

Nota Técnica 98126

Data de conclusão: 29/09/2022 18:00:32

Paciente

Idade: 18 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Alvorada/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 98126

CID: G12.9 - Atrofia muscular espinal não especificada

Diagnóstico: Atrofia muscular espinal não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: NUSINERSENA

Via de administração: IT

Posologia: duas doses, de 12 mg cada, com intervalo de 30 dias entre elas e, posteriormente, uma dose a cada 4 meses, por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: NUSINERSENA

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: o SUS dispõe de tratamentos não farmacológicos como cuidado nutricional, fisioterapia respiratória e cuidados ortopédicos, com fisioterapia e terapia ocupacional.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: NUSINERSENA

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: NUSINERSENA

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

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 [\(5\)](#).

A evidência de eficácia e segurança do nusinersena para pacientes com AME 5q tipo III foi avaliada por um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego, de fase III, pivotal, chamado CHERISH [\(6\)](#). O estudo incluiu 126 crianças entre 2 e 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 (HFMSE) entre 10 e 54 (o escore HMSE 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 12 mg 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 HFMSE 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 a 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 a 14,91; $P < 0,001$) [\(6\)](#). 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 [\(6\)](#).

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 [\(6,7\)](#).

Ademais, um estudo observacional realizado entre 2017 e 2019 em dez centros acadêmicos alemães, que incluiu 124 pacientes entre 16 e 65 anos, diagnosticados com AME 5q de início tardio, aproximadamente 60% dos eram portadores de AME 5q tipo III. Foi avaliado, como

desfecho primário, a mudança no escore HFMSE aos 6, 10 e 14 meses, após tratamento mínimo de seis meses com nusinersena. Observou-se diferença média de 1,73 (IC95% 1,05 a 2,41; $P<0,0001$) pontos aos seis meses, de 2,58 (IC95% 1,76 a 3,39; $P<0,0001$) aos dez meses, e de 3,12 (IC95% 2,06 a 4,19; $P<0,0001$) aos 14 meses. O aumento de 3 pontos no escore, considerado como melhora clínica relevante, foi observado em 30% dos pacientes com o tipo III da doença aos 6 meses, 32% aos 10 meses e 41% aos 14 meses; resultados semelhantes àqueles apresentados pelo estudo CHERISH. Como desfecho secundário, avaliou-se o Revised Upper Limb Module (RULM), um escore de 66 pontos que representa a mobilidade dos membros superiores, e que não demonstrou diferença em relação à medida de base nos meses 6 e 10, apresentando discreto aumento de 1,09 pontos (IC95% 0,62 a 1,55; $P<0,0001$) aos 14 meses [\(8\)](#).

O nusinersena é comercializado pela farmacêutica Biogen, sob o nome comercial Spinraza®, disponível na forma farmacêutica de solução injetável na concentração de 2,4 mg/mL e com apresentação de caixas com 1 frasco-ampola de 5 mL. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em setembro de 2022, o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de um frasco-ampola é de R\$ 367.311,47. Considerando que o tratamento já foi iniciado, serão necessários 4 frascos para um ano de tratamento, somando um custo de R\$ 1.469.245,88.

