Nota Técnica 398268

Data de conclusão: 02/09/2025 17:08:41

Paciente

Idade: 22 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/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 398268

CID: G12.2 - Doença do neurônio motor

Diagnóstico: Doença do neurônio motor - Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (G12.2)

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: Tofersena

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Tofersena

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: O único tratamento modificador do curso da doença é o riluzol, além de outros tratamentos sintomáticos (5).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tofersena

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Tofersena

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A superóxido dismutase tipo 1 (SOD1) é uma metaloenzima que catalisa a conversão de radicais superóxido tóxicos em oxigênio (O2) e peróxido de hidrogênio (H2O2). Alguns pacientes com ELA podem ter uma mutação no gene SOD1 que está ligada à forma familiar da doença. A proteína SOD1 catalisa a conversão de radicais tóxicos de oxigênio e de peróxido de hidrogênio. A mutação provoca a expressão de proteínas anormais com aumento de neurofilamentos leves no sangue, lesão axonal e neurodegeneração. Oligonucleotídeos antisenso (ASO) são ácidos nucleicos sintéticos quimicamente modificados para alcançar maior potência, tolerabilidade e estabilidade. Eles se ligam ao RNA e modulam a expressão de genes por diferentes mecanismos: degradação do RNA ligado por meio de enzimas RNase; modulação de processos nos quais o RNA está envolvido; aumento da expressão de material genético (7). O medicamento Tofersena oferece um ASO que diminui a expressão de proteínas patogênicas provenientes da mutação do gene SOD1. A droga se liga em sequências de RNAm e reduz a sua translação e subquente expressão proteica (8,9).
O medicamento teve seu uso autorizado pela FDA (órgão de regulação dos Estados Unidos) para uso na condição alegada no processo em tela (8). Sua aplicação é intratecal por meio de punção lombar. Efeitos adversos que podem ocorrer mais frequentemente são dor local, cefaleia, fadiga e artralgias. Efeitos adversos mais sérios também foram relatados, tais como mielite, radiculite, meningite asséptica e aumento da pressão intracraniana.
O estudo VALOR, um ensaio clínico randomizado de 2022 (9) em pessoas com ELA SOD1, avaliou a tofersena. Foi feita a distribuição aleatória de 108 pacientes adultos com ELA SOD1 em uma proporção de 2:1 para receber oito doses de tofersena (100mg) ou placebo durante um período de 24 semanas. O desfecho primário foi a alteração, entre o início do estudo e a semana 28, por meio de pontuação ALSFRS-R a ser calculada desde o início dos sintomas até a triagem, na pontuação total do ELA entre os subgrupos com previsão de progressão mais rápida da doença. A ALSFRS-R consiste em 12 itens em quatro subdomínios de função (bulbar, motor fino, motor grosso e respiração), com pontuações totais variando de 0 a 48 e pontuações mais altas indicando melhor função. Os desfechos secundários incluíram alterações na concentração total da proteína SOD1 no líquido cefalorraquidiano (LCR), na concentração de cadeias leves de neurofilamentos no plasma e na capacidade vital lenta, e na dinamometria manual em 16 músculos. Após 28 semanas do estudo, a tofersena foi associada a reduções na concentração total da proteína SOD1 no líquido cefalorraquidiano (LCR), um

marcador indireto, e na concentração de cadeias leves de neurofilamentos no plasma, um marcador de lesão axonal e neurodegeneração. Apesar desses resultados, não foi observada diferença significativa em 28 semanas na alteração da pontuação ALSFRS-R em relação ao valor basal entre tofersena e placebo em um subgrupo de pacientes com esperada progressão mais rápida, e não foram observadas diferenças definitivas em outros desfechos clínicos neste subgrupo. Em resumo, o medicamento reduziu as concentrações de SOD1 no líquor e de cadeias leves de neurofilamentos no plasma ao longo de 28 semanas, mas não melhorou os desfechos clínicos e foi associado a eventos adversos.

