

## **NOTA TÉCNICA Nº 2655/2022- NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo - TRF
- 1.3. Processo nº: 5026796-82.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 26/10/2022
- 1.5. Data da Resposta: 08/11/2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/01/2018 – 4 anos
- 2.2 Sexo: masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.4. Histórico da doença: Atrofia Muscular espinhal tipo II – G12.1

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento  
– Evrysdi (Risdiplam)
- 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\$ 48.983,46
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 83.166,91

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

4.10. 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 (AME) do tipo II** conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e deliberaram por unanimidade recomendar a não incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa.

## **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. Não foi anexado exame genético da paciente que permita essa análise no caso dela.

A AME tipo 2 (forma intermediária; doença de Dubowitz) é responsável por aproximadamente 20 % dos casos e tem um curso menos grave que o tipo 1. A AME tipo 2 mais frequentemente se apresenta entre 3 e 15 meses de idade. A capacidade de sentar-se sem assistência é alcançada em algum momento, mas pode ser adiada. No entanto, a posição e a caminhada independentes nunca são alcançadas. A fraqueza é predominantemente proximal e afeta mais as pernas do que os braços. As características comuns incluem poupar os músculos do rosto e dos olhos, atrofia da língua com fasciculações, arreflexia, uma boa forma de tremor de mioclonia (minipolimiclonia) que afeta membros distais, disfagia e insuficiência respiratória. A fraqueza muscular leva à escoliose progressiva em quase todos os indivíduos afetados; A combinação de fraqueza muscular respiratória e escoliose pode resultar em doença pulmonar restritiva. Alguns desenvolvem contraturas conjuntas e anquilose da mandíbula. A capacidade de sentar independentemente é geralmente perdida na adolescência. A expectativa de vida é variável; relatório constatou que aproximadamente dois terços dos indivíduos com AME tipo 2 estavam vivos aos 25 anos de idade

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. 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 (AME tipo 1) e SUNFISH.

O estudo controlado (SUNFISH) designou aleatoriamente 180 pacientes com idades entre 2 e 25 anos com AME tipo 2 ou AME não ambulante tipo 3 para tratamento com risdiplam ou placebo em uma proporção de 2:1. O resultado (função motora) foi avaliado pelo escore da Medida da Função Motora de 32 itens (MFM36). Em um ano, o tratamento com risdiplam levou a uma melhora clinicamente significativa, com um aumento médio na pontuação MFM36 de 1,36, em comparação com uma diminuição média de 0,19 na pontuação MFM36 para o grupo placebo (diferença de tratamento 1,55, IC 95% 0,30-2,81). Não foi possível encontrar nenhum outro ensaio clínico publicado além 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.

#### 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. A raridade da doença fez com que a CONITEC elaborasse parecer favorável à incorporação do medicamento no SUS para pacientes com AME tipo1 e tipo 2 diante das evidências disponíveis até o momento.

Como os medicamentos para o tratamento da AME, incluindo Zolgensma, possuem eficácia limitada e custo elevado, não tardaria para que novos pedidos fossem ajuizados demandando que pacientes que receberam Zolgensma recebam agora outro medicamento para o tratamento da sua condição. Infelizmente, tais drogas possuem eficácia limitada para uma doença crônica degenerativa.

A paciente já recebeu o medicamento Spiranza e Zolgensma. Não há estudos de alta qualidade que comprovem de maneira clara benefício da terapia combinada com as drogas.

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\\_30\\_0\\_Risdiplam-AME\\_Tipo\\_I\\_-final.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/Sociedade/20220513_ReSoc_30_0_Risdiplam-AME_Tipo_I_-final.pdf)

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoieiii.pdf/view)

[br/midias/relatorios/2022/20220314\\_relatorio\\_710\\_risdiplam\\_ametipoieiii.pdf/view](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220314_relatorio_710_risdiplam_ametipoieiii.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, 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.

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

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02913482?term=risediplam&draw=3&rank=5>

Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52:518.

Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2022; 21:42.

<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-risediplam-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)

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

**Equipe NAT-Jus/SP**