

# Nota Técnica 73261

Data de conclusão: 22/04/2022 16:58:40

## Paciente

---

**Idade:** 6 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Vacaria/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** Juízo Substituto da 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

## Tecnologia 73261

---

**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):** relatório médico, pesquisa de mutações do gene SMN1 por PCR-RFLP

## 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, uso oral de 3,7 mL (2,725mg) uma vez ao dia, todos os dias.

**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 (já em uso pela parte autora).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** RISDIPLAM

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 43.560,26

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** RISDIPLAM

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## 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 (3,4).

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 (5).

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 (6), 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.

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

## **Conclusão**

---

**Tecnologia:** RISDIPLAM

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** Apesar da magnitude do efeito apresenta em estudo clínico e recomendação preliminar favorável a incorporação em reunião ordinária da CONITEC, algumas considerações devem ser observadas. O estudo FIREFISH incluiu pacientes com até 7 meses de vida sem uso de ventilação mecânica e excluiu pacientes em uso de terapias medicamentosas ou gênicas para o tratamento da AME, a parte autora, por outro lado, está em uso de nusinersena desde os 21 meses de vida. Adicionalmente, existe incerteza genuína acerca da eficácia comparativa entre nusinersena e risdiplam, a primeira medicação já incorporada ao SUS. A razão de custo efetividade incremental da intervenção avaliada é muitíssimo elevada para o limiar de disponibilidade a pagar da sociedade usual (R\$ 100.000,00 ou 3 vezes o PIB per capta).

**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/portalia_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/portalia\\_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/portalia_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](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. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. novembro de 2020;80(17):1853–8.
4. 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](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)
5. 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.
6. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska 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.
7. 20211119 Relatorio risdiplam AME tipo I CP97.pdf [Internet]. [citado 2 de fevereiro de 2022]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211119\\_Relatorio\\_risdiplam\\_AME\\_tipo\\_I\\_CP97.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20211119_Relatorio_risdiplam_AME_tipo_I_CP97.pdf)

**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 diagnóstico de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I conforme relatório médico (vide Evento 1, LAUDO 10, Página 1) corroborada por exame genético adequado (vide Evento 1, EXMMED9, página 1). Está em acompanhamento desde os 8 meses de idade, e como tratamento atual recebe fisioterapia motora e respiratória, que inclui realização de ventilação não invasiva (VNI) à noite, além do Nusinersena de aplicação intratecal desde os 21 meses de idade. Pleiteia a troca do tratamento farmacológico atual pelo medicamento Risdiplam, sendo apresentado como motivo percepção de piora ventilatória pela equipe multidisciplinar (fisioterapeuta) e eventos adversos relacionados à aplicação do Nusinersena ('síndrome de punção lombar' caracterizada por cefaléia e vômitos). 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 Werdnig-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 sobrevivência 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.