Nota Técnica 391587

Data de conclusão: 19/08/2025 13:49:30

Paciente

Idade: 28 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Passa Sete/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 391587

CID: G12.1 - Outras atrofias musculares espinais hereditárias

Diagnóstico: Outras atrofias musculares espinais hereditárias

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: intratecal

Posologia: Nusinersena 12mg/5ml, um frasco a cada 4 meses. Retirar 5 mL de liquor por via intratecal e administrar 5 mL em bolus em injeção intratecal ao longo de 1 a 3 minutos nos dias especificados.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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 medicamentosos 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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 eficácia e a segurança do nusinersena para pacientes com AME 5q tipo III foram avaliadas por um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego, de fase 3, 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 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 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
NUSINERSENA	2,4 MG/ML SOL3 INJ CT FA VD TRANS X 5 ML		R$ 415.193,95	R$ 1.245.581,85

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.
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 (RCEI) 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 ano de vida ajustado para qualidade (QALY) ganho. 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 (9). O Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) canadense (10) e o Pharmaceutical Benefits Advisory Comittee australiano (11) 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) (12) 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 (do inglês, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for Spinal Muscular Atrophy).

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

Conclusão

Tecnologia: NUSINERSENA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há demonstração de benefício em melhora em um parâmetro funcional (escore HFMSE) com o usode nusinersena na atrofia muscular espinhal tipo III, advinda de um ensaio clínico que randomizou pacientes de até 12 anos de idade. O benefício foi mais pronunciado em crianças com até seis anos de idade e naquelas em que a doença havia se manifestado há, no máximo, quatro anos. Ademais desse benefício, não houve outros ganhos clinicamente relevantes, como levantar-se ou caminhar sem auxílio. Resta incerto o benefício para pacientes como a parte autora, com 27 anos de idade e longo tempo de doença.
Ademais, situada no cenário onde se discute atendimento com financiamento público, portanto com recursos extraídos da coletividade, a conclusão técnica desfavorável também encontra lastro no alto custo da tecnologia que, para que seja considerada custo-efetiva, requer correspondência direta entre esse e a magnitude e sustentabilidade do benefício clínico conferido pela mesma, condições ainda não satisfeitas à luz das evidências científicas disponíveis até o momento, motivo pelo qual ratifica-se o parecer desfavorável, em consonância com as recomendações da CONITEC.
Por fim, é reconhecido por este corpo técnico que a AME, independentemente do seu tipo, representa uma condição rara, de importante morbimortalidade, e com tratamento baseado em medidas de suporte. Embora nenhuma alternativa terapêutica seja considerada curativa, as terapias gênicas apresentam-se como tecnologias promissoras no tratamento desta doença, e portanto compreende-se o desejo de paciente, família e mesmo do médico prescritor em buscá-las para uso no caso em tela. Contudo, dado o caráter técnico desta apreciação, não podemos nos furtar de trazer à discussão as incertezas quanto à relevância clínica, sustentabilidade do benefício observado e extrapolação dos achados científicos para o caso em tela, bem como a apreciação da relação custo-efetividade do tratamento pleiteado, quesitos que subsidiam nossos pareceres.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. PORTARIA CONJUNTA Nº03, DE 18 DE JANEIRO DE 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. [Internet].. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portal_portaria-conjunta-no-3_pcdt-ame-5q-tipos-i-e-ii.pdf
2. Spinal muscular atrophy - UpToDate [Internet]. 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 n°595. 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]. 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.
9 Overview | Nusinersen for treating spinal muscular atrophy | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta588
10. Nusinersen | CADTH [Internet]. Disponível em: https://www.cadth.ca/nusinersen-0
11 Care AGD of H and A. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Nusinersen for spinal muscular atrophy: 24 month predicted versus actual analysis [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care. Disponível em: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/public-release-docs/2021-02/nusinersen-for-spinal-muscular-atrophy-24-month-predicted
12 Scottish Medicines Consortium [Internet]. nusinersen (Spinraza). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora tem diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME) do tipo 3 (CID 10 G12.1), desde novembro de 2023. Conforme laudo médico (Evento 1, OUT4, Página 15) é acompanhada em serviço especializado de genética desde 2019 por quadro de fraqueza muscular de início na infância, com quedas frequentes desde 1 ano e 2 meses quando iniciou a marcha. Nunca conseguiu correr. Apresenta dificuldade de caminhar pesquenas distâncias, necessitando realizar pausas ou usar cadeiras de rodas. Atualmente vem apresentando piora progressiva do quadro clínico, sob risco de perder a capacidade de deambulação. Nesse contexto, pleiteia terapia com NUSINERSENA.
A atrofia muscular espinal (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).