



## **NOTA TÉCNICA Nº 877/2022 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5002849-33.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **29/04/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **04/05/2022**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 12/08/2016 – 05 anos
- 2.2. Sexo: feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal Tipo 2 – CID G12.1

### **3. Quesitos formulados pelo Magistrado**

### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento  
SPIRANZA
- 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\$ 372.478,45

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 abril 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 espinal 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 espinal 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:

Nusinersena é um tratamento comprovadamente eficaz para o manejo de pacientes com atrofia muscular espinal. De acordo com os documentos enviados para elaboração deste parecer, pode-se concluir que a paciente vinha recebendo o medicamento, mas a sua disponibilidade foi interrompida. O motivo da interrupção não ficou evidente.

O PCDT fornece o seguinte texto, o qual é referendado pela literatura médica vigente:

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de nusinersena:

- Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período  $\geq 90$  dias;
- desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
- presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central;
- hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;
- decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso.
- Insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo por outra causa não é considerada critério

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

Existem dois ensaios clínicos principais envolvendo pacientes com AME e o medicamento nusinersen.

Ensaio clínico de fase 3 publicado por Finkel et al em 2017 teve as seguintes características:

- Critérios de inclusão sumarizados: diagnóstico homozigótico de deleção ou mutação do gene SMN1, 2 cópias do gene SMN2, surgimento de sintomas



consistentes com AME até os 6 meses de idade, tinham menos de 7 meses de idade, possuíam saturação periférica de oxigênio normal.

- Critérios de exclusão sumarizados: presença de saturação periférica de oxigênio menor que 96%, outras doenças que pudessem interferir com os procedimentos para administração do medicamento no SNC
- Tempo de seguimento: cerca de 400 dias
- Desfechos primários: parâmetros motores no escore de HINE e sobrevida livre de eventos (eventos foram definidos como: morte ou uso permanente de suporte ventilatório)
- Desfechos secundários: parâmetros no escore CHOP INTEND; ausência de morte; ausência de uso de suporte ventilatório permanente; ausência de morte ou de uso de suporte ventilatório permanente
- Sumário dos resultados: Pacientes que receberam o nusinersen tiveram melhores resultados motores que o grupo placebo; eles também tiveram melhores resultados ao se analisar a taxa de morte