

Nota Técnica 59484

Data de conclusão: 28/12/2021 17:50:14

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Rio Grande/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 Porto Alegre

Tecnologia 59484

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 com declaração de resultado de exame genético

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 6,5ml após o almoço.

Uso contínuo? Sim

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: Não. Embora esteja disponível, no sistema público, a tecnologia nusinersena para o tratamento da AME 5q Tipo I, este está restrito àqueles que, além do diagnóstico, não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente, característica apresentada pelo caso em tela (3).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: RISDIPLAM

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 43.864,51

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 (4,5).

A evidência de eficácia e segurança do risdiplam no tratamento de pacientes com AME 5q tipo I é proveniente de um ensaio clínico, chamado FIREFISH, multicêntrico, realizado em duas etapas: a primeira (n=21) teve como objetivo a análise da segurança e tolerabilidade de diferentes posologias de risdiplam em pacientes com AME tipo I, já a parte 2 (n=40) pretende a avaliação da segurança e eficácia da posologia que demonstrar os melhores resultados na parte 1 (6,7).

Até o momento, o que se dispõe, em termos de resultados do estudo FIREFISH, são aqueles referentes à parte 1 (6). Além de resumo apresentado em congresso e relatos da fabricante do produto (responsável pela condução de ambas as partes) acerca dos resultados da parte 2 (4,5,7,8). Os resultados definitivos desta segunda parte ainda encontram-se em avaliação, de acordo com a informação disponível na plataforma Clinicaltrials.gov, ferramenta do governo americano onde estão registrados os ensaios clínicos realizados naquele território, e seus respectivos resultados.

De acordo com a fabricante, a parte 2 incluiu 41 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q Tipo I com mediana de idade de 5,3 meses, variando entre 2,2 e 6,9 meses e com tempo mediano entre o início dos sintomas e a primeira dose de risdiplam de 3,4 meses (variando entre 1 e 6 meses), que não mantinham necessidade de ventilação mecânica permanente. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com a capacidade de sentar sem apoio por ao menos 5 segundos após 12 meses de tratamento. Ao final dos 12 meses, 93% (38) dos pacientes mantiveram-se vivos, porém apenas 85,4% estava livre de traqueostomia ou necessidade de ventilação invasiva por 16 horas diárias ou mais. Ainda, 29% (12) alcançaram a capacidade de sentar sem apoio por, ao menos, 5 segundos. Ao comparar estes resultados com aqueles de coortes de história natural de pacientes com o mesmo diagnóstico porém não tratados, observou-se diferença estatística entre os grupos ($P < 0,001$), sugerindo benefício no uso do risdiplam. Não foi declarado com qual coorte de pacientes não tratados os dados foram comparados, porém a fabricante relata que apenas 25% destas crianças sobrevivem sem ventilação permanente além dos 14 meses de idade e que estes nunca seriam capazes de se sentar sem apoio (8).

Cabe destacar que, dada a característica neurodegenerativa, o comprometimento motor já instalado é irreversível e, portanto, o que se espera enquanto benefício seria a desaceleração do seu comprometimento (piora), e não necessariamente melhora nos parâmetros avaliados como os marcos motores e respiratórios. Ainda, 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).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Embora existam resultados preliminares sugerindo redução na taxa de progressão da condição, ainda não estão claros quais são os benefícios do uso do risdiplam, ou qual a sua duração.

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

Conclusão

Tecnologia: RISDIPLAM

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências quanto ao uso do risdiplam em pacientes com AME 5q tipo I são provenientes de um único estudo não controlado que, apesar de ter resultados interinos divulgados pela fabricante, ainda carece de publicação com respaldo científico. Os resultados preliminares demonstram benefício no uso da tecnologia, avaliado a partir dos resultados observados e comparados àqueles de coortes de pacientes com AME 5q Tipo I não tratados. Ou seja, faltam estudos de eficácia controlada 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 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, Dashe JF, editors. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2019.](#)
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias de Saúde. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q - Relatório nº 449. Abril de 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Nusinersena_AME5q.pdf
4. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.

5. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213535s000lbl.pdf
6. Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, Masson R, Mercuri E, Rose K, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Seabrook T, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2021 Mar 11;384(10):915-923. doi: 10.1056/NEJMoa2009965. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33626251.
7. Giovanni Baranello, Laurent Servais, Riccardo Masson, Maria Mazurkiewicz-Beldzińska, Kristy Rose, Dmitry Vlodavets, Hui Xiong, Edmar Zanoteli, Muna El-Khairi, Sabine Fuerst-Recktenwald, Marianne Gerber, Ksenija Gorni, Heidemarie Kletzl, Renata Scalco, Basil T. Darras. European Respiratory Journal Sep 2020, 56 (suppl 64) 1172; DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.1172
8. 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-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A autora, hoje com 8 anos de idade, foi diagnosticada com atrofia muscular espinhal (AME) tipo I aos três meses de idade, confirmada por análise genética que mostrou ausência de cópias tanto do éxon 7 quanto do éxon 8 do SMN1. Encontra-se traqueostomizada, em ventilação mecânica permanente, alimenta-se exclusivamente por gastrostomia e já perdeu praticamente todos os seus movimentos, mantendo a mímica facial e movimentando apenas levemente os dedos das mãos. Por indicação de geneticista, pleiteia acesso ao medicamento risdiplam com expectativa de redução do uso do suporte ventilatório e dos episódios de pneumonia, além da melhora da mímica facial.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva com incidência que varia entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos. Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. A AME tipo I manifesta-se entre o nascimento e o sexto mês de vida. O paciente atinge como função motora máxima sentar-se com suporte e o óbito ocorre ao redor dos dois anos de vida. Existem ainda uma forma de AME pré-natal, de maior gravidade, e outras 3 formas, com apresentações mais tardias e com melhor prognóstico. A AME tipo I tem herança autossômica recessiva e 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.

O tratamento da AME tipo I 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, o onasemnogene abeparvovec e, mais

recentemente, o risdiplam [\(1,2\)](#).