

NOTA TÉCNICA Nº 2423/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº 5021315-41.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **07/10/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **17/10/2022**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 12/09/2000 – 22 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal – CID10 G12.1.

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- Risdiplam – 6,5ml por dia – prazo indeterminado, a princípio por toda vida.
- 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\$ 64.230,45
 - 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.

- 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.

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.
-----	------	----

- Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020 Nov;80(17):1853-1858. doi: 10.1007/s40265-020-01410-z. PMID: 33044711.

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).

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=riskioplam&cntry=&state=&city=&dist=>

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.

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482?term=risdiplam&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-Bęłdzińska, 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
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>

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.

- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy>
- <https://redenatjus.org.br/anvisa-registra-o-medicamento-risdiplam-para-atrofia-muscular-espinhal/>
- <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-4.079-de-8-de-outubro-de-2020-282194844>

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

- https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/e/evrysdi/Evrysdi_Bula_Prof.pdf

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.

- <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>
- https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.007
- https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1260
- https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4126

A CONITEC analisou a introdução do medicamento para o tratamento da AME tipo 1. Apesar de haver uma baixa evidência indicando o benefício do medicamento, a recomendação final técnica foi pela sua incorporação no SUS. Ainda não há uma atualização disponível no PCDT relativo a isso, mas pode-se considerar que a próxima versão do documento trará essa possibilidade.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A paciente teve uma trombose que está em anticoagulação. As doenças tromboembólicas são pormenorizadas quanto ao seu sítio, seu mecanismo deflagrador e às comorbidades relacionadas. Isso determina por quanto tempo será prescrita anticoagulação. Por exemplo, uma trombose venosa relacionada com um cateter tem anticoagulação de indicação mais fraca e o tempo de anticoagulação, quando indicada, deve ser reduzido (3 meses). Não houve detalhamento desses dados no caso em questão.

A paciente em questão possui uma mutação ainda mais infrequente, que é relacionada com o diagnóstico de AME. Infelizmente, pacientes com essa mutação não foram incluídos nos ensaios clínicos dos medicamentos.

Quando um ensaio clínico é realizado, seleciona-se uma determinada amostra populacional para determinar se o medicamento terá benefício. Esses critérios de inclusão visam abarcar pacientes que mais provavelmente se beneficiarão da intervenção estudada. Se os critérios de inclusão forem muito restritivos isso reduzirá a generalização que pode ser feita sobre o medicamento.

Quando falamos sobre uma doença genética com mutações específicas e medicamentos desenvolvidos de maneira tão direcionada a essas mutações, é natural que a generalização dos resultados para pacientes com doenças similares ou mutações diferentes seja comprometida.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Não é possível estabelecer o potencial benefício do medicamento para a paciente. Ressalta-se que a paciente poderá eventualmente retornar a utilizar nusinersena - a depender do planejamento de anticoagulação estabelecido, que não foi detalhado para emissão deste parecer.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_risdiplam_AMEtropol.pdf

- http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/Sociedade/20220513_Re_Soc_300_Risdiplam-AME_Tipo_I_-final.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, Krossschell 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, Renusch 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&d_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 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

- <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-risdiplam-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.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02908685>
- https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.007
- https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1260
- https://n.neurology.org/content/96/15_Supplement/4126

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