

Nota Técnica 574747

Data de conclusão: 21/09/2026 13:00:11

Paciente

Nome: [REDACTED]

Data de Nascimento: 29/04/1970

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Jales/SP

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5001989-90.2026.4.03.6703

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 6º Núcleo de Justiça 4.0

Tecnologia 574747

CID: G12.2 - Doença do neurônio motor

Diagnóstico: Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)

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: Não há. O SUS disponibiliza o riluzol (6).

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 durante 1 a 3 minutos. 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. 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 líquido 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 a 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 ($P = 0,005$). Em termos de resultados de eficácia, o tratamento com tofersena resultou em uma redução nas concentrações de SOD1 no LCR 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. Os resultados de funcionalidade também foram avaliados, e melhorias significativas foram observadas nas pontuações da taxa de declínio da ALSFRS-R após a terapia com tofersena, em comparação com o período pré-terapia. Em estudos abertos ou observacionais, as diminuições nas pontuações da ALSFRS-R foram até mesmo interrompidas ou tiveram melhora em alguns pacientes tratados. Essa melhora pode impactar positivamente na qualidade de vida dos pacientes com ELA e reduzir sua necessidade de assistência. 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.

Por fim, trazemos um estudo observacional que avaliou, em condições de prática clínica real, a evolução de pacientes com esclerose lateral amiotrófica associada à mutação no gene SOD1 (SOD1-ELA) tratados com tofersena. Entre março de 2022 e abril de 2023, 24 pacientes

provenientes de dez centros alemães de referência em ELA foram acompanhados, sendo avaliadas a escala funcional ALSFRS-R, a taxa de progressão da doença, os níveis séricos de neurofilamento de cadeia leve (NfL), os níveis de neurofilamento de cadeia pesada fosforilada (pNfH) no líquido cefalorraquidiano (LCR) e a ocorrência de eventos adversos. Durante o período de observação, a mediana da ALSFRS-R reduziu-se de 38,0 para 35,0 pontos, correspondendo a uma taxa mediana de progressão de 0,11 ponto perdido por mês. Observou-se redução significativa dos níveis séricos de NfL, de 78,0 para 36,0 pg/mL ($p=0,02$), e dos níveis de pNfH no LCR, de 2.226 para 1.151 pg/mL ($p=0,02$). Entre os pacientes avaliados no LCR, pleocitose foi identificada em 73% (11/15) e síntese intratecal de imunoglobulinas em 9 de 10 pacientes. Foram registrados dois eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Os resultados demonstraram redução dos biomarcadores NfL sérico e pNfH no LCR durante o tratamento, enquanto a avaliação funcional apresentou redução discreta da ALSFRS-R no período de acompanhamento. A ocorrência de pleocitose e síntese intratecal de imunoglobulinas, incluindo casos associados a manifestações clínicas de mielorradiculite, constitui achado de segurança relevante e pode indicar resposta inflamatória ou autoimune relacionada ao tratamento (11).

Custo:

Atualmente, não constam na base de dados oficial valores de referência para o medicamento pleiteado. Não foram localizados orçamentos anexos aos autos. A inicial cita valor de R\$ 341.267,52 por frasco do medicamento e valor anual do tratamento de R\$4.095.210,28 (Id.599707248 - Pág. 2).

Não foram encontrados estudos, tanto nacionais quanto internacionais, avaliando a custo-efetividade da intervenção pleiteada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível 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 existam evidências de potencial benefício do uso da Tofersena no que diz respeito à funcionalidade de pacientes com ELA, os estudos apresentam limitações metodológicas, e o potencial impacto nos sintomas da doença é de tamanho de efeito limitado. O principal estudo não demonstrou diferença sobre a escala ALSFRS-R que mede a progressão da doença nas primeiras 28 semanas em relação ao placebo, sendo observada apenas diferença na extensão de 52 semanas indicando um declínio numérico menor na pontuação ALSFRS-R do que aqueles que iniciaram o tratamento com tofersena após a semana 28. As diferenças observadas na redução de marcadores bioquímicos não podem ser traduzidas em benefícios de relevância clínica aos pacientes. Os estudos disponíveis indicam um potencial retardo da progressão funcional da doença, porém não pode ser tratado como interrupção ou reversão da ELA.

O tratamento é aprovado pela FDA, mas ainda não foi avaliado pela ANVISA para registro como medicamento no Brasil.

Pertinente ao caso em tela não foram descritos nos documentos médicos quais outras medidas não farmacológicas estão sendo adotadas para o tratamento de suporte. Nesse sentido, o PCDT publicado pelo Ministério da Saúde salienta a importância do suporte ventilatório não invasivo como a terapia que mais aumenta a sobrevida dos pacientes com ELA.

Assim, frente à incerteza de benefício em termos de prognóstico da doença, ausência de registro na ANVISA e de avaliação pela CONITEC justifica-se parecer desfavorável ao pleito.

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.
11. Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. EClinicalMedicine. 2024;69:102495. Published 2024 Feb 15. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102495

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: NAT-Jus Doenças Raras - HCPA/TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, trata-se de paciente de 56 anos diagnosticado com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). O paciente iniciou sintomas em maio de 2023, apresentando inicialmente rigidez em membro inferior esquerdo, dificuldade para marcha, câibras, fasciculações e fraqueza progressiva assimétrica predominantemente à esquerda. O diagnóstico de ELA foi confirmado por eletroneuromiografia em setembro de 2023, demonstrando processo neurogênico motor difuso com desnervação ativa e crônica em segmentos cervicais, torácicos e lombossacrais. A investigação genética identificou variante no gene SOD1, além de história familiar relevante sugestiva de doença neurodegenerativa hereditária, incluindo tio paterno com ELA rapidamente progressiva e pai com alterações comportamentais sugestivas de demência frontotemporal (DFT). O paciente ainda apresenta função bulbar e respiratória preservadas, com espirometria recente demonstrando capacidade vital forçada (CVF) de 99% do previsto. Sua evolução clínica tem ocorrido com redução média aproximadamente 0,5 ponto por mês na escala ALSFRS-R ao longo do último ano (Id.599708156 - Pág. 1-4).

A presente nota técnica versará sobre o uso de Tofersena para o tratamento de pacientes com Esclerose Lateral Amiotrófica.

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).