Nota Técnica 414624

Data de conclusão: 08/10/2025 14:42:22

Paciente

Idade: 5 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 414624

CID: G12 - Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas

Diagnóstico: G12 - atrofia muscular espinal e síndromes correlatas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico, resultado de exame genético.

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 2,4 mg/ml, solução injetável de 5 ml, uso intratecal, conforme protocolo.
Primeira fase: administração de 04 doses, com as 03 primeiras doses separadas por um intervalo de 14 dias e a quarta dose administrada 30 dias após a terceira dose.
Fase de manutenção: 01 dose a cada 04 meses (03 doses por ano).

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: 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: Efetividade, eficácia e segurança:
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 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).
Um aspecto a ser considerado na interpretação dos resultados refere-se à distinção entre desfechos substitutos e desfechos clínicos relevantes. O desfecho primário avaliado, a mudança no escore HFMSE, é uma medida intermediária que se presume correlacionar com benefícios clínicos significativos para o paciente, mas que não representa diretamente um ganho funcional tangível no cotidiano. Embora a diferença de 5,9 pontos entre os grupos tenha alcançado significância estatística (P<0,001), e o aumento de 3 pontos seja considerado

clinicamente significativo segundo a literatura, é importante enfatizar que essa melhora em escala padronizada não se traduziu em ganhos funcionais mensuráveis nos desfechos clínicos mais relevantes avaliados no estudo. Notavelmente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à novos marcos motores segundo critérios da OMS (20% versus 6%; P=0,08) ou na aquisição da habilidade de levantar-se ou caminhar com assistência — marcos que representariam mudanças funcionais concretas e impactantes na qualidade de vida e independência dos pacientes. Esta dissociação entre a melhora em escores motores padronizados e a ausência de benefício em desfechos funcionais clinicamente relevantes levanta questionamentos importantes sobre a magnitude do benefício terapêutico real do nusinersena para pacientes com AME tipo III, especialmente quando considerados os custos elevados, a necessidade de administração intratecal repetida e os potenciais riscos associados ao procedimento. A hierarquia de desfechos estabelecida no estudo, que priorizou a análise do HFMSE sobre os marcos motores funcionais, pode ter limitado a capacidade de demonstrar benefícios que sejam verdadeiramente significativos do ponto de vista do paciente e seus cuidadores (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, o estudo incluiu tanto pacientes deambuladores quanto não deambuladores. A análise de subgrupos mostrou que cerca de 37% dos pacientes eram deambuladores na avaliação de 6 meses, 38% na de 10 meses e 40% na de 14 meses. 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 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).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
NUSINERSENA	2,4 MG/ML SOL7 INJ CT FA VD TRANS X 5 ML		R$ 415.193,95	R$ 2.906.357,65

* 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.

Com base na prescrição juntada ao processo, e consulta na tabela de preços CMED, realizada em setembro de 2025, foi elaborada a tabela acima considerando o custo referente ao primeiro ano de tratamento (primeira fase + fase de manutenção)..
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), considerado um desfecho substituto; não foi observado benefício em termos de desfechos clínicos, como levantar-se ou caminhar sem auxílio.

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

Conclusão

Tecnologia: NUSINERSENA

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Apesar do demonstrado benefício na melhora em um parâmetro funcional (escore HFMSE), é digno de nota que este é considerado um desfecho substituto, mas que não representa diretamente um ganho funcional tangível no cotidiano. O uso da tecnologia nusinersena não demonstrou ganhos em termos de desfechos clinicamente relevantes, como levantar-se ou caminhar sem auxílio.
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.
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 baila 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/listin

g/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 autora do processo é portadora de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo III, CID 10 G12, com diagnóstico confirmado por exame genético que evidenciou deleção em homozigose do éxon 7 do gene SMN1, caracterizando a amiotrofia espinhal 5q. O diagnóstico foi realizado e documentado em laudo neurológico emitido pela neurologista infantil da Associação de Assistência à Criança Deficiente - Centro de Reabilitação Rio Grande do Sul (AACD), responsável pelo acompanhamento clínico da paciente (Evento 1, INIC1, Página 2; Evento 1, LAUDO7, Página 3). A paciente nasceu bem, sentou-se no tempo adequado, entretanto nunca conseguiu deambular, atualmente não fica em pé e faz uso de cadeira de rodas (Evento 1, ATESTMED9, Página 3). Não há relato de uso prévio de terapias medicamentosas modificadoras da doença, como nusinersena, risdiplam ou onasemnogeno, tampouco de outras tentativas terapêuticas específicas para AME, sendo a paciente virgem de tratamento modificador da doença. Os cuidados realizados até o momento foram de suporte e reabilitação multidisciplinar, sem resposta satisfatória na progressão clínica. Frente ao quadro, foi prescrito tratamento com o medicamento, tecnologia pleiteada em processo.
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).