

Nota Técnica 100417

Data de conclusão: 13/10/2022 17:12:19

Paciente

Idade: 9 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Cachoeirinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 100417

CID: G12.0 - Atrofia muscular espinal infantil tipo I [Werdnig-Hoffman]

Diagnóstico: Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)

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 6,5 ml ao dia, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

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: terapia de suporte e 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: -

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 [\(4,5\)](#).

A evidência acerca da segurança e eficácia do Risdiplam entre pacientes com AME tipo I são originadas do estudo FIREFISH [\(5,6\)](#). Este estudo incluiu indivíduos com 1-7 meses com AME tipo I sintomática e confirmada e excluiu pacientes que receberam terapias alvo envolvendo o gene SMN2 ou terapia gênica. Em sua primeira parte, estudo de fase I, foram administradas diferentes doses da medicação (dose inicial 0,00106 mg/Kg até 0,25 mg/Kg uma vez ao dia, sendo que 4 pacientes receberam doses iniciais baixas e 17 pacientes receberam doses iniciais elevadas) e a equipe de pesquisa monitorou parâmetros farmacocinéticos e eventos adversos. Nesta fase 202 eventos adversos foram reportados e de 21 lactentes faleceram durante o período de observação. Foi observado 1 evento adverso grau 4 (neutropenia no contexto de infecção respiratória), outro paciente apresentou eczema [\(6\)](#).

Subsequentemente, deu-se início à segunda parte do estudo, com objetivo de avaliar a eficácia do medicamento Risdiplam. Foram arrolados 41 pacientes adicionais na fase 2 do estudo [\(7\)](#), os critérios de seleção de pacientes eram os mesmos da fase 1, porém foram acrescentados os critérios de exclusão uso de traqueostomia ou uso de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva. O desfecho primário do estudo foi a capacidade de sentar-se sem apoio por 5 segundos. Os desfechos secundários chave do estudo eram “atingir escore CHOP-INTEND maior do que 40”, “aumento em 4 pontos no escore CHOP-INTEND durante seguimento do estudo”, “resposta em marco de desenvolvimento conforme escala HINE-2” e “sobrevida livre de evento”. A sobrevida livre de evento foi considerada como estar vivo sem uso de ventilação mecânica permanente (uso de traqueostomia ou ventilação mecânica > 16 horas por dia de maneira contínua por mais de 3 semanas ou intubação orotraqueal contínua por mais de 3 semanas, após correção de provocadores do evento). Para se obter dados comparativos, foram selecionados 40 pacientes de coortes históricas que não receberam tratamento para AME tipo I. Doze pacientes (29% IC95% 16-46%) apresentaram o desfecho primário de maneira a superar o índice estipulado de 5% da coorte histórica ($p < 0,001$). Após 12 meses de seguimento, 56% (IC95% 40-72%) dos pacientes apresentaram escore CHOP-INTEND > 40, 90% (IC95% 77-97%) apresentaram incremento de pelo menos 4 pontos no escore CHOP-INTEND e 78% (IC95% 62-89%) apresentaram resposta em marcos do desenvolvimento. Os desfechos observados na coorte histórica foram inferiores, sendo 17% para CHOP-INTEND > 40, 17% apresentaram aumento em 4 pontos na escala CHOP-INTEND e 12% apresentaram resposta em marcos do desenvolvimento. A sobrevida livre de eventos em 12 meses foi 85% (IC95% 70-93%) neste estudo versus 42% ($p < 0,001$) na coorte histórica.

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. Após consulta à tabela CMED em setembro de 2022, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de 1 ano de tratamento.

No parecer da CONITEC para a condição, foi apresentada análise de custo-efetividade para a tecnologia apreciada. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) entre o risdiplam e o

tratamento de suporte exclusivo após a exclusão do nusinersena foi de R\$5.094.220,37/QALY; a economia relacionada ao uso de risdiplam em detrimento ao uso de nusinersena foi estimada em R\$262.395.692,94 a R\$586.760.270,89 ao final de 5 anos (3).

O NICE britânico recomendou pela não incorporação do Risdiplam no tratamento da AME tipo I, já o australiano PBS recomendou sua incorporação mediante preenchimento de alguns requisitos específicos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: atingir marcos de desenvolvimento motor, aumento da função motora e aumento da sobrevida livre de eventos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Recomendada

Conclusão

Tecnologia: RISDIPLAM

Conclusão Justificada: Favorável

Conclusão: As evidências disponíveis apontam para melhora da função motora e da sobrevida em pacientes com AME tipo I com o uso de risdiplam. A medicação possui comodidade posológica e menor custo em comparação à alternativa disponível, nusinersena. Por fim, a CONITEC elaborou parecer favorável à incorporação da medicação para a condição em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. [portal portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf) [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf
2. Spinal muscular atrophy - UpToDate [Internet]. [citado 2 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=SMA%20type%201&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1
3. CONITEC. Relatório de recomendação: Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal tipo I. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_709_risdiplam_ametipoi.pdf
4. [Dhillon S. Risdiplam: First Approval. Drugs. novembro de 2020;80\(17\):1853–8.](#)
5. Risdiplam: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/risdiplam-drug-information?search=riski&source=panel_search_result&selectedTitle=1~2&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
6. [Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 11 de março de 2021;384\(10\):915–23.](#)
7. [Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bęldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. N Engl J Med. 29 de julho de 2021;385\(5\):427–35.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente portadora de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I, conforme laudo médico e exame anexado (Evento 1, OUT9). A paciente apresenta sintomas desde os dois meses de idade e atualmente é traqueostomizada. Pleiteia uso de risdiplam para tratamento da condição.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva, cuja incidência estimada é de 1 caso para 6.000-11.000 nascidos vivos, e prevalência estimada em 12 casos para cada 100.000 pessoas [\(1\)](#). 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 [\(2\)](#).

A AME é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características [\(2\)](#). A AME tipo I, também conhecida pelo epônimo Doença de Werding-Hoffmann, se apresenta usualmente antes dos 6 meses de idade, entretanto estes pacientes não apresentam alterações no período neonatal. A paralisia de nervos bulbares determina choro fraco, capacidade de sucção e deglutição prejudicados, fasciculação da língua, acúmulo de secreção em boca e faringe além de um risco aumentado de aspiração. Estes indivíduos não apresentarão ao longo da vida a habilidade de sentar-se sem apoio é geralmente perdida na adolescência. A sobrevida é estimada em 2 anos, embora alguns pacientes sobrevivam por períodos maiores. 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.