

Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências

- Avaliação de Tecnologias em Saúde -

# Risdiplam para tratamento de atrofia muscular espinhal.

Porto Alegre, maio de 2022.

**Título:** Risdiplam para tratamento de atrofia muscular espinhal.

**Revisores e Consultores:** Dr. Vítor M. Martins, Dr<sup>a</sup>. Mariana A. Fonseca, Dr. Fernando H. Wolff, Dr. Alexandre M. Pagnoncelli, Dr<sup>a</sup>. Luiza Dornelles Gomes Souto.

**Data da Revisão:** maio de 2022.

#### Síntese da Recomendação

**Objetivo:** Determinar se há evidências científicas de benefício associado ao uso de risdiplam para tratamento de atrofia muscular espinhal.

#### Introdução:

Atrofia Muscular Espinhal (AME) se refere a um grupo de distúrbios genéticos neurológicos caracterizados por fraqueza e atrofia musculares progressivas devido a degeneração do neurônio motor do corno anterior da medula espinhal e tronco cerebral. A gravidade clínica varia de uma fraqueza extrema e paralisia flácida simétrica do tronco e membros a uma leve fraqueza proximal para os casos com início na fase adulta. O tratamento para AME vinha sendo principalmente de suporte, mas atualmente novas terapias gênicas modificadoras da doença estão disponíveis. O risdiplam é um modificador de splicing do gene SMN2 desenvolvido para o tratamento da AME, administrado na forma de um líquido por via oral.

#### Sumário das evidências

- O uso de risdiplam resultou em porcentagens mais altas de bebês que atingiram marcos motores, sobreviveram sem necessidade de ventilação e mostraram melhorias na função motora do que as porcentagens observadas em coortes de história natural, em pacientes com AME tipo 1. *Dados baseados em 2 estudos de coorte.*
- O uso de risdiplam resultou em melhora da função motora, em comparação com placebo, em pacientes com idade entre 2 e 25 anos com AME tipo 2 ou tipo 3 não ambulante. *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
- Não parece haver eventos adversos graves associados ao tratamento com risdiplam.

#### Considerações finais:

1. Risdiplam está associado a melhora em função motora em pacientes com idade de 1 a 7 meses com diagnóstico de AME tipo 1 e pacientes de 2 a 25 anos com AME tipo 2 ou AME não ambulante tipo 3. **Nível de evidência B.**
2. Evidências clínicas sugerem que o risdiplam melhora a função motora na AME tipo 1, porém são baseadas em estudos não randomizados. E não há dados publicados até o momento demonstrando eficácia e segurança de longo prazo com o uso da medicação.
3. Apesar da fragilidade das evidências disponíveis, dado a possibilidade de melhora clínica significativa na evolução natural da doença, o tratamento com risdiplam pode ser considerado como opção de tratamento para pacientes com AME tipos 1, 2 ou 3.
4. Além de risdiplam, atualmente existem outros tratamentos para AME com terapias modificadoras de doença, incluindo Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) e Spinraza® (nusinersena), porém não há estudos comparando diretamente estas terapias. A escolha entre os tratamentos deve ser individualizada e levar em consideração fatores como custo do medicamento, disponibilidade e perfil de efeitos adversos.
5. Crianças ou adultos dependentes de ventilador ou que têm contraturas ou escoliose graves podem estar muito debilitados para obter ganhos clinicamente relevantes. Os benefícios potenciais e os riscos de longo prazo para indivíduos com AME muito avançada e adultos com sintomas leves são menos claros. Estudos futuros bem conduzidos podem fornecer melhores evidências e de longo prazo para confirmar os benefícios clínicos nestes cenários.

### **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação:

Dr. Vítor Magnus Martins

Dr<sup>a</sup>. Mariana Alves Fonseca

Consultor Metodológico:

Dr. Fernando H. Wolff

Médica Consultora em Neuropediatria:

Dr<sup>a</sup>. Luiza Dornelles Gomes Souto

Coordenador:

Dr. Alexandre M. Pagnoncelli

### **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
  - *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)
  - *Health Technology Assessment* (HTA - NHS)
  - *National Guideline Clearinghouse* (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PubMed, Cochrane e SUMSearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PubMed, Cochrane e SUMSearch). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes estudos serão contemplados. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados.
4. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro da UNIMED de cada cidade ou região.

Serão considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não serão posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Apresentação da Recomendação:

Descreve-se sumariamente a situação clínica, a tecnologia a ser estudada e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas. Quando necessário são anexadas classificações ou escalas relevantes para utilização mais prática das recomendações.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação, conforme a tabela abaixo:

### Graus de Recomendação

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas |
| <b>B</b> | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, ou de estudos controlados não-randomizados    |
| <b>C</b> | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas               |

## 1. Condição Clínica

O termo Atrofia Muscular Espinhal (AME) se refere a um grupo de distúrbios genéticos neurológicos caracterizados por fraqueza e atrofia musculares progressivas devido a degeneração do neurônio motor do corno anterior da medula espinhal e do núcleo motor da porção inferior do tronco cerebral. A incidência da AME varia de 4 a 10 casos entre 100 mil nascidos vivos. A doença tem padrão de herança autossômica recessiva e apresenta-se com diferentes formas ou fenótipos. As diferentes formas de AME são causadas por deleções nos alelos ou mutações no gene neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1), na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5, que resultam em deficiência da proteína SMN1. A mutação mais comum no gene SMN1 é a deleção do exon 7. A proteína SMN parece desempenhar um papel na síntese de mRNA nos neurônios motores e também pode inibir a apoptose.

A proteína SMN é codificada por dois genes, o SMN1 e o SMN2. Os doentes com AME apresentam uma deficiência no gene SMN1, mas possuem o gene SMN2, que em geral produz uma proteína SMN curta que não apresenta a mesma funcionalidade da proteína de comprimento completo. A gravidade clínica da AME correlaciona-se inversamente com o número de cópias do gene SMN2, e varia de uma fraqueza extrema e paralisia flácida simétrica do tronco e membros com predomínio proximal ou predomínio dos membros inferiores sobre os membros superiores na infância, até uma leve fraqueza proximal quando inicia na idade adulta. A presença de três ou mais cópias de SMN2 está associada a um fenótipo mais ameno.

A história natural da AME é complexa e variável. Por esta razão, os subgrupos clínicos foram definidos com base na melhor performance motora durante o desenvolvimento. A AME pode ser classificada em quatro tipos, de acordo com a idade de início da doença e a máxima função motora adquirida (sentado ou em pé). Modificações subsequentes dividiram a categoria do tipo 3 pela idade do início, adicionaram o tipo 4 para os casos com início em fase adulta, e incluíram um tipo 0 para os pacientes com início pré-natal e morte dentro das primeiras semanas de vida. AME tipo 0 e tipo 1 (também conhecida como AME infantil ou Doença de Werdnig-Hoffmann) são os tipos mais comuns e graves. Os tipos de AME estão sintetizados no quadro abaixo:

Tipo	Idade de início	Máxima função	Idade natural de morte	SMN2
0	Pre-natal	Suporte respiratório	< 1 mês	1
1	0-6 meses	Nunca se sentará	< 2 anos	2
2	< 18 meses	Nunca ficará de pé	> 2 anos	3,4
3	> 18 meses	Estar sozinho	Adulto	3,4
3a	18 meses a 3 anos	Estar sozinho	Adulto	3,4
3b	> 3 anos	Estar sozinho	Adulto	4
4	> 21 anos	Estar sozinho	Adulto	4 a 8

O diagnóstico de AME deve ser suscitado para qualquer criança com fraqueza inexplicada ou hipotonia. O teste genético molecular pode confirmar o diagnóstico de AME por detecção de deleções homocigóticas do exon 7 do gene SMN1 em mais de 95% dos casos, enquanto 2 a 5% dos pacientes apresentam deleção do exon 7 em um alelo e mutação de ponto no outro (heterocigose composta).

Até recentemente, o tratamento para AME era principalmente de suporte, direcionado a fornecer nutrição e assistência respiratória, conforme necessidade, e

tratar ou prevenir complicações da fraqueza muscular, mas novas terapias modificadoras da doença como nusinersena, onasemnogeno abeparvoveque e risdiplam estão agora disponíveis. A nusinersena é administrada por injeção intratecal com dosagem de manutenção a cada quatro meses após as quatro doses de ataque iniciais, que são administradas ao longo de oito semanas. Onasemnogeno abeparvoveque é administrado por infusão intravenosa única. O risdiplam é administrado diariamente por via oral com uma seringa.

