

NAT-JUS – NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO - TRF3

NOTA TÉCNICA 01/2019 – NUSINERSEN PARA O TRATAMENTO DE ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

SOLICITANTE: Secretaria da 4ª. Vara Cível Federal de São Paulo

ÓRGÃO: Justiça Federal de 1º. Grau em São Paulo – SJSP – FÓRUM CÍVEL

PROCESSO: 5002973-84.2019.4.03.6100

REQUERENTE: F. A. (menor)

RÉU: União Federal

PEDIDO DO PROCESSO: Fornecimento do medicamento Nusinersen pela União, ao requerente

DATA DE CONCLUSÃO DA NOTA TÉCNICA: 11 de abril de 2019

RESUMO DOS AUTOS.

O requerente F.A., menor com idade de 5 anos e 2 meses de vida, requer, por meio de seus defensores, tutela antecipada de dispensação do medicamento Nusinersen (Spiranza) para tratar a doença neurológica amiotrofia muscular espinhal (AME), que teve seu diagnóstico em junho de 2015 (laudo de teste genético).

O requerente, conforme informações disponíveis em laudo médico apresentado na petição inicial, datado de janeiro de 2019, apresenta-se em estadio moderado da doença, com déficits de força predominando nos membros inferiores, mas com comprometimento já observado nos membros superiores, sem conseguir deambular de forma autônoma, retrações osteotendíneas relatadas no relatório do neuropediatra, e déficits na esfera ventilatória (realiza ventilação assistida não-invasiva durante o sono). A classificação da AME relatada pelo médico assistente, Dr. Thulio Carvalho Morais, CRM-SP 159.212, é de AME tipo 2. A criança é acompanhada pela Neuropediatria no Hospital Santa Marcelina, conforme relatório timbrado daquela instituição.

INTRODUÇÃO.

AME é uma doença neuromuscular genética rara, de caráter evolutivo, invariavelmente fatal e gravemente incapacitante, que tem altíssimos custos financeiros e psicossociais para cuidadores, familiares e para os

Justiça Federal – Sede Administrativa – Seção Judiciária de São Paulo
End.: Rua Peixoto Gomide, 768, Jardim Paulista - São Paulo – SP
CEP: 01409-903 - Tel. PABX: 11 2172-6200



sistemas de saúde em todo o mundo. Descrições detalhadas sobre a doença já foram amplamente e repetidamente relatadas nos autos.

De acordo com os seus subtipos (Figura 1), a gravidade de instalação, evolução da doença e sobrevida dos pacientes serão diferentes. Aqui, é importante repisar os conceitos da classificação clínica da AME, que interferem DIRETAMENTE na indicação da terapia requerida. Invariavelmente, em decorrência da degeneração do sistema motor e neuromuscular, portadores da AME desenvolverão complicações clínicas, nutricionais, ortopédicas, osteomusculares e respiratórias, com expectativa de vida bastante reduzida em relação às pessoas normais, a depender do subtipo apresentado.

Figura 1. Características clínicas dos subtipos de AME.

Tipo de AME	Nº de cópias de SMN2	Idade de início	Características
AME 5q tipo I	1 ou 2	Antes dos seis meses de vida	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia severa e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de 24 meses.
AME 5q tipo II	2 ou 3	Entre seis e 18 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.
AME 5q tipo III	3 ou 4	A partir de 18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, mas perdem gradativamente essa habilidade com o aumento da idade.
AME 5q tipo IV	≥4	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa.

Type	Age of onset	Requires respiratory support at birth	Able to sit	Able to stand	Able to walk	Life expectancy
0	Prenatal	Yes	No	No	No	<6 months
1	<6 months	No	No	No	No	<2 years
2	6 to 10 months	No	Yes	No	No	10 to 40 years
3	>10 months	No	Yes	Yes	Assisted	Adult
4	>3 years	No	Yes	Yes	Yes	Adult

Fontes: Relatório CONITEC, Agosto 2018; Bodamer O. UptoDate, 2019.

De nota, é importante relatar o prognóstico da doença, de acordo com seus diferentes subtipos:

- AME tipo 0 – início pré-natal, grave, tem associação com morte precoce, usualmente em semanas após o nascimento.



- AME tipo 1 – início dos sintomas entre nascimento e 6 meses de vida, tem morte por insuficiência respiratória antes dos 2 anos de vida.
- AME tipo 2 – início dos sintomas entre 3 e 15 meses de vida, costuma provocar inabilidade de deambulação ou ficar em posição de pé, mas é compatível com sobrevivência na idade adulta, sendo os indivíduos afetados usualmente atingindo 25 a 30 anos de vida, desde que com os tratamentos e suporte adequados.
- AME tipo 3 – início entre 18 meses e idade adulta, é caracterizada por fraqueza proximal progressiva e lenta dos membros, mas que leva à perda da deambulação independente e de uma vida normal.
- AME tipo 4 – início na idade adulta, é similar em progressão ao tipo 3, mas maioria dos indivíduos afetados conseguem ter uma vida adulta normal.

TRATAMENTOS DISPONÍVEIS.

Diversos tratamentos de suporte têm ocasionado uma maior sobrevida dos pacientes acometidos, ao longo dos últimos anos. Desde medicações sintomáticas até orientação nutricional (evitar desnutrição, indicação no timing correto de suplementação nutricional e nutrição enteral), terapias de reabilitação motora e respiratória, como fisioterapia neurológica e respiratória, assistência respiratória não-invasiva e invasiva, quando necessário, prevenção e tratamento das complicações decorrentes da doença, bem como avaliações regulares sobre estas funções e outras importantes, como o sono, atividades de vida diária e status ortopédico e musculoesquelético (articulações, deformidades e contraturas, escoliose, etc.).

Com a melhora evidente destas terapias de suporte ao longo dos últimos anos, observou-se um incremento (aumento) na sobrevivência dos pacientes portadores da doença, quando comparadas séries históricas de portadores nascidos entre 1995 a 2006 versus 1980 a 1994. Estas observações tiveram correlação com uma abordagem mais agressiva para a doença, bem como a evolução das diferentes formas de tratamento, e três tipos de tratamento específicos - a ventilação assistida por > 16h ao dia, realização de gastrostomia e uso de dispositivos de insuflação e exsuflação mecânicos – foram os que tiveram associação independente e significativa a esta maior sobrevivência observada.

O tratamento com drogas que modificam o curso da doença foi recentemente incorporado ao arsenal terapêutico da AME. A droga nusinersen, oligonucleosídeo que aumenta a expressão da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), leva ao aumento da produção da proteína normal, que se encontra deficiente na doença, e é atualmente a única disponível com este efeito. Foi aprovado pelas agências *Food and Drug Administration Agency* (FDA) e *European Medicines Agency* em 2016 e 2017, e posteriormente por outras diversas agências de regulação de fármacos, como no Canadá, Brasil, na Austrália e Japão. No Brasil, entretanto, embora já tenha registro na ANVISA, ainda não está disponível para dispensação gratuita pela rede pública (SUS – Sistema Único de Saúde), de acordo com recente relatório técnico, realizado depois da publicação do último estudo clínico sobre esta terapia (estudo CHERISH), em fevereiro de 2018 (Mercuri et al, 2018).



Um outro tratamento promissor envolve a reposição genética em dose única, do gene mutante SNM1 com um gene normal SNM1. Esta terapia está sendo estudada em alguns poucos estudos clínicos, com um destes estudos, envolvendo 15 pacientes, já publicado (Mendell et al, 2017).

NUSINERSEN: EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E ESTUDOS CLÍNICOS.

O Nusinersen, fabricado pela empresa Biogen, é o único agente medicamentoso atualmente disponível para o tratamento específico da AME, e embora de custo extremamente elevado, pode ser indicado (quando disponível, quer no sistema de saúde do país, pela cobertura de seguros de saúde ou por disponibilidade do paciente e/ou seus familiares em iniciar o tratamento às suas custas) para crianças com AME tipo 1 ou tipo 2, sendo deste último subtipo a indicação apenas em indivíduos entre 2 e 12 anos que preenchem os critérios clínicos utilizados no estudo randomizado CHERISH (Figuras 2 e 3).

Mesmo nos casos de AME que foram incluídos nos estudos controlados, é importante frisar que há crianças que não responderam ao tratamento – denominados pacientes não-respondedores: no estudo ENDEAR, 49% das crianças que usaram Nusinersen não tiveram melhora clínica, e 23% do grupo ativo (tomador da droga) evoluiu para a necessidade de ventilação mecânica permanente. O estudo ENDEAR (Finkel et al, 2017), aliás, foi o primeiro a demonstrar certo benefício neste tratamento, com melhoras motoras observadas em cerca de 51% dos pacientes que usaram a medicação, e nenhuma melhora no grupo controle de tratamento (que não usou a droga).

Figura 2. Critérios de Inclusão de pacientes no estudo CHERISH. *Fonte: CHERISH Protocol.*

Inclusion Criteria:

Subjects must meet all of the following criteria at Screening to be eligible:

1. Signed informed consent of parent or guardian. Signed informed assent of subject, if indicated per subject's age and institutional guidelines
2. Genetic documentation of 5q SMA (homozygous gene deletion, mutation, or compound heterozygote)
3. Onset of clinical signs and symptoms consistent with SMA at >6 months of age
4. Males and females 2 to 12 years of age
5. Can sit independently, but has never had the ability to walk independently
6. Motor Function Score (Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded) ≥ 10 and ≤ 54 at Screening
7. Able to complete all study procedures, measurements and visits and parent or guardian/subject has adequately supportive psychosocial circumstances, in the opinion of the Investigator
8. Estimated life expectancy >2 years from Screening, in the opinion of the Investigator
9. Meets age-appropriate institutional criteria for use of anesthesia/sedation, if use is planned for study procedures (as assessed by the Site Investigator and either anesthesiologist or pulmonologist)
10. For subjects who, in the opinion of the Investigator, have reached reproductive maturity, satisfy one of the following:
 - Females: have a negative pregnancy test at Screening and agrees to employ adequate contraceptive measures for the duration of the study. Acceptable contraception methods are restricted to abstinence, barrier contraceptives, intrauterine contraceptive devices or licensed hormonal products.
 - Males: be abstinent for the duration of the study

Justiça Federal – Sede Administrativa – Seção Judiciária de São Paulo
End.: Rua Peixoto Gomide, 768, Jardim Paulista - São Paulo – SP
CEP: 01409-903 - Tel. PABX: 11 2172-6200



De forma resumida, portanto, foi indicada a terapia no estudo CHERISH para crianças com AME tipo 2 entre 2 a 12 anos, com início dos sintomas após 6 meses de vida, documentação genética da doença, que não andavam mas podiam sentar de forma independente e com o escore funcional motor HFMSE entre 10-54 pontos. Entretanto, haviam critérios de exclusão (Figura 3).

Figura 3. Critérios de exclusão para uso de Nusinersen no estudo clínico CHERISH. *Fonte: CHERISH Protocol.*

Exclusion Criteria:
Subjects meeting any of the following criteria are not eligible for the study:
1. Respiratory insufficiency, defined by the medical necessity for invasive or non-invasive ventilation for >6 hours during a 24 hour period, at Screening
2. Medical necessity for a gastric feeding tube, where the majority of feeds are given by this route, as assessed by the Site Investigator
3. Severe contractures or severe scoliosis evident on X-ray examination at Screening
4. Hospitalization for surgery (i.e., scoliosis surgery, other surgery), pulmonary event, or nutritional support within 2 months of Screening or planned during the duration of the study
5. Presence of an untreated or inadequately treated active infection requiring systemic antiviral or antimicrobial therapy at any time during the screening period
6. History of brain or spinal cord disease, including tumors, or abnormalities by MRI or CT that would interfere with the LP procedures or CSF circulation
7. Presence of an implanted shunt for the drainage of CSF or an implanted CNS catheter
8. History of bacterial meningitis
9. Dosing with ISIS 396443 in any previous clinical study
10. Prior injury (e.g., upper or lower limb fracture) or surgical procedure which impacts the subject's ability to perform any of the outcome measure testing required in the protocol and from which the subject has not fully recovered or achieved a stable baseline

Em resumo, não usaram a droga no estudo que avaliou a AME tipo 2, as crianças com:

- Déficits respiratórios já presentes (ou seja, necessidade de ventilação não invasiva ou invasiva por mais de 6 horas em um período de 24 horas);
- Necessidade nutrição enteral por sonda ou gastrostomia para a maioria das refeições (não era necessária nutrição enteral exclusiva);
- Contraturas severas ou escoliose instalada;
- Comorbidade médica concomitante (por exemplo: doença medular severa, escoliose severa, deformidade da coluna, tumores, derivação ventricular, infecção de repetição, história de meningite bacteriana, lesão ortopédica ou procedimento cirúrgico nos membros prévio, desnutrição ou caquexia).

Não há certeza de benefício para outros casos com AME mais avançados, além dos casos estudados nos estudos ENDEAR (AME tipo 1) e CHERISH (AME tipo 2), como, por exemplo, em crianças mais velhas, pacientes com ventilação assistida cronicamente, portadores de comprometimento neuromuscular ou de deformidades articulares e ósseas já estabelecidas, ou em adultos com AME.



De nota, e como forma de exemplificar a gravidade desta enfermidade neurológica degenerativa, e de que a droga não é, definitivamente, salvadora ou curativa, o percentual de morte ou necessidade de ventilação assistida foi menor, mas estes desfechos ocorreram em 39% das crianças que usaram Nusinersen, versus 68% nas crianças que não usaram a droga, nos estudos randomizados (*Hazard ratio* 0.53, 95% CI 0.32-0.89).

O estudo CHERISH avaliou pacientes com AME tipo 2 e demonstrou que pacientes SELECIONADOS (com os critérios de inclusão e exclusão acima descritos) que receberam Nusinersen tiveram uma melhora média na escala motora usada no trial (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* - HFMSE) de 3.9 pontos após 15 meses de tratamento, versus um declínio de 1 ponto nesta escala no grupo controle – com diferença média de 4.9 pontos (95% CI 3.1-6.7). Ocorreram poucos efeitos adversos, notadamente em relação ao aumento de infecções do trato respiratório e constipação. Outros efeitos menos frequentes foram trombocitopenia, alterações da coagulação e toxicidade renal. O seguimento do estudo foi bastante curto, de 15 meses. Possivelmente os investigadores devem prosseguir com o *follow-up* destas crianças, e publicar novos dados futuramente. Até a emissão desta nota técnica, não há mais dados de seguimento além deste período.

O custo médio da droga e sua disponibilidade, ou acesso dos pacientes à medicação, é um item importante na escolha desta terapia. A média de custo de cada dose da droga (ampola de 5ml) é de cerca de U\$125.000, sendo suas aplicações, por via intratecal (por injeções no espaço líquórico), realizadas a cada 4 meses na fase de manutenção, e a cada 15 dias até 30 dias no começo da terapia.

Portanto, a despeito da positividade do tratamento nos dois estudos clínicos controlados (ENDEAR e CHERISH), observa-se que a população que foi submetida ao tratamento foi restrita, e apenas uma parte dos portadores de AME (AME tipo 1 e 2 sem comprometimentos respiratórios ou osteomusculares importantes) pode vir a ter benefício com a terapia.

Como exemplo da dificuldade e das restrições, da intensa regulação destas terapias de altíssimo custo pelos governos de diversos países, cito um exemplo da agência canadense de análise de drogas e novas tecnologias (CADTH, 2017), que restringe a indicação e reembolso da droga pelo governo daquele país apenas em grupo seletivo de portadores de AME, a seguir:

- Documentação genética da deleção que ocorre na doença, sendo homozigótica ou heterozigótica, ou de 2 cópias do gene *SNM2*;
- Duração da doença sendo < 26 semanas, com início dos sinais e sintomas, e que estes sejam consistentes com AME, após a primeira semana de nascimento e até 7 meses de idade;
- Que os pacientes não estejam em ventilação invasiva;
- Que o tratamento seja interrompido se, antes da 5ª. dose ou após esta, não seja demonstrada estabilidade ou melhora da função motora (pela escala usada nos estudos clínicos); ou se ventilação mecânica permanente invasiva esteja sendo realizada;
- Se o paciente estiver acompanhado por especialista com expertise em doenças neuromusculares e AME;



- Se houver redução do custo da droga por parte do fabricante;
- E que dados de uso de “vida real” da droga Nusinersen sejam coletados para reavaliação da droga no futuro.

