

NOTA TÉCNICA Nº 4948/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 3ª Vara Federal de Santo André
- 1.3. Processo nº: 5004414-80.2023.4.03.6126
- 1.4. Data da Solicitação: 25/10/2023
- 1.5. Data da Resposta: 07/11/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 19/12/1986 – 36 anos
- 2.2. Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal Progressiva – CID10 G12.1 – sp

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
SPINRAZA 2,4MG/ML
- 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: nusinersena para AME tipo I e II (até 18 meses de idade); Risdiplam para tipo I e II.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há.
- 4.7. 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 4 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.

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 4 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 4.

Apesar de soar razoável que um medicamento que funciona em pacientes com AME tipo 1 também funcione naqueles com AME tipo 4, 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. O elevado custo do medicamento afeta a sua margem de custo-benefício, conforme expresso na avaliação de 2021 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

5.5. Referências bibliográficas:

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

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/audiencias_publicas/relatoriorecomendacaoconitec_nusinersena_ameiieiii.pdf

Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, Schultz M, Schroth M, Halanski MA. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *J Child Neurol*. 2020 Apr;35(5):322-330. doi: 10.1177/0883073819900463. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32009500.

Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, Darras BT, Muntoni F, Mercuri E, De Vivo DC, Bishop KM, Schneider E, Bennett CF, Foster R, Farwell W; CS2 and CS12 Study Groups. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue

in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve*. 2019 Oct;60(4):409-414. doi: 10.1002/mus.26633. Epub 2019 Jul 27. PMID: 31298747; PMCID: PMC6771553.

Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, Bishop KM. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience. *J Child Neurol*. 2016 Jun;31(7):899-906. doi: 10.1177/0883073815627882. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26823478; PMCID: PMC4871174.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.

De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286.

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, Cudkovicz ME, McGovern MM, McNeil DE, Finkel R, Iannaccone ST, Kaye E, Kingsley A, Rensch 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