

# Nota Técnica 24486

Data de criação: 30/12/2020 11:05:08

Data de conclusão: 30/12/2020 11:12:57

## Paciente

---

**Idade:**

16 anos

**Sexo:**

Feminino

**Cidade:**

Camaquã/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

4ª Vara Federal de Porto Alegre

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Outras atrofia musculares espinais hereditárias.

**CID:**

G12.2 - Doença do neurônio motor

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico, resultado de investigação genética.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

NUSINERSENA

**Via de administração:**

INTRATECAL

**Posologia:**

Nusinersena 12mg por aplicação, conforme descrito:

- 3 aplicações intratecais a cada 14

- 1 aplicação 30 dias após 3ª aplicação
- 1 aplicação a cada 4 meses após da 4ª aplicação, uso contínuo.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Sim

**Situação do registro:**

Ativo

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Sim

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

### Outras Tecnologias Disponíveis

---

**Tecnologia:**

NUSINERSENA

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Não há opções disponíveis no SUS para a situação clínica da demandante.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

---

### Custo da Tecnologia

---

**Tecnologia:**

NUSINERSENA

**Laboratório:**

BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

**Marca Comercial:**

Spinraza®

**Apresentação:**

NUSINERSENA 2.4 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

320.313,82

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

---

**Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

NUSINERSENA

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

---

**Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

NUSINERSENA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O nusinersena é um oligonucleotídeo antisense que se liga ao RNAm transcrito do gene SMN2 e impede a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm do gene SMN2, o nusinersena aumenta a produção da proteína SMN funcional e melhora as manifestações clínicas da doença (4).

A evidência de eficácia e segurança do nusinersena para pacientes com AME 5q tipo II é proveniente de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego, de fase III, pivotal, chamado CHERISH. O estudo incluiu 126 crianças com 2 a 12 anos que tiveram início tardio das manifestações de AME (a partir dos seis meses de idade), que conseguiam sentar independentemente, mas que nunca desenvolveram a habilidade de caminhar (definida por andar pelo menos 15 passos sem auxílio), e que tivessem escore Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSSE) entre 10 e 54 (o escore HFMSSE varia de 0 a 66, quanto maior o escore, melhor a função motora). Os pacientes foram randomizados, em uma proporção 2:1, em dois grupos: grupo tratamento, que recebeu aplicação intratecal de 12mg de nusinersena nos dias 1, 29, 85 e então a cada 274 dias, e grupo controle, que recebeu tratamento placebo. O tratamento durou 9 meses e as crianças foram acompanhadas por até seis meses após o seu término. O desfecho primário foi a mudança no escore HFMSSE aos 15 meses, que mostrou aumento de 4 pontos no grupo tratamento e queda de 1,9 pontos no grupo controle. A diferença entre os grupos foi aferida pelo método dos mínimos quadrados e mostrou-se

estatisticamente significativa (5,9 pontos; IC95% 3,7-8,1; P<0,001). O aumento de 3 pontos no escore, considerado como suficiente para representar resposta clínica relevante, foi alcançado por 56,8% daqueles incluídos no grupo tratamento e por 26,3% daqueles no grupo controle, com razão de chances calculada em 5,59 (IC95% 2,09-14,91; P<0,001). A melhora nesse escore mostrou-se mais pronunciada em crianças com até seis anos de idade e naquelas em que a doença havia se manifestado há, no máximo, quatro anos. Quando avaliado o ganho de pelo menos um novo marco motor, de acordo com escala da Organização Mundial da Saúde (de um total de seis), e a conquista da habilidade de levantar-se ou caminhar sem auxílio, não foi encontrada diferença entre os grupos. A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos tratamento e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram mais frequentes no grupo controle do que no grupo intervenção (55% versus 46%) e a maioria dos eventos foi considerada não relacionada ao tratamento sendo, na sua maioria, considerados complicações da própria doença (5).

