

NOTA TÉCNICA Nº 1790/2022- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5006276-04.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 12/08/2022
- 1.5. Data da Resposta: 25/08/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/03/2013 – 09 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal Progressiva – Tipo 3 – CID 10 G12.1.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

- 1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora (medicamento de escolha)? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece a autora e com que resultados? **Não faz parte do tratamento habitual de pacientes com AME tipo 3.**
- 2. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação acolhida pelo MS ou proposta de não incorporação? **O medicamento foi adotado para pacientes com AME tipo 1 e tipo 2.**
- 3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente? **Não.**
- 4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da parte autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido? **Independentemente do tratamento estabelecido, trata-se de doença neurológica crônica, degenerativa, sem cura.**
- 5. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar? **Sim.**
- 6. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento? **Sim. Os cuidados são pormenorizados na bula aprovada e cadastrada na ANVISA.**

7 O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando? Se não estiver registrado na Anvisa, está registrado em grandes agências internacionais? **O medicamento tem registro na ANVISA.**

8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Spinraza – Nusinersena 2,4mg/ml – uso contínuo - aplicar 01 seringa (5ml) intra tecal lombar – Dose de ataque (1 seringa no 1º dia; 1 seringa após 14 dias da 1ª aplicação; 1 seringa após 28 dias da 1ª aplicação e 1 seringa após 30 dias da 3ª aplicação). Dose de manutenção (1 seringa a cada 4 meses após a 4ª aplicação).**

4.2. Princípio Ativo: NUSINERSENA

4.3. Registro na ANVISA: 1699300080010

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: sim.

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há.

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Nusinersena

4.7.2. Laboratório: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

4.7.3. Marca comercial: Spinraza

4.7.3. Apresentação: 2.4 mg/ml sol inj ct fa vd trans x 5 ml

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 488.419,04

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não adquirido

4.8: Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: vide receita

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA. Referência agosto de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de outubro/2019, nº 492, recomenda o uso da medicação para o subtipo I. Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa grave, autossômica recessiva, decorrente de um defeito no gene do neurônio motor SMN. Esse gene é duplicado em seres humanos (existe o SMN1 e o SMN2), tal que o SMN1 é o responsável pela produção funcional da proteína SMN, a qual é fundamental ao desenvolvimento e sobrevivência do neurônio motor. Crianças com AME tipo 1 apresentam: paralisia flácida simétrica e grave com incapacidade de sustentação do tronco e cabeça; dificuldade para chorar e sugar; fasciculações da língua; dificuldade para respirar progressiva; deformidade progressiva da caixa torácica e dos membros devido à paralisia da musculatura. Essas crianças requisitam suporte nutricional com sondas e gastrostomia, além de suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica e aspiração de líquidos e resíduos presentes na faringe. Algumas crianças apresentam uma sobrevida mais longa, mas muitas falecem por volta dos dois anos de idade por complicações respiratórias.

Por outro lado, pacientes com AME tipo 3 apresentam um curso clínico mais brando, tendo melhor prognóstico e maior expectativa de vida, inclusive com expectativa de se alcançar a vida adulta, apesar do comprometimento motor. O paciente em questão é um adolescente de 15 anos de idade com AME tipo 3.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

O medicamento nusinersen se mostrou eficaz para o tratamento de pacientes com AME tipo 1, sendo, para esses pacientes, uma opção terapêutica garantida após análise pela CONITEC e elaboração de PCDT direcionado à doença.

A plataforma ClinicalTrials.gov (National Institute of Health) tem 33 estudos registrados para pesquisa de nusinersen (Spinraza). Excluindo os resultados encontrados com pesquisas em adultos ou em condições diferentes de AME ou que na verdade utilizam outros medicamentos, não foi identificado um ensaio clínico com dados publicados sobre o uso de nusinersen em pacientes com AME tipo 3.

Não foram encontrados ensaios clínicos prospectivos, com o uso de nusinersen em pacientes com AME tipo 3. Existem dados observacionais e/ou retrospectivos que sugerem um pequeno ganho no desempenho neuromuscular desses pacientes. Esses ganhos são pequenos e inconsistentes dentre os diversos testes neurológicos aplicados.

AME é uma doença crônica sem cura e com importante comprometimento da funcionalidade e da qualidade de vida. Pacientes com AME tipo 3 apresentam um prognóstico melhor que aqueles com AME tipo 1 ou tipo 2, alcançando a adolescência e vida adulta. Por isso, a utilização de desfechos como “ganho de sobrevida” ou “ganho de qualidade de vida” seriam interessantes. Também não foram encontradas publicações de qualidade moderada ou alta que utilizem esses parâmetros.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Não existem dados de boa qualidade que assegurem o benefício do medicamento aos pacientes com AME tipo 3.