## 2. Descrição da Intervenção

O risdiplam (Evrysdi®, Roche) é um modificador de *splicing* do gene SMN2 desenvolvido para o tratamento da AME, administrado na forma de um líquido por via oral, sendo o primeiro fármaco a utilizar esta via de administração para o tratamento de pacientes com AME. Sua atuação sobre o *splicing* de SMN2 resulta na inclusão do exon 7 no transcrito de mRNA, aumentando assim a expressão da proteína SMN de comprimento total a partir do gene SMN2 de uma maneira dependente da dose. O risdiplam atravessa a barreira hematoencefálica e é distribuído por todo o corpo, aumentando os níveis de proteína SMN funcional sistemicamente, ou seja, tanto no SNC quanto nos músculos e outros tecidos periféricos. Ao aumentar os níveis da proteína SMN no SNC e na periferia, espera-se que a progressão da doença seja adiada. O risdiplam foi aprovado pelo FDA em agosto de 2020 para o tratamento da AME em pacientes com dois meses de idade ou mais.

Risdiplam é administrado por via oral uma vez ao dia após uma refeição usando uma seringa oral. O pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado. Se o paciente não conseguir engolir e usar sonda nasogástrica ou gastrostomia, o risdiplam deve ser administrado via sonda. A dosagem varia conforme idade e/ou peso corporal:

- Para pacientes de dois meses a menos de dois anos de idade, a dose é de 0,2 mg/kg uma vez ao dia.
- Para pacientes com dois anos de idade ou mais com peso inferior a 20 kg, a dose é de 0,25 mg/kg uma vez ao dia.
- A partir dos dois anos de idade com peso igual ou superior a 20 kg, a dose é de 5 mg uma vez por dia.

## 3. Objetivo da Recomendação

Determinar se há evidências científicas na literatura de benefício associado ao uso de risdiplam para tratamento de atrofia muscular espinhal.

## 4. Resultados da Busca da Literatura

### 4.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes nacionais e internacionais:

- NICE (NHS - Inglaterra): 1 avaliação (2021).
- CADTH (Canadá-Governo Federal): 1 avaliação (2021).
- HTA - NIHR: não encontradas avaliações específicas.
- Diretrizes: 2 Relatórios de Recomendação da Conitec (2022).

### 4.2 Revisões Sistemáticas e Metanálises: 0.

### 4.3 Ensaios Clínicos Randomizados: 1.

### 4.4 Estudos observacionais: 2.

## 5. Síntese dos Estudos

Resultados da busca na literatura e síntese dos estudos metodologicamente mais adequados:

### 5.1 Avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes

- Avaliação publicada pelo NICE em dezembro de 2021 sobre “*Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal*”<sup>1</sup> faz a seguinte recomendação:
  - Risdiplam é recomendado como uma opção para o tratamento da AME 5q em pessoas com 2 meses ou mais com diagnóstico clínico de AME tipos 1, 2 ou 3 ou com AME pré-sintomática e 1 a 4 cópias de SMN2. É recomendado somente se as condições do acordo de acesso gerenciado forem seguidas (inclui critérios definidos para iniciar e parar o risdiplam e para requisitos de monitoramento e coleta de dados).
- O Comitê do *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou em 2021 que risdiplam seja reembolsado para o tratamento da AME 5q se forem cumpridas certas condições<sup>2</sup>:

#### Condições para reembolso

- O risdiplam só deve ser reembolsado se o paciente estiver sob os cuidados de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da AME, não for usado em combinação com nusinersena ou onasemnogene abeparvovec e o preço for reduzido.

#### Elegibilidade

- Risdiplam só deve ser reembolsado para tratar pacientes com idade de 2 meses a 7 meses com documentação genética de 2 ou 3 cópias do gene SMN2 ou pacientes não ambulantes com idade de 8 meses a 25 anos com documentação genética de 2 ou 3 cópias do gene SMN2. Os pacientes são inelegíveis se atualmente necessitarem de ventilação invasiva permanente. Após 12 meses de tratamento, os pacientes devem ser avaliados para garantir o benefício clínico.
- Um Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), publicado em fevereiro de 2022, avaliou risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I<sup>3</sup>:

#### Recomendação final:

- Os membros da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME tipo I. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que modificassem a recomendação preliminar da Comissão, que considerou como justificativa à recomendação a comodidade posológica da tecnologia, os ganhos em efetividade e a possibilidade de economia de recursos para o SUS num horizonte aceitável.

