

**NOTA TÉCNICA Nº 6719/2025 - NAT-JUS/SP**

**1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5003025-43.2025.4.03.6109
- 1.3. Data da Solicitação: 25/08/2025
- 1.4. Data da Resposta: 22/10/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

**2. Paciente**

R. de G. S.

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/01/1973 – 52 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença do neurônio motor – CID G12.2

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



#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
QALSODY - Dose de ataque 100mg semana 1,2 e 3. Manutenção a cada 4 semanas após a 5	TOFERSEN	Não tem	Não	Riluzol	Não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
QALSODY	Qalsody	Biogen	100mg/15ml	**	00mg/sem ana	100.000 a 200.000 com base em estimativas de importadores
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>						
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>						<b>SAÚDE PÚBLICA</b>

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

##### 4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência outubro 2025

##### 4.3. Recomendações da CONITEC: NÃO AVALIADO

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa do primeiro e do segundo neurônio motor, sem cura, de evolução progressiva. Os pacientes apresentam sintomas de fraqueza, hiperreflexia, fasciculações musculares, atrofia e espasticidade. A doença pode começar em um determinado grupo muscular e de forma sutil, mas tem progressão para quase todos os músculos estriados esqueléticos ao longo do tempo. Habitualmente, pacientes apresentam como manifestação inicial uma fraqueza assimétrica dos membros inferiores. Pacientes com a doença evoluída apresentarão limitação ao leito, insuficiência ventilatória com dependência de ventilação mecânica, impossibilidade de se alimentar por via oral, incapacidade de se comunicar por meio da fala (os movimentos oculares são preservados).

Pacientes com ELA podem ter uma mutação no gene SOD1. 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 nucléicos 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 RNAase; modulando processos nos quais o RNA está envolvido; aumentando a expressão de material genético.

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 subsequente expressão proteica.

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia**

A droga obteve autorização para comercialização pelo FDA em abril de 2023 (Tofersena no FDA). Não há registro do medicamento na ANVISA.

Existe PCDT específico para esclerose lateral amiotrófica (ELA), mas tofersena não é discutida neste documento (PCDT de ELA). No documento intitulado Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), número 01 de 2023, foram analisadas as evidências até o momento de tofersena para o manejo de ELA (MHT 01/2023). O MHT apresenta o seguinte texto:

Foram encontrados dois estudos referentes ao Tofersen, VALOR (NCT03070119) e ATLAS (NCT04856982), descritos a seguir. O estudo VALOR (Miller T, 2020; Miller TM, 2022) é um ensaio clínico fase 3, multicêntrico internacional, randomizado, duplo-cego e financiado pela Biogen Inc. O objetivo do ensaio clínico foi avaliar a eficácia clínica, segurança, tolerabilidade e farmacocinética de doses crescentes de tofersen em pacientes com ELA com a mutação SOD1. O estudo teve início em janeiro de 2016 e finalizou em julho de 2021. A randomização ocorreu na

proporção de 2:1. Os participantes do grupo intervenção receberam injeção intratecal em bolus de 15 ml de tofersen (100 mg), enquanto o outro grupo recebeu o volume equivalente em placebo. As doses foram administradas por 24 semanas. O desfecho primário foi mudança na inclinação da curva de acompanhamento do score ALSFRS-R a partir da linha de base até a semana 28, avaliado somente para o subgrupo de pacientes que apresentava doença de rápida progressão. A análise estatística dos desfechos secundários (morte, concentração de SOD1 no líquido cefalorraquidiano, concentração de cadeias leves de neurofilamento no plasma, porcentagem do valor previsto da capacidade vital lenta, megascore de dinamometria, frequência de eventos de morte ou ventilação mecânica permanente em contabilização única) seriam apresentados apenas se o resultado do desfecho primário fosse considerado estatisticamente significante. Entre os desfechos de segurança, incluíram-se a ocorrência de eventos adversos totais e eventos adversos graves. Os resultados do estudo foram relatados na publicação de Miller et al 2022. Um total de 108 participantes foram randomizados (72 receberam tofersen e 36 receberam placebo), dos quais, 60 foram classificados no subgrupo de progressão rápida. Para avaliar mudança do score ALSFRS-R, foi utilizado o modelo estatístico ANCOVA com alpha de 0,05 para todos os participantes do subgrupo de rápida progressão (intention-to-treat). A mudança total no score a partir da linha de base foi de -6,98 no grupo intervenção e de -8,14 no grupo placebo. A diferença na mudança da inclinação foi de 1,2 entre os dois grupos, sem atingir significância estatística ( $p = 0,97$ ). Não foram apresentadas análises estatísticas para os desfechos secundários. Quanto aos desfechos de segurança, o estudo incluiu 104 dos 108 participantes randomizados. A maioria dos eventos adversos foi considerado leve ou moderado, não causou saída ou descontinuação do estudo, e estava relacionado à progressão da doença ou à punção lombar [81% (29) no grupo placebo e 81% (58) no grupo intervenção], incluindo dor devido à punção lombar, cefaleia, dores nos braços ou nas pernas, dores nas costas e quedas. No total, sete participantes apresentaram eventos neurológicos graves, incluindo mielite, meningite química ou asséptica, radiculopatia lombar, aumento da pressão intracraniana e papiledema. O estudo também conta com uma fase de extensão aberta, que inclui 95 participantes recebendo tofersen por 236 semanas, com término estimado para junho de 2024. O estudo coletou dados de tempo até a morte ou até ventilação mecânica permanente e tempo de sobrevida em 225 dias. Não há publicação desses resultados até o momento (novembro de 2022). Os eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos participantes foram dor de cabeça, dor devido à punção lombar, queda, dor nas costas, dor no membro superior e inferior, artralgia, concentração de proteínas no líquido cefalorraquidiano (LCR) elevada, fadiga, síndrome pós punção lombar, mialgia, queda na contagem de células brancas no LCR, náusea, constipação e febre. Os eventos adversos graves, que ocorreram em 2% ou mais dos participantes, foram insuficiência respiratória, pneumonia aspirativa, embolismo pulmonar, insuficiência respiratória aguda e

odinofagia. Quanto às limitações referentes aos desfechos clínicos, os autores destacam a baixa associação entre a presença da mutação SOD1 com prognóstico a curto prazo, bem como da baixa relação do score ALSFRS-R com o prognóstico a curto prazo. As limitações quanto aos desfechos de segurança incluem a necessidade de imputação de 20% de dados faltantes. ATLAS (Benatar M, 2022) é um ensaio clínico de fase 3 randomizado e duplo cego. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia do tofersen em pacientes pré-sintomáticos, carreadores da mutação SOD1 e com níveis elevados de neurofilamento no líquido cefalorraquidiano, um marcador de lesão axonal e neurodegeneração. O desfecho primário é a porcentagem de participantes com emergências clínicas relacionadas à ELA por um período de 12 meses. O estudo ainda está em andamento, foi iniciado em maio de 2017 e tem término estimado para agosto de 2027, e também é financiado pela Biogen.

A busca por artigos envolvendo tofersen como ensaios clínicos de fase 3 ou revisões sistemáticas não permitiu encontrar novas publicações de estudos com desfechos neuromotores.

Foi identificada uma publicação (Meyer T, 2023) na qual 6 pacientes com ELA e presença da mutação SOD-1 receberam tofersena. Neste estudo, os autores apenas descrevem que 5 pacientes tiveram progressão lenta e 1 paciente teve progressão rápida da doença. Além disso, os pacientes que receberam o medicamento tiveram uma redução dos níveis de neurofilamentos leves no sangue, o que poderia ser um indicativo do mecanismo de ação da droga e, talvez, um marcador de seguimento.

O preço estimado para uso do medicamento em pessoas com 70 Kg e 173 cm (medidas consideradas como padrões para bases de cálculos) é de aproximadamente R\$ 221.945,59.

## **6. Conclusão**

### **6.1. Parecer**

(  ) Favorável

(  ) Desfavorável

### **6.2. Conclusão Justificada**

A droga tofersena carece de estudos clínicos que indiquem a presença ou a ausência de benefício clínico. No único ensaio clínico de fase 3 publicado na literatura, o grupo que recebeu a droga não alcançou nenhum ganho clínico, apesar de ter tido alteração em marcadores laboratoriais. Ressalta-se que não foi encontrado registro desta droga na ANVISA.

O Riluzol está disponível no SUS para o tratamento da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) aprovado pela CONITEC.

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

## **7. Referências bibliográficas**

BENATAR, M. et al. Design of a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial of Tofersen Initiated in Clinically Presymptomatic SOD1 Variant Carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics*, v. 19, n. 4, p. 1248–1258, jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Medicamentos para o tratamento de Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília, DF, maio de 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526\\_Informe\\_MHT\\_ELA.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526_Informe_MHT_ELA.pdf). Acesso em: 10 de novembro de 2023.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Lateral Amiotrófica – Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 36 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Informe do Monitoramento de Horizonte Tecnológico: Esclerose Lateral Amiotrófica. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526\\_Informe\\_MHT\\_ELA.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2023/20230526_Informe_MHT_ELA.pdf)

MEYER, T. et al. Neurofilament light-chain response during therapy with antisense oligonucleotide tofersen in SOD1-related ALS: Treatment experience in clinical practice. *Muscle & Nerve*, v. 67, n. 6, p. 515–521, jun. 2023.

MILLER, T. et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *The New England Journal of Medicine*, v. 383, n. 2, p. 109–119, 9 jul. 2020.

MILLER, T. M. et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *The New England Journal of Medicine*, v. 387, n. 12, p. 1099–1110, 22 set. 2022.

## **8. Outras Informações – conceitos**

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

### **CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.**

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

### **RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais**

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf)

### **REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais**

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

### **ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar**

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde,

regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

#### **ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária**

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

**PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

**FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA** é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão

correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**