Em uma fase posterior de extensão do estudo até 52 semanas, os pacientes receberam o medicamento de forma aberta. Os participantes que iniciaram o tratamento com tofersena no início do estudo VALOR, independentemente da progressão rápida ou lenta, apresentaram um declínio numérico menor na pontuação ALSFRS-R do que aqueles que iniciaram o tratamento com tofersena após a semana 28. No entanto, os autores reconhecem que a interpretação desses resultados foi limitada por questões metodológicas e de avaliação estatística, como a ausência de ajuste das amplitudes dos intervalos de confiança para comparações múltiplas durante a análise das diferenças entre as coortes de início precoce e de início tardio. Também houve perda de 20% de dados de desfechos, assim como os avaliadores não foram cegados para os resultados obtidos na semana 28, ao realizar a análise de 52 semanas. Por fim, o tempo médio até a morte ou ventilação permanente e o tempo médio até a morte não puderam ser estimados devido ao número limitado de tais eventos.

Uma revisão sistemática publicada em 2025 (10) avaliou ensaios clínicos, estudos observacionais e relatos de caso sobre a eficácia e segurança de tofersena no tratamento de adultos com ELA com a mutação genética SOD1 (10). Doze estudos envolvendo 195 pacientes tratados com tofersena atenderam aos critérios de inclusão, compreendendo dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), cinco estudos de coorte, uma série de casos e quatro relatos de casos. A meta-análise de ECRs mostrou uma taxa significativamente menor de declínio nas pontuações da Escala de Avaliação Funcional da ELA Revisada (ALSFRS-R) em relação ao valor basal no grupo tofersena em comparação ao placebo (SMD = 0,44, IC de 95% [0,05 a 0,83], P = 0,03) e uma redução significativa no declínio da Capacidade Vital Lenta prevista (P = 0,005). No entanto, a análise de subgrupos para pacientes com progressão rápida não mostrou diferença significativa (P = 0,35). Adicionalmente, meta-análise pré-pós em pacientes recebendo tofersena mostrou uma redução significativa na ELA-RP, favorecendo o tratamento pós-tratamento (DM = -0,28, IC de 95% [-0,40 a -0,15], P < 0,0001). Além disso, houve uma diferença significativa na redução da porcentagem de CVL prevista entre tofersena e placebo (DM = 0,53, IC de 95% [0,16 a 0,90], P = 0,005), favorecendo a tofersena. Em termos de resultados de eficácia, o tratamento com tofersena resultou em uma redução nas concentrações de SOD1 em comparação com o placebo nos ECRs incluídos. Essa diminuição nos níveis de SOD1 no LCR pode ser atribuída ao mecanismo de ação do medicamento na supressão do gene SOD1. Além disso, o tratamento com tofersena levou a uma diminuição significativa nas concentrações plasmáticas de neurofilamentos em todos os estudos, indicando uma possível desaceleração da progressão da doença.

O tamanho amostral nos estudos selecionados foi relativamente pequeno, o que limita a generalização dos resultados. Os autores da revisão concluem que há potencial benefício terapêutico, mas que os estudos têm limitações metodológicas, e há poucos dados provenientes de ensaios clínicos randomizados.

Atualmente, não constam na base de dados oficial valores de referência para o medicamento pleiteado. Orçamentos apensos aos autos citam valor de $30,618.17 dólares por frasco do medicamento (Evento 1, OUT7, Página 1).

Não foram encontrados estudos, tanto nacionais quanto internacionais, avaliando a custo-

efetividade da intervenção pleiteada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível melhora de funcionalidade e progressão mais lenta da doença. No entanto, as evidências têm limitações metodológicas, não sendo possível afirmar com certeza os potenciais benefícios clínicos.

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

Conclusão

Tecnologia: Tofersena

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Embora a tofersena apresente resultados preliminares sugerindo possível benefício na redução de biomarcadores e discreta melhora funcional em pacientes com ELA associada à mutação SOD1, as evidências disponíveis ainda são limitadas, com estudos de pequeno porte, curta duração e limitações metodológicas relevantes que impedem conclusões robustas. Por exemplo, no principal ensaio clínico, não houve diferença em desfechos clinicamente relevantes, apenas quando análises post hoc da extensão aberta do estudo foram conduzidas, ainda assim com tamanho de efeito pequeno. Esses resultados devem ser interpretados com cautela, já que apresentam limitações importantes, como não controle para múltiplas comparações. Ademais, o medicamento não possui registro na ANVISA e não integra protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas nacionais.
Além do benefício clínico incerto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira; ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade, o que pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado, ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada, na ausência de registro na ANVISA e ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Elman L, McCluskey L, Quinn C. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. UpToDate. 2025. Disponível em: www.uptodate.com/contents/clinical-features-of-amyotrophic-lateral-sclerosis-and-other-forms-of-motor-neuron-disease

2. Jimenez NG, Quinn C. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. In

UpToDate. 2025 Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/symptom-based-management-of-amyotrophic-lateral-sclerosis

3. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. N Engl J Med. 1994 Mar 3;330(9):585-91. doi: 10.1056/NEJM199403033300901.

4. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet. 1996 May 25;347(9013):1425-31. doi: 10.1016/s0140-6736(96)91680-3.

5. CONITEC - Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO - Medicamentos para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, Maio de 2023. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526_Informe_MHT_ELA.pdf

6. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica. 2021. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20210713_Publicacao_ELA.pdf

7. Maragakis NJ, Jimenez NG. Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. UpToDate. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-pathogenesis-of-amyotrophic-lateral-sclerosis

8. Goyal NA, Jimenez NG. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. UpToDate. 2025. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/disease-modifying-treatment-of-amyotrophic-lateral-sclerosis

9. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2022;387:1099-110

10. Hamad AA, Alkhawaldeh IM, Nashwan AJ, Meshref M, Imam Y. Tofersen for SOD1 amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Neurol Sci. 2025 May;46(5):1977-1985.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme Atestado Médico de 18 de junho de 2025 (Evento 1, OUT4, Página 1), a parte autora é portadora de Doença do Neurônio Motor – Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) (CID 10 G12.2). No caso específico da paciente, a condição é genética, decorrente de uma mutação patogênica identificada no gene SOD1, o que a caracteriza como uma forma familiar rara da doença. A demandante iniciou os primeiros sintomas em dezembro de 2024, atualmente apresenta uma pontuação de 43 na ALSFRS-R, compatível com quadros

em fase inicial. Pleiteia-se tratamento com Tofersena.
A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, atualmente incurável, que causa fraqueza muscular, incapacidade e, eventualmente, morte. O termo "esclerose lateral amiotrófica" é derivado da combinação do achado do exame clínico de amiotrofia com o achado patológico de esclerose lateral. Embora já tenha sido presumido ser um distúrbio motor puro, hoje se entende que há também degeneração de outras regiões do cérebro, como neurônios corticais frontais e temporais. A ELA é a forma mais comum de doença do neurônio motor e inclui patologias dos neurônios motores superiores e inferiores (1).
A manifestação clínica inicial da ELA pode ocorrer em qualquer segmento do corpo, sendo a fraqueza assimétrica dos membros a apresentação mais comum (80%). O curso progressivo da ELA pode, eventualmente, produzir um ou ambos os aspectos da doença com risco de vida: insuficiência respiratória neuromuscular e disfagia. A maioria dos pacientes com ELA morre dentro de três a cinco anos após o diagnóstico. No entanto, uma sobrevida mais longa não é rara; aproximadamente 30% dos pacientes com ELA estão vivos cinco anos após o diagnóstico, e 10% a 20% sobrevivem por mais de 10 anos (2). Os fatores associados ao aumento da sobrevida sem insuficiência respiratória incluem idade mais jovem no início dos sintomas, maior atraso do início dos sintomas até o diagnóstico, maior pontuação na escala de classificação funcional da ELA, maior capacidade vital forçada na apresentação e início dos sintomas nos membros em vez de sintomas bulbares (1).
O riluzol é o único medicamento conhecido por ter algum impacto na sobrevivência na ELA, com evidências advindas de dois ensaios clínicos randomizados (3,4). O restante do tratamento se baseia no apoio sintomático, incluindo cuidado multidisciplinar, com atenção especial ao manejo das funções respiratória e alimentar. Pode haver espasticidade muscular, levando a desconforto para o paciente e impacto na coordenação motora. Nesses casos, um medicamento anti-espasticidade oral (por exemplo, baclofeno, tizanidina) é indicado como uma opção sintomática de primeira linha. Injeções de neurotoxina botulínica podem ser úteis quando a terapia oral não é eficaz ou bem tolerada (2).
Em maio de 2023, a Conitec publicou monitoramento do horizonte tecnológico sobre potenciais tratamentos para a ELA (5). O documento concluiu que, apesar dos estudos recentes apresentarem alguns resultados positivos em desfechos pesquisados, esses estudos também apresentam limitações, como pequeno tamanho amostral, curta duração e potenciais eventos adversos graves relacionados à via de administração do medicamento (como é o caso da tofersena).