#### Decisão:

- Incorporar o risdiplam para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria no 19, publicada no Diário Oficial da União no 49, seção 1, página 95, em 14 de março de 2022.
- Um Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), publicado em fevereiro de 2022, avaliou risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III<sup>4</sup>:

Recomendação final:

- Os membros da Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME 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. Esta recomendação justifica-se em virtude do aparecimento de novas evidências, da facilidade de uso em pacientes com escoliose avançada e do uso do medicamento fora do ambiente hospitalar no caso da AME tipo II. Também para este grupo foi estimada uma economia de recursos para o SUS. Não foram apresentadas novas evidências ou argumentação que alterassem a recomendação preliminar da Comissão para AME tipo IIIa.

Decisão:

- Incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, e de não incorporar o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo IIIa, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, conforme a Portaria no 17, publicada no Diário Oficial da União no 49, seção 1, página 95, em 14 de março de 2022.

## 5.2 Ensaios clínicos randomizados (ECRs)

- O estudo de **Mercuri et al (SUNFISH parte 2)**<sup>5</sup>, publicado em 2022, foi um ECR de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, que incluiu 180 pacientes com idade entre 2-25 anos com AME tipo 2 ou tipo 3. Os participantes eram elegíveis se não fossem ambulantes, pudessem sentar de forma independente e tivessem uma pontuação de pelo menos 2 no item de entrada A do *Revised Upper Limb Module (RULM)*. Não houve critérios de exclusão relacionados ao grau de escoliose, contraturas, suporte alimentar ou ventilação não invasiva. Os pacientes foram estratificados por idade e randomizados (2:1) para receber risdiplam oral diário, na dose de 5 mg (para indivíduos com peso  $\geq 20$  kg) ou 0,25 mg/kg (para indivíduos com peso  $< 20$  kg), ou placebo oral diário. Pacientes, investigadores e todos os indivíduos em contato direto com pacientes foram cegados para alocação do tratamento. O desfecho primário foi a alteração da linha de base na escala Medida da Função Motora - 32 (MFM32) no mês 12. *Obs 1: MFM32 é uma escala validada para avaliar quantitativamente a função motora compreendendo 32 itens, incluindo avaliações*

*estáticas e dinâmicas, divididas em três dimensões. Obs 2: RULM é uma escala validada para avaliar a função de membros superiores em pacientes com AME consistindo em 19 itens que refletem vários domínios funcionais. Obs 3: o SUNFISH parte 1 foi um estudo exploratório de determinação de dose realizado em 51 indivíduos com AME tipo 2 ou tipo 3, que determinou a dose para uso na parte 2.*

- Foram incluídos 180 indivíduos, 71,1% com AME tipo 2 e 28,9% com AME Tipo 3.
- 68 (38%) dos 180 indivíduos tinham 12 anos ou mais de idade na triagem. Os escores totais do MFM32 variaram de 16,7 a 71,9 (média 46,11 [DP 11,46]). 57 (32%) indivíduos tinham escoliose grave (ângulo de Cobb >40°); 46 (26%) indivíduos foram submetidos à cirurgia de escoliose antes da triagem.
- No mês 12, a alteração média da linha de base na MFM32 foi de 1,36 (IC 95% 0,61 a 2,11) no grupo risdiplam e -0,19 (-1,22 a 0,84) no grupo placebo, com diferença de tratamento de 1,55 (0,30 a 2,81, p=0,016) a favor do risdiplam.
- Os eventos adversos que foram relatados em pelo menos 5% mais pacientes que receberam risdiplam do que aqueles que receberam placebo foram febre (25 [21%] de 120 pacientes que receberam risdiplam vs dez [17%] de 60 pacientes que receberam placebo), diarreia ( 20 [17%] vs cinco [8%]), erupção cutânea (20 [17%] vs um [2%]), úlceras orais (oito [7%] vs 0), infecção do trato urinário (oito [7%] ] vs 0) e artralgias (seis [5%] vs 0).
- A incidência de eventos adversos graves foi semelhante entre os grupos de tratamento (24 [20%] de 120 pacientes no grupo risdiplam; 11 [18%] de 60 pacientes no grupo placebo), com exceção de pneumonia (nove [8%] no grupo risdiplam; um [2%] no grupo placebo).

