Nota Técnica 60071

Data de conclusão: 10/01/2022 19:21:27

Paciente

Idade: 11 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/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 60071

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 pó para solução oral 0,75 mg/mL X 80 mL 3 frascos/mês. Adicionar 79 mL de água purificada ou água estéril no frasco, insira o adaptador de pressão na abertura do frasco, coloque a tampa de volta no frasco. Verifique se o frasco está completamente fechado e agite bem por 15 segundos. Aguarde 10 minutos. Tomar 6,6 ml 1 vez ao dia

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: 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: 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 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 (6,7). Até o momento, o que se dispõe, em termos de resultados do estudo SUNFISH, são resumos publicados em congressos e relatos da fabricante do produto, responsável pela condução dos mesmos. Os resultados definitivos 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 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), menor do que o limite de 3 que representa a diferença clinicamente significativa. Quando avaliada a proporção de pacientes que alcançaram a diferença de 3 pontos nesta escala, 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. Por fim, 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 (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 pelas escalas motoras. 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: Ainda não estão claros quais são os benefícios do uso do risdiplam.

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 III são provenientes de um único ensaio clínico 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 obtidos pela aplicação de escalas motoras, embora de magnitude limitada e relevância clínica discutível. Ou seja, faltam estudos de eficácia 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, Firth HV, Martin RM, Dashe JF, editors [Internet] Waltham, MA: UpToDate; 15 de outubro de 2020 [citado em março de 2021]. 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

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. 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. 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- l added to CENTRAL: 30 September 2019 l 2019 Issue 09 https://doi.org/10.1111/ene.14018

7. 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- l added to CENTRAL: 30 September 2020 l 2020 Issue 09

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 parte autora apresenta laudo médico atestando diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo clínico III, confirmado por investigação genética (deleção dos exons 7 e 8 do gene SM1 em homozigose com 3 cópias do gene SMN2). De acordo com o médico assistente, a parte autora encontra-se em atendimento fisioterapêutico domiciliar, realizado por familiares e, em consulta médica, apresentou fraqueza importante em membros superiores e inferiores. Frente ao quadro e mediante consentimento da família, foi prescrito tratamento com o medicamento risdiplam, tecnologia pleiteada em processo.
A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva 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. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. Sua incidência é estimada entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos (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 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.