

## **NOTA TÉCNICA Nº 2334/2022- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Assis
- 1.3. Processo nº 5000152-54.2022.4.03.6116
- 1.4. Data da Solicitação: 30/09/2022
- 1.5. Data da Resposta: 04/10/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/10/1983 – 38 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Paraguaçu Paulista/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal Progressiva – AME tipo 3 - CID10 G12.1.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento - **Risdiplam (Evrysdi) – 0,75mg/ml**
- 4.2. Princípio Ativo: RISDIPLAM
- 4.3. Registro na ANVISA: 1010006700015
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: O medicamento risdiplam foi incorporado no SUS para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I e II. Os critérios para dispensação do medicamento serão definidos na atualização do PCDT da AME tipo I e tipo II. O prazo máximo para efetivar a oferta do medicamento no SUS é de 180 dias.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Custo da tecnologia:
  - 4.7.1. Denominação genérica: RISDIPLAM
  - 4.7.2. Laboratório: PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
  - 4.7.3. Marca comercial: EVRYSDI
  - 4.7.3. Apresentação: 0,75 MG/ML PO SOL OR CT FR VD AMB X 80 ML + 2 SER DOS X 6 ML + 2 SER DOS X 12 ML
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 62.423,17
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 85.492,87

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência Setembro/2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: os membros da Conitec, em sua 105ª Reunião Ordinária, no dia 10 de fevereiro de 2022, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal do tipo I.

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa grave, autossômica recessiva, decorrente de um defeito no gene do neurônio motor SMN. Esse gene é duplicado em seres humanos (existe o SMN1 e o SMN2), tal que o SMN1 é o responsável pela produção funcional da proteína SMN, a qual é fundamental ao desenvolvimento e sobrevivência do neurônio motor. Na AME tipo 1 há uma deleção do SMN 1 com expressão variada do SMN2. Não foi anexado exame genético da paciente que permita essa análise no caso dela.

Crianças com AME tipo 1 apresentam: paralisia flácida simétrica e grave com incapacidade de sustentação do tronco e cabeça; dificuldade para chorar e sugar; fasciculações da língua; dificuldade para respirar progressiva; deformidade progressiva da caixa torácica e dos membros devido à paralisia da musculatura. Essas crianças requisitam suporte nutricional com sondas e gastrostomia, além de suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica e aspiração de líquidos e resíduos presentes na faringe. Algumas crianças apresentam uma sobrevida mais longa, mas muitas falecem por volta dos dois anos de idade por complicações respiratórias.

O medicamento risdiplam é uma droga de via oral recentemente desenvolvida e comercializada pela farmacêutica Roche e que está em fase de testes clínicos. Ela permite que o gene SMN2 aumente a produção de proteínas SMN funcionais ao organismo. Espera-se que com isso o medicamento consiga melhorar a funcionalidade de crianças afetadas pela AME tipo 1.

A base ClinicalTrials.gov é uma plataforma online para credenciamento de pesquisas clínicas, sendo utilizada por pesquisadores de todo o mundo. A pesquisa pelo termo “risdiplam” nessa plataforma encontrou 13 resultados: 5 pesquisas estavam identificadas como “completed” e 2 dessas tinham resultados disponíveis; 3 pesquisas estavam identificadas como “recruiting”; 4 pesquisas estavam identificadas como “active, not recruiting” e 1 dessas tinha resultados disponíveis; por fim, uma estava classificada como “approved for marketing”.

Dentre as 3 pesquisas com resultados disponíveis, uma avaliou a interação do medicamento com outra droga (NCT03988907); a segunda avaliou características farmacológicas do medicamento e efeitos hepáticos em pessoas saudáveis (NCT03920865); e a terceira avaliou características do medicamento em pacientes com AME tipo 1 (NCT02913482).

A pesquisa registrada pelo código NCT02913482 é denominada “Investigate safety, tolerability, PK, PD and efficacy of risdiplam (RO7034067) in infants with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH)” e gerou uma publicação em março de 2021 no New England Journal of Medicine.

A publicação é a primeira parte de um estudo clínico de fases 2 e 3. Eles avaliaram características de segurança, farmacocinética, farmacodinâmica e a dose ideal do risdiplam em crianças de 1 a 7 meses de idade com diagnóstico de AME tipo 1.

Vinte e uma crianças foram recrutadas. Quatro receberam uma dose baixa de 0,08 mg/Kg.dia e dezessete receberam uma dose alta de 0,2 mg/Kg.dia. Eles identificaram que a dose maior provocou maiores alterações no valor da proteína SMN no sangue e que 7 crianças que receberam essa dose conseguiam sentar-se sem suporte por pelo menos 5 segundos após 12 meses (comparado com zero criança do grupo que recebeu a dose menor. Com isso, a dose maior foi selecionada para a segunda parte do estudo. Os eventos adversos graves descritos no estudo incluíram: pneumonia, infecções respiratórias e insuficiência respiratória, sendo que 4 crianças morreram durante o período de acompanhamento do estudo.

A segunda parte dessa publicação teve o anúncio de encontrar resultados positivos, mas que ainda não foram publicados em revistas científicas com revisão de pares.