#### 5.4 Estudos observacionais

- **Baranello et al<sup>6</sup>** publicaram em 2021 os resultados da parte 1 de um estudo aberto de duas partes (**FIREFISH**), fase 2-3, de risdiplam em bebês de 1 a 7 meses de idade com AME tipo 1, que é caracterizada pelo bebê não atingir a capacidade de sentar sem apoio. Os bebês inscritos tinham AME 5q sintomática e geneticamente confirmada e duas cópias de SMN2. Os bebês foram excluídos do estudo se tivessem recebido anteriormente tratamento com outras terapias direcionadas ao SMN2 ou terapia genética. Os desfechos primários foram segurança, farmacocinética, farmacodinâmica (incluindo a concentração de proteína SMN no sangue) e a seleção da dose de risdiplam para a parte 2 do estudo. Os desfechos exploratórios incluíram a capacidade de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos.
  - Um total de 21 bebês foram incluídos. Quatro bebês estavam em uma coorte de baixa dose e foram tratados com uma dose final no mês 12 de 0,08 mg/kg/dia de risdiplam, e 17 estavam em uma coorte de alta dose e foram tratados com uma dose final no mês 12 de 0,2 mg/kg/dia.
  - As concentrações medianas de proteína SMN basais no sangue foram 1,31 ng/mL na coorte de baixa dose e 2,54 ng/mL na coorte de alta dose; aos 12 meses, os valores medianos aumentaram para 3,05 ng/mL e 5,66 ng/mL, respectivamente, o que representou uma mediana de 3,0 vezes e 1,9 vezes os valores basais nas coortes de baixa e alta dose, respectivamente.

- Eventos adversos graves incluíram pneumonia, infecção do trato respiratório e insuficiência respiratória aguda. No momento da publicação, 4 crianças morreram de complicações respiratórias.
  - Após 12 meses de tratamento com a dose mais alta (0,2 mg/kg/dia), o número de bebês com capacidade de sentar sem suporte por pelo menos cinco segundos foi de 7 de 17 pacientes (41%), e o número de vivos sem ventilação permanente para ambos os grupos de dose foi de 19 de 21 pacientes (90%). Aos 12 meses de seguimento três crianças morreram, e uma quarta criança morreu durante o seguimento de segurança aos 23,8 meses. Esses resultados foram melhores do que os esperados da história natural da progressão da AME. A dose mais alta de risdiplam (0,2 mg por quilograma por dia) foi selecionada para a parte 2 do estudo.
- **Darras et al<sup>7</sup>** conduziram um estudo aberto de risdiplam em bebês com AME tipo 1 com 1 a 7 meses de idade no momento da inclusão. A parte 1 do estudo (**FIREFISH**, citada acima) determinou a dose a ser usada na parte 2 (relatada aqui), que avaliou a eficácia e segurança do risdiplam diário em comparação com nenhum tratamento em controles históricos. O desfecho primário foi a capacidade de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos após 12 meses de tratamento. Os principais desfechos secundários foram uma pontuação de 40 ou mais no Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP-INTEND; intervalo 0 a 64, com pontuações mais altas indicando melhor função motora), um aumento de pelo menos 4 pontos da linha de base na pontuação CHOP-INTEND, uma resposta de marco motor medida pela Seção 2 do Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2), e sobrevida sem ventilação permanente. Para os desfechos secundários, as comparações foram feitas com o limite superior de intervalos de confiança de 90% para dados de história natural de 40 bebês com AME tipo 1.
    - Um total de 41 bebês foram incluídos.
    - Após 12 meses de tratamento, 12 bebês (29%) conseguiram sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos, um marco não alcançado nesta doença.
    - As porcentagens de bebês nos quais os principais desfechos secundários foram atendidos em comparação com o limite superior dos intervalos de confiança de controles históricos foram de 56% em comparação com 17% para uma pontuação CHOP-INTEND de 40 ou superior, 90% em comparação com 17 % para um aumento de pelo menos 4 pontos da linha de base na pontuação CHOP-INTEND, 78% em comparação com 12% para uma resposta de marco motor HINE-2 e 85% em comparação com 42% para sobrevida sem ventilação permanente (P<0,001 para todas as comparações).
    - Os eventos adversos graves mais comuns foram pneumonia, bronquiolite, hipotonia e insuficiência respiratória.

*Nota dos revisores:* Existem 2 estudos em andamento avaliando risdiplam. O **RAINBOWFISH** é um estudo de fase 2, de braço único, de bebês de 6 semanas ou menos que foram diagnosticados geneticamente com SMA, mas não apresentaram sintomas. **JEWELFISH** é um estudo aberto de braço único para SMA tipos 1, 2 e 3 em pessoas de 6 meses a 60 anos que haviam se inscrito anteriormente no estudo **MOONFISH** ou que haviam recebido anteriormente nusinersen, onasemnogene abeparvovec ou olesoxima.

## 6. Sumário das evidências

- O uso de risdiplam resultou em porcentagens mais altas de bebês que atingiram marcos motores, sobreviveram sem necessidade de ventilação e mostraram melhorias na função motora do que as porcentagens observadas em coortes de história natural, em pacientes com AME tipo 1.
  - *Dados baseados em 2 estudos de coorte.*
- O uso de risdiplam resultou em melhora da função motora, em comparação com placebo, em pacientes com idade entre 2 e 25 anos com AME tipo 2 ou tipo 3 não ambulante.
  - *Dados baseados em 1 ensaio clínico randomizado.*
  - Não parece haver eventos adversos graves associados ao tratamento com risdiplam.

## 7. Considerações finais

1. Risdiplam está associado a melhora em função motora em pacientes com idade de 1 a 7 meses com diagnóstico de AME tipo 1 e pacientes de 2 a 25 anos com AME tipo 2 ou AME não ambulante tipo 3. **Nível de evidência B.**
2. Evidências clínicas sugerem que o risdiplam melhore a função motora na AME tipo 1, porém são baseadas em estudos não randomizados. E não há dados publicados até o momento demonstrando eficácia e segurança de longo prazo com o uso da medicação.
3. Apesar da fragilidade das evidências disponíveis, dado a possibilidade de melhora clínica significativa na evolução natural da doença, o tratamento com risdiplam pode ser considerado como opção de tratamento para pacientes com AME tipos 1, 2 ou 3.
4. Além de risdiplam, atualmente existem outros tratamentos para AME com terapias modificadoras de doença, incluindo Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) e Spinraza® (nusinersena), porém não há estudos comparando diretamente estas terapias. A escolha entre os tratamentos deve ser individualizada e levar em consideração fatores como custo do medicamento, disponibilidade e perfil de efeitos adversos.
5. Crianças ou adultos dependentes de ventilador ou que têm contraturas ou escoliose graves podem estar muito debilitados para obter ganhos clinicamente relevantes. Os benefícios potenciais e os riscos de longo prazo para indivíduos com AME muito avançada e adultos com sintomas leves são menos claros. Estudos futuros bem conduzidos podem fornecer melhores evidências e de longo prazo para confirmar os benefícios clínicos nestes cenários.

## 8. Referências

1. NICE. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance 755. 16 December 2021. [www.nice.org.uk/guidance/ta755](http://www.nice.org.uk/guidance/ta755).
2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Reimbursement Recommendation - Risdiplam. August 2021. [www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0661%20Evrysdi%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20May%2013,%202021.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0661%20Evrysdi%20-%20Draft%20CADTH%20Recommendation%20for%20Posting%20May%2013,%202021.pdf)
3. Relatório de recomendação (Conitec) N° 709. Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I. Fevereiro/2022. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314\\_Relatorio\\_709\\_risdiplam\\_AMEtipoI.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_risdiplam_AMEtipoI.pdf)
4. Relatório de recomendação (Conitec) N° 710. Risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III. Fevereiro/2022. [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314\\_Relatorio\\_710\\_risdiplam\\_AMEtipoIIeIII.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_710_risdiplam_AMEtipoIIeIII.pdf)
5. Mercuri E. 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 Jan;21(1):42-52.
6. Baranello G. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021 Mar 11;384(10):915-923.
7. Darras BT. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021 Jul 29;385(5):427-435.