Ou seja, a agência canadense autoriza apenas portadores de AME tipo 1 a receberem reembolso e dispensação da droga, incluindo nestas indicações restrições ventilatórias utilizadas no estudo CHERISH. Ademais, a mesma agência governamental canadense informa o alto impacto e a falta de custo-efetividade do tratamento com nusinersen, mesmo na hipótese de redução de valores cobrados pela farmacêutica fabricante da medicação:

“A reanálise da revisão farmacológica CADTH com um modelo de custo-utilidade submetido à indústria fornecedora da droga observou que o nusinersen não foi custo-efetivo pelo preço apresentado, com custos por anos-de-vida-e-qualidade-ajustados (QALY) de \$9.2 milhões de dólares para AME tipo 1, e de 24.4 milhões de dólares para AME tipo II. Resultados para AME tipo II são incertos (ausências de dados clínicos adequados), mas são estimados em \$7.4 milhões de dólares. Em um cenário de redução de 95% do preço da droga, o aumento da razão de custo-efetividade ainda excede \$400.000 dólares por QALY.” (Tradução livre; texto original abaixo).

“CADTH Common Drug Review (CDR) reanalysis of a cost-utility model submitted by the manufacturer found that nusinersen was unlikely to be cost-effective at the submitted price, with costs per quality-adjusted life-year (QALY) of \$9.2 million for SMA type I and \$24.4 million for SMA type II. Results for SMA type III were uncertain due to lack of appropriate clinical data, but were estimated at \$7.4 million per QALY. Under a scenario of a 95% price reduction for nusinersen, incremental cost-utility ratios (ICURs) still exceed \$400,000 per QALY.”

Recente estudo farmacoeconômico sueco (Zuluaga-Sanchez et al, 2019) avaliou a custo-efetividade da droga em modelos de AME na forma infantil (início < 6 meses de vida) versus início mais tardio (> 6 meses de vida), considerando-se expectativas de vida mais curtas e ou mais longas, respectivamente. Suas conclusões são similares às da agência regulatória do Canadá, demonstrando um incremento expressivo das razões de custo-efetividade (incluindo QALY dos cuidadores) de 5.64 milhões SEK (coroas suecas), ou €551.300, e de 3.19 milhões SEK (€311.800) por ano de QALY ganho, nos modelos de AME infantil e início tardio, respectivamente. O mesmo estudo conclui que a droga não é custo-efetiva, considerando-se ganhos de QALYs às custas de aumento de custos acima de €2 milhões (2 milhões de euros), notadamente associados à manutenção da droga. Entretanto, os autores suecos ressaltam que, na Suécia, o nusinersen ganhou dispensação pelo sistema de saúde governamental daquele país, que é sabidamente público e socializado, desde 2017, mas apenas para AME dos tipos 1 e 2, com indicações seletas, à semelhança da agência reguladora canadense.

Governos de países como Alemanha, Austrália e Reino Unido realizaram programas de acesso à droga nusinersen para AME, assim que as evidências favoráveis a este tratamento foram surgindo na literatura, mas



com inclusão de pacientes extremamente restrita, apenas de crianças com AME tipo 1, e publicaram recentemente estudos observacionais de “vida real” com o uso de nusinersen em AME.

É importante relatar que algumas famílias nestes países, a despeito das novas evidências sobre o nusinersen, e mesmo sendo incluídas nos programas de acesso governamentais, optaram, no meio do tratamento, pela parada do mesmo, tendo em vista tratar-se de tratamento não curativo, de eficácia incerta a longo prazo, sem demonstração de maior sobrevida final, e de caráter invasivo, pois consiste em administração intratecal da medicação (injeções da droga na coluna dos pacientes acometidos, por meio de punção liquórica no espaço intratecal), em intervalos regulares com média a cada 4 meses, lembrando que os pacientes são crianças lactentes e de menor idade, sendo, na maioria das vezes, necessária a realização de anestesia geral para aplicação da medicação. E, do ponto de vista médico, é sabido que submeter crianças pequenas e lactentes, com doenças neuromusculares graves como esta, predispostas a complicações respiratórias ou relacionadas a ventilação mecânica, a uma anestesia geral para cada administração do medicamento, significa definitivamente aceitar a realização de procedimentos com riscos clínicos aumentados e inerentes tão somente a esta forma de administração da droga.