O medicamento teve registro na “Food and Drug Administration” nos EUA e continuará tendo seus resultados analisados pela companhia. No Brasil, recentemente, a ANVISA aprovou seu registro.

A bula do medicamento cita os resultados encontrados nos estudos FIREFISH (primeira e segunda parte) e SUNFISH.

O estudo FIREFISH foi citado acima. O estudo SUNFISH está registrado no ClinicalTrials.gov com o registro NCT02908685 e é denominado “A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Participants (SUNFISH)”. O seu status na plataforma é “active, not recruiting”. Não existem links ali para publicações que tenham sido realizadas em revistas científicas revisadas por pares.

Não foi possível encontrar nenhum outro ensaio clínico publicado dos estudos FIREFISH ou SUNFISH que permita análise de desfechos clínicos de pacientes. Apesar dos dados citados em bulas, conclui-se que esses resultados ainda aguardam análises definitivas e a publicação em revistas revisadas por pares.

A CONITEC emitiu um parecer recomendando a incorporação do medicamento risdiplam ao SUS no tratamento de pacientes com AME tipo 1, além de também discutir o medicamento para pacientes com AME tipo 2 ou tipo 3. O risdiplam ainda não foi incorporado ao PCDT de pacientes com atrofia muscular espinhal. Ainda não há uma atualização disponível no PCDT relativo a isso, mas pode-se considerar que a próxima versão do documento trará essa possibilidade. Considerando a ausência de ensaios clínicos publicados a respeito da eficácia da droga risdiplam não é possível estabelecer o real benefício do seu uso.

As evidências analisadas pela CONITEC para elaboração dos pareceres levaram em consideração publicações também incluídas para emissão deste parecer. Ao observar a

raridade da doença, realizar análises de custo-efetividade robustas e apreciar que o nusinersena é um medicamento de aplicação intratecal (enquanto o risdiplam é administrado por via oral), considerou-se uma conclusão favorável à inclusão do risdiplam ao SUS para pacientes com AME tipo 1. O parecer foi negativo à sua incorporação para pacientes com AME tipo 3.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Não existem dados indicando benefício do tratamento em pacientes com AME tipo 3, os quais possuem curso clínico mais favorável.

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Os documentos anexados trazem o diagnóstico de AME tipo 3. Os estudos que mostram resultados positivos foram realizados em pacientes com AME tipo 1. Ainda não há evidência que indique o uso do medicamento para pacientes com AME tipo 3.

#### 5.5. Referências bibliográficas:

- [http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201\\_PORTAL Portaria Conjunta 3 PCDT AME 5q Tipos Iell.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/20220201_PORTAL_Portaria_Conjunta_3_PCDT_AME_5q_Tipos_Iell.pdf)
- Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994 Sep-Nov;4(5-6):497-502. doi: 10.1016/0960-8966(94)90090-6. PMID: 7881295.
- Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT, Shell R, Kuntz N, Castro D, Parsons J, Connolly AM, Chiriboga CA, McDonald C, Burnette WB, Werner K, Thangarajh M, Shieh PB, Finanger E, Cudkowicz ME, McGovern MM, McNeil DE, Finkel R, Iannaccone ST, Kaye E, Kingsley A, Rensch SR, McGovern VL, Wang X, Zaworski PG, Prior TW, Burghes AHM, Bartlett A, Kissel JT; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29149772; PMCID: PMC5776712.
- Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology.* 2007 Nov 13;69(20):1931-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9. PMID: 17998484.

- Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e548-53. doi: 10.1542/peds.2004-0668. Epub 2004 Oct 18. PMID: 15492357.
- Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=riskioplam&cntry=&state=&city=&dist=>
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482?term=riskioplam&raw=3&rank=5>
- 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.
- FIREFISH Part 2: Efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) Giovanni Baranello, Laurent Servais, Riccardo Masson, Maria Mazurkiewicz-Będzzińska, Kristy Rose, Dmitry Vlodayets, 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
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>
- <https://redenatjus.org.br/anvisa-registra-o-medicamento-riskioplam-para-atrofia-muscular-espinhal/>
- <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.079-de-8-de-outubro-de-2020-282194844>
- [https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/e/evrysdi/Evrysdi\\_Bula\\_Prof.pdf](https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/e/evrysdi/Evrysdi_Bula_Prof.pdf)
- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>
- [https://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/S25.007](https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.007)
- [https://n.neurology.org/content/94/15\\_Supplement/1260](https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1260)
- [https://n.neurology.org/content/96/15\\_Supplement/4126](https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4126)
- Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC;

ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.

- Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.
- Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, Castro D, Ramirez-Schrempp D, Gambino G, Sun P, Farwell W. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve.* 2021 May;63(5):668-677. doi: 10.1002/mus.27187. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33501671; PMCID: PMC8248061.
- Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, Schultz M, Schroth M, Halanski MA. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):322-330. doi: 10.1177/0883073819900463. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32009500.
- Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 11;12(12):CD006281. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5. PMID: 31825542; PMCID: PMC6905354.
- Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 6;1(1):CD006282. doi: 10.1002/14651858.CD006282.pub5. PMID: 32006461; PMCID: PMC6995983.

#### 5.6. Outras Informações:

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**