Em relatório da CONITEC em 2021 [\(4\)](#) foi apresentada análise de custo efetividade pertinente à realidade brasileira, para o emprego do nusinersena em comparação com terapia usual. Demonstrou-se uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 811.739,00 (considerando apenas a qualidade de vida dos pacientes), estimado IC95% por análise de sensibilidade probabilística, com valores variando entre R\$ 720.517,00 a 1.036.829,00 por QALY adicional. Análise de impacto orçamentário estimou impacto de R\$ 1,4 a 2,1 bilhões de reais após cinco anos de incorporação da tecnologia, podendo chegar a R\$ 9,06 bilhões de reais se o medicamento fosse empregado em 100% dos pacientes [\(4\)](#).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do sistema de saúde inglês recomendou a incorporação do nusinersena como opção ao tratamento da AME tipos I, II e III mediante contrato de acesso gerenciado. O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) canadense e o Pharmaceutical Benefits Advisory Committee australiano recomendaram a sua incorporação para pacientes com até 12 anos de idade sem capacidade de deambular e para pacientes com até 18 anos de idade respectivamente. O Scottish Medicines Consortium (SMC) também autorizou a incorporação da tecnologia, porém por um período de até 3 anos.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora da força muscular em 3 pontos conforme escala HFSME.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: NUSINERSENA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do demonstrado benefício em melhora em um parâmetro funcional (escore HFMSE), o uso da tecnologia nusinersena 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 estimada em R\$ 811.739,00 por ano de vida ganho excede em muito o limiar de disponibilidade a pagar por QALY considerado adequado no Brasil. Por fim, câmara técnica com competência para determinação da incorporação de tecnologias no território nacional emitiu parecer desfavorável para incorporação do medicamento para pacientes com AME tipo III.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. [portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf) [Internet]. [citado 3 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/porta_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf

2. Spinal muscular atrophy - UpToDate [Internet]. [citado 2 de fevereiro de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=SMA%20type%201&source=search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=default&display_rank=1

3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* novembro de 2015;33(4):831–46.

4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de Recomendação nº595. Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio) [Internet]. 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210602_relatorio_595_nusinersena_ame5q_2e3_p_26.pdf

5. Nusinersen: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 21 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/nusinersen-drug-information?search=nusinersen&source=panel_search_result&selectedTitle=1~3&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

6. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 15 de fevereiro de 2018;378(7):625–35.

7. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, Kuntz NL, et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). *Neurology* [Internet]. 14 de abril de 2020 [citado 21 de março de 2022];94(15 Supplement). Disponível em: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1661

8. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* abril de 2020;19(4):317–25.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico apresentado (Evento1, LAUDO6, Páginas 1 e 2), a parte autora, com 17 anos de idade, tem diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo III, confirmada através de teste genético, com sintomas desde os 2 anos de idade. Apresenta piora expressiva do quadro a partir de 2020, com fraqueza acentuada nos 4 membros e dificuldade progressiva para caminhar. Mantém-se ativo, frequenta a escola e é independente para suas atividades da vida diária. Não apresenta dificuldade respiratória, de deglutição ou deformidades da coluna. Nesses termos, pleiteia continuidade do uso de

nusinersena, já tendo recebido 2 doses do medicamento através de tutela de urgência.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva, cuja incidência estimada é de 1 caso para 6.000-11.000 nascidos vivos, e prevalência estimada em 12 casos para cada 100.000 pessoas [\(1\)](#). É 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. A proteína SMN é encontrada em todo o corpo e é crítica para a manutenção de neurônios motores saudáveis, que transmitem sinais de movimento do sistema nervoso central para os músculos. Em crianças e adultos com AME, sua depleção tem, como consequência, a perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas [\(2\)](#).

A AME é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características. A AME 5q tipo I é dita de início precoce, enquanto aquelas de tipo II a IV são ditas de início tardio. A AME 5q tipo III representa, aproximadamente, 13% de todos os casos de AME, e é definida pelo desenvolvimento de fraqueza após os 18 meses de idade, com capacidade de andar de forma independente e com expectativa de vida normal. Os pacientes com o tipo III podem apresentar marcha anormal devido à fraqueza proximal, e são subdivididos em AME tipo IIIa (início da doença antes dos três anos de idade e três a quatro cópias de SNM2) e tipo IIIb (início da doença após os três anos de idade e majoritariamente quatro cópias do gene SNM2, podendo variar de três a cinco) [\(2\)](#). O início da doença antes de três anos de idade está associado com probabilidades estimadas de 73%, 44% e 34% de caminhada 10, 20 e 40 anos após os primeiros sintomas, já naqueles com idade de início posterior aos três anos, as probabilidades estimadas são de 97%, 89% e 67%, respectivamente. Pacientes com AME 5q tipo III têm pouca ou nenhuma fraqueza respiratória e aqueles que perdem a capacidade de andar frequentemente desenvolvem escoliose [\(3\)](#). 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 [\(2,3\)](#).