Na série australiana, por exemplo, foi observado que 20% dos pacientes interromperam o tratamento disponibilizado pelo governo, por entendimento das famílias de optarem por manter cuidados paliativos, visando minimizar o sofrimento das crianças acometidas pela doença.

Por fim, cumpre esclarecer a situação do Brasil. A CONITEC, órgão governamental brasileiro ligado à ANVISA, que analisa a possibilidade de incorporação de novas drogas e tecnologias no SUS, já se manifestou contrariamente à dispensação do Nusinersen para AME, em parecer emitido posteriormente às publicações do ENDEAR e CHERISH e, portanto, contando com as evidências surgidas pelos dois principais estudos clínicos controlados disponíveis.

Tabela 1. Graus de recomendação e evidência do sistema GRADE, nos tratamentos em Medicina.

Grau de Recomendação	Descrição
1	Recomendação forte : Benefícios claramente superam os riscos e problemas (ou vice-versa) para a maioria, se não todos os pacientes.
2	Recomendação fraca : Benefícios e riscos se aproximam e são balanceados, ou há incertezas.
Graus de Evidência	Descrição
A	Evidência de alta qualidade : Consistente com estudos clínicos randomizados, ou evidências robustas em outros formatos.
B	Evidência de moderada qualidade : Evidência vinda de estudos clínicos randomizados com limitações importantes, ou evidências muito fortes em outros formatos de estudos.
C	Evidência de baixa qualidade : Vinda de estudos observacionais, estudos clínicos não sistemáticos ou de estudos randomizados com sérias restrições.



CONCLUSÕES.

A droga modificadora da doença neurológica Atrofia Muscular Espinhal (AME), denominada Nusinersen, é aprovada pelas agências de regulação de medicamentos em diversos países, incluindo o Brasil. A indicação mais preconizada da droga, de acordo com as evidências científicas disponíveis e revisadas até Abril de 2019, é para lactentes com a forma precoce da doença, AME tipo 1 (início antes dos 6 meses de vida), com recomendação grau **1B (recomendação forte, com evidência de qualidade moderada)** – vide Tabela 1 (acima), com descrições do sistema Grade de recomendação e evidências clínicas.

Para crianças entre 2 e 12 anos, com formas tardias de início da doença (AME 2 ou 3), serão candidatos à medicação aqueles que preenchem os critérios de inclusão e exclusão do estudo CHERISH (Figuras 2 e 3), com grau de recomendação menos robusto, **2C (recomendação fraca com evidência de baixa qualidade)**, tendo em vista a demonstração de eficácia desta droga no desfecho motor das crianças tratadas no estudo, em seguimento apenas de pouco mais de um ano (15 meses), sem dados de eficácia a longo prazo ou sobre desfechos de mortalidade e/ou aumento de sobrevida. Não há dados de eficácia do nusinersen para outras formas da doença.

Para o caso em análise, em criança de 5 anos e 2 meses de vida, portador de AME tipo 2, com comprometimento inicial das articulações e comprometimento ventilatório já instalado (necessidade de ventilação não-invasiva pelo período noturno), não há indicação, na literatura médica atual, da droga requerida.

REFERÊNCIAS

1. Bodamer O. Spinal Muscular Atrophy. In: UptoDate. Literature review current through: Mar 2019 (Acesso em Abril 2019).
2. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007; 69:1931.
3. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017; 377:1713.
4. CHERISH Protocol. In: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1710504/suppl_file/nejmoa1710504_protocol.pdf (Acesso em Abril de 2019).
5. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.). In: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533397/pdf/Bookshelf_NBK533397.pdf (Acesso em Abril de 2019).
6. FDA approves first drug for spinal muscular atrophy. U.S. Food & Drug Administration. In: <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm534611.htm> (Acesso em Abril de 2019).



7. European Medicines Agency. First medicine for spinal muscular atrophy. In: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-spinal-muscular-atrophy> (Acesso em Abril de 2019).
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2017; 377:1723.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med 2018; 378:625.
10. Zuluaga-Sanchez et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. Pharmacoeconomics 2019.
11. Relatório CONITEC, Ministério da Saúde, agosto de 2018. In: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_nusinersena_5q_tipo_I_2018_CP.pdf (Acesso em Abril de 2019).

DATA: São Paulo, 11 de Abril de 2019.

Parecer realizado pela equipe do Nat JUS – TRF3 – SJSP.