Apesar de soar razoável que um medicamento que funciona em pacientes com AME tipo 1 também funcione naqueles com AME tipo 3, isso não é uma afirmação que possa ser considerada cientificamente verdadeira. Como pacientes com AME tipo 1 apresentam maior comprometimento/gravidade, um medicamento com potencial de benefício tende a se demonstrar mais eficaz justamente na parcela de pessoas com a doença na forma mais grave. Por vezes, quando o mesmo medicamento é testado em outros “espectros” da mesma doença, o benefício não se sustenta.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Spinal+Muscular+Atrophy+type+3&term=Nusinersen&cntry=&state=&city=&dist=>

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=spinraza&cntry=&state=&city=&dist=>

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_AME.pdf

Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. Neuromuscul Disord. 1994 Sep-Nov;4(5-6):497-502. doi: 10.1016/0960-8966(94)90090-6. PMID: 7881295.

Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT, Shell R, Kuntz N, Castro D, Parsons J, Connolly AM, Chiriboga CA, McDonald C, Burnette WB, Werner K, Thangarajh M, Shieh PB, Finanger E, Cudkowicz ME, McGovern MM, McNeil DE, Finkel R, Iannaccone ST, Kaye E, Kingsley A, Renssch SR, McGovern VL, Wang X, Zaworski PG, Prior TW, Burghes AHM, Bartlett A, Kissel JT; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. Ann Neurol. 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29149772; PMCID: PMC5776712.

Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, De Vivo DC, Kaufmann P. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology. 2007 Nov 13;69(20):1931-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9. PMID: 17998484.

Chung BH, Wong VC, Ip P. Spinal muscular atrophy: survival pattern and functional status. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):e548-53. doi: 10.1542/peds.2004-0668. Epub 2004 Oct 18. PMID: 15492357.

Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(4):453-465. doi: 10.3233/JND-190416. PMID: 31594243; PMCID: PMC6918909.

Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, Grandis M, Trojsi F, Cerri F, Ferraro M, Bozzoni V, Caumo L, Piras R, Tanel R, Sacconi E, Meneri M, Vacchiano V, Ricci G, Soraru' G, D'Errico E, Tramacere I, Bortolani S, Pavesi G, Zanin R, Silvestrini M, Politano L, Schenone A, Previtali SC, Berardinelli A, Turri M, Verriello L, Coccia M, Mantegazza R, Liguori R, Filosto M, Marrosu G, Siciliano G, Simone IL, Mongini T, Comi G, Pegoraro E. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1166-1174. doi: 10.1136/jnnp-2020-323822. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32917822.

Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J*. 2020 Aug 7;67(9):A02200100. PMID: 32800069.

Faravelli I, Meneri M, Saccomanno D, Velardo D, Abati E, Gagliardi D, Parente V, Petrozzi L, Ronchi D, Stocchetti N, Calderini E, D'Angelo G, Chidini G, Prandi E, Ricci G, Siciliano G, Bresolin N, Comi GP, Corti S, Magri F, Govoni A. Nusinersen treatment and cerebrospinal fluid neurofilaments: An explorative study on Spinal Muscular Atrophy type 3 patients. *J Cell Mol Med*. 2020 Mar;24(5):3034-3039. doi: 10.1111/jcmm.14939. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32032473; PMCID: PMC7077557.

Meyer T, Maier A, Uzelac Z, Hagenacker T, Günther R, Schreiber-Katz O, Weiler M, Steinbach R, Weyen U, Koch JC, Kettemann D, Norden J, Dorst J, Wurster C, Ludolph AC, Stolte B, Freigang M, Osmanovic A, Petri S, Grosskreutz J, Rödiger A, Griep R, Gaudlitz M, Walter B, Münch C, Spittel S. Treatment expectations and perception of therapy in adult patients with spinal muscular atrophy receiving nusinersen. *Eur J Neurol*. 2021 Aug;28(8):2582-2595. doi: 10.1111/ene.14902. Epub 2021 Jun 16. PMID: 33960080.

Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, Schocke M, Schneider R, Kocak T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. *J Neurol*. 2019 Jan;266(1):183-194. doi: 10.1007/s00415-018-9124-0. Epub 2018 Nov 20. PMID: 30460449.

Wadman RI, van der Pol W, Bosboom WMJ, Asselman F, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AFJE. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD006282. DOI:
10.1002/14651858.CD006282.pub5

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP