

## **NOTA TÉCNICA Nº 5226/2023 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 24ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5025401-21.2023.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 10/11/2023
- 1.5. Data da Resposta: 14/12/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 21/09/2006 – 17 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: **ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO 3 – CID G12.1**

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

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**  
**RISPIDIPLAN 0,75mg/ml**
- 4.2. Princípio Ativo: especificado acima
- 4.3. Registro na ANVISA: sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: sim, conforme protocolo
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: incorporação para AME tipo I e tipo II

### **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.  
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 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:

Considerando a ausência de ensaios clínicos publicados a respeito da eficácia da droga risdiplam não é possível estabelecer o real benefício do seu uso. A raridade da doença fez com que a CONITEC elaborasse parecer favorável à incorporação do medicamento no SUS diante das evidências disponíveis até o momento. Espera-se que o uso do medicamento traga ganho em marcos motores e menor desconforto aos pacientes, já que sua administração é por via oral (enquanto nusinersena é administrado por via intratecal). A avaliação da CONITEC positiva é de 2022 e versa sobre pacientes com AME tipo 1. Em 2021, a CONITEC elaborou um parecer negativo para utilização do medicamento em pacientes com AME tipo 2 ou 3. Esta posição foi revisada em julho de 2022, e foi emitido um parecer positivo ao uso de risdiplam para pacientes com AME tipo 2 (o parecer também foi negativo à incorporação de risdiplam para pacientes com AME tipo 3a).

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

**( X ) Desfavorável**

### 5.4. Conclusão Justificada:

Considerando a ausência de ensaios clínicos publicados a respeito da eficácia da droga risdiplam não é possível estabelecer o real benefício do seu uso.

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\\_AMEt\\_iPOL.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_risdiplam_AMEt_iPOL.pdf)

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/Sociedade/20220513\\_ReSoc\\_300\\_Risdiplam-AME\\_Tipo\\_I\\_-final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/Sociedade/20220513_ReSoc_300_Risdiplam-AME_Tipo_I_-final.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314\\_relatorio\\_710\\_risdiplam\\_ametipoieiiii.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoieiiii.pdf/view)

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&draw=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-Bedzińska, 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://redematjus.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)

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**