdiplam teria um custo aproximado de R\$ 75.938.549,34 por ano de vida com qualidade. Ainda assim, o tratamento com ele mostrou-se mais econômico do que com o nusinersena. Porém, esse valor considera a aplicação de isenção fiscal no valor do medicamento. Quando os impostos são incluídos, o risdiplam alcança o valor de R\$172.606.460,67 por ano de vida com qualidade e deixa de se mostrar mais vantajoso do que o tratamento atualmente disponível no SUS.

Foi avaliado ainda o impacto orçamentário dessa incorporação ao longo de cinco anos. Essa análise foi realizada separadamente para os subtipos II e III. Na análise do tipo III foram considerados pacientes com AME do subtipo IIIa, que seria o mais grave e teria maior demanda de cuidado dentro do grupo de pacientes com AME tipo III. O impacto orçamentário total em cinco anos para os dois tipos de AME somados foi de R\$509.090.285,15. Quando se agrega o valor dos impostos, essa cifra chega a R\$ 926.688.841,65 ao final de cinco anos.

## Perspectiva do paciente

Foi aberta chamada pública para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente para discussão deste tema durante o período de 23/06/2021 a 07/07/2021. Oito pessoas se inscreveram e os representantes titular e suplente foram definidos a partir de indicação consensual por parte do grupo de inscritos.

No relato, a representante traz que tem 17 anos e foi diagnosticada com AME quando tinha 1 ano e 8 meses. Ela lembra que a AME é uma doença progressiva e que, portanto, implica perdas lentas, mas constantes. No caso da participante, ela diz não mais conseguir realizar uma série de atividades das quais ela era capaz quando era mais nova e que eram importantes para a sua maior independência e autonomia, como conseguir levantar os braços no nível dos ombros.

Ela recorda que, na sua infância, não havia qualquer possibilidade de tratamento para AME, além dos cuidados multidisciplinares (fisioterapia, terapia ocupacional etc.). Ela reafirma a importância dessas terapias e diz fazer uso delas até os dias de hoje, sendo essenciais para o seu desenvolvimento, bem como para evitar o surgimento de complicações. No entanto, a representante lembra que muitas pessoas sequer têm acesso a esses cuidados, e muito menos às terapias medicamentosas de alto custo. De todo modo, mesmo tendo acesso às terapias multidisciplina-



res desde criança, ela desenvolveu contraturas (escoliose e encurtamentos), já que são manifestações decorrentes do próprio curso da AME e, segundo ela, é muito raro que uma pessoa com AME não as apresente. Além disso, a participante passou por diversos episódios de pneumonia e internações, como também precisou passar por uma extensa cirurgia de correção de escoliose e chegou a fazer uso de BIPAP (aparelho que mantém o fluxo de ar nas vias aéreas superiores, simulando a respiração natural e é utilizado para o tratamento de apneia do sono e outras doenças que gerem dificuldades respiratórias) para dormir.

Quando começaram os estudos do primeiro medicamento para AME, ela e seus familiares tiveram a esperança de, pelo menos, interromper a progressão da doença. Quando o medicamento foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tentaram obter acesso e, diante da indisponibilidade no SUS ou em planos de saúde, recorreram à via judicial. Com isso, houve uma espera de três anos para que pudesse iniciar o tratamento medicamentoso com o nursinesena.

Obter o acesso ao tratamento com o nursinesena foi, para ela, uma importante conquista. Porém, com a necessidade da realização da cirurgia para escoliose, as aplicações eram complicadas e dolorosas. Dessa maneira, ela considera que aquele não era o medicamento adequado para o seu caso. Com o registro do risdiplam na Anvisa,

ela e sua família tiveram mais uma esperança de conseguir melhorias no tratamento. Novamente, a obtenção do medicamento foi garantida por meios judiciais, de maneira que a participante iniciou o tratamento com o risdiplam há seis meses.

Ela retorna à questão das dificuldades cotidianas ligadas à AME. Como exemplos, a representante traz a dificuldade de se vestir, ir ao banheiro, mover-se de um lugar para outro etc. Tais dificuldades impactam negativamente na sua qualidade de vida. Contudo, ao iniciar o tratamento com risdiplam, em poucos dias a paciente já diz ter sentido melhoras em diversas atividades do seu dia a dia, tais como: levantar objetos mais pesados, retirar um casaco de moletom sozinha, pentear os cabelos, aumento do controle da cabeça e do tronco, pegar uma travessa de comida sobre a mesa, abrir a porta do micro-ondas, entre outros. Todas essas ações, por mais triviais que pareçam ser, foram muito importantes para o aumento de sua qualidade de vida e autonomia. Com isso, ela se sente mais forte, segura e percebe que seu corpo está respondendo à medicação.

Ademais, ela pontua que seus exames mais recentes demonstraram melhoras na atividade respiratória e diminuição da quantidade de episódios de apneia noturna (interrupções da respiração durante o sono). As fisioterapeutas que acompanham seu tratamento também perceberam



melhoras no condicionamento, as quais ela mesma percebe quando, por exemplo, conseguiu passar mais tempo na esteira sem aumento do esforço. Mais especificamente sobre o risdiplam, a representante destaca que, por se tratar de um medicamento oral, é mais fácil de ser manipulado e administrado. No seu caso, ela é capaz de ingeri-lo sozinha. Além disso, diz não ter tido qualquer efeito adverso e apenas benefícios com o uso do medicamento em avaliação.

Para ela, levantar os braços seria hoje a melhor coisa que poderia lhe acontecer, mas para outras pessoas mover um dedo já seria muito, ao possibilitar mover um recurso de comunicação ou uma cadeira de rodas motorizada. Sendo assim, ela finaliza lembrando que parar o curso de uma doença como a AME já significa muito para esses pacientes e reforça a importância de garantir o acesso ao tratamento a todas as pessoas com AME.

Após a fala, a participante foi questionada sobre a diferença entre o tratamento por via oral (como é o caso do risdiplam) e o tratamento com nursinesena, já que ela usou as duas alternativas medicamentosas. Ela recorda que no início do ano obteve o tratamento com nursinesena, porém, como precisou ser submetida a uma cirurgia para correção de escoliose quatro anos antes, a aplicação do nursinesena era mais complicada, dada a dificuldade de encontrar um local apropriado para tal. Exatamente por

esse motivo, optou-se por utilizar o risdiplam. Como dito anteriormente, ela consegue ingeri-lo sozinha, precisando apenas de ajuda para pegar o medicamento na geladeira, pois ele precisa ser refrigerado. Afora isso, ela consegue de forma autônoma abrir o frasco, colocá-lo na seringa e tomá-lo. Ela, então, reforça como essa possibilidade é importante para a independência dos pacientes.

O Plenário encaminhou o tema com parecer desfavorável para consulta pública e considerou que as contribuições podem trazer informações sobre os benefícios advindos do uso da tecnologia em avaliação, bem como da alternativa atualmente disponível no SUS, na qualidade de vida dos pacientes e no curso natural da doença.

O vídeo da 102ª Reunião pode ser acessado [aqui](#).

## Recomendação inicial

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação no SUS do risdiplam para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II e III. Esse tema foi discutido durante a 102ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 6 e 7 de outubro de 2021. Na ocasião, o Plenário considerou que, apesar das evidências científicas analisadas serem de boa qualidade, há uma grande incerteza quanto à extensão e precisão do efeito nos resultados considerados mais relevantes. Além disso, o impacto orçamentário mostrou um alto valor ao final de



cinco anos, o que também teve peso significativo para a recomendação.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 88, durante 20 dias, no período de 04/11/2021 a 23/11/2021, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões e com contribuições técnico-científicas, acesse [aqui](#).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível em [aqui](#).