Após término do seguimento do estudo CHERISH, os pacientes continuaram sendo acompanhados pelos pesquisadores, recebendo nusinersena 12 mg a cada quatro meses. Este acompanhamento a longo prazo foi chamado de SHINE, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento, além do ganho de marcos motores e sobrevida. Seus resultados, ainda preliminares, sugerem que alguns pacientes com AME 5q têm resultados tardios ao uso do medicamento, podendo ser percebidos até dois anos após o início da terapia e, por isso, não identificados pelo estudo CHERISH, por exemplo (6,7).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Desfavorável

## **Conclusão**

---

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

#### **Conclusão:**

As evidências quanto ao uso do nusinersena em pacientes com AME 5q tipo II são provenientes de um único seguimento clínico que, apesar de demonstrar melhora em um parâmetro funcional (escore HFMSE), não demonstrou ganhos clinicamente relevantes, como levantar-se ou caminhar sem auxílio.

Adicionalmente, a análise econômica apresentada pela CONITEC mostrou-se desfavorável. A razão incremental de custo-efetividade ficou em R\$841.859,00 por ano de vida ganho, o que excede em muito o nosso PIB per capita. O custo apenas para o primeiro ano está estimado em, aproximadamente, 2 milhões de reais. Se considerada a necessidade de uso contínuo da tecnologia e, considerando que a sobrevida destes pacientes é de 25 anos, o preço do tratamento calculado para um paciente como o do caso em tela, com início de tratamento aos dezesseis anos de idade, pode ser grosseiramente estimado em 10 milhões de reais. Tal impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Em suma, trata-se de uma tecnologia com evidência de benefício discreto, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, levando à conclusão desfavorável ao deferimento para o caso em tela.

## Há evidências científicas?

Sim

## Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não

## Referências bibliográficas:

1. [Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book \(English Edition\). Edição: 7. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Elsevier; 25 de outubro de 2015. 2348 p.](#)
2. [Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Nordli DR, Firth HV, Martin RM, Dashe JF, editors \[Internet\] Waltham, MA: UpToDate; 15 de outubro de 2020 \[citado em 08 de novembro de 2020\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search\\\_result&selectedTitle=1~66&usage\\\_type=default&display\\\_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinhal&source=search\_result&selectedTitle=1~66&usage\_type=default&display\_rank=1\)](#)
3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 15 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Diário Oficial da União, 22 de outubro de 2019.
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Abril de 2019.
5. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Finkel RS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 2018;378(7), 625–635. doi:10.1056/nejmoa1710504
6. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, Kuntz NL, Acsadi G, Tulinius M, Montes J, Gambino G, Foster R, Bhan I, Wong J, Kandinov B, Farwell W. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). *Neurology*: Apr 2020, 94 (15 Supplement).
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy (TA588) [Internet]; 24 julho 2019 [citado em 08 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>
8. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nusinersen (SR0576-000) [Internet]; 5 abril 2019 [citado em 08 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nusinersen-0#files>

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

A parte autora, hoje com 16 anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de atrofia muscular espinhal 5q Tipo II, confirmado por investigação genética realizada aos 17 meses de vida (deleção dos exons 7 e 8 do gene SM1). Pleiteia o fornecimento do medicamento nusinersena com o objetivo de melhora dos marcos motores e, conseqüentemente, da qualidade de vida da autora.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva causada por deleções no gene SMN1, localizado no cromossomo 5q. Esse gene codifica a proteína SMN, importante no processamento de transcritos de outros genes, com grande expressão nos neurônios motores. Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. Sua incidência é estimada entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos (1).

A AME é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características. A AME tipo II representa, aproximadamente, 20% de todos os casos de AME e manifesta-se entre os 3 e 15 meses de idade, afetando membros inferiores com maior severidade do que membros superiores. A habilidade de sentar-se sem apoio é geralmente perdida na adolescência. A sobrevida é estimada em 25 anos (2). O tratamento envolve fisioterapia respiratória e motora, acompanhamento nutricional e ventilatório. Conforme a doença progride, pode ser necessário suporte ventilatório e gastrostomia. Mais recentemente, foram desenvolvidas terapias com potencial de modificação da doença, como o nusinersena (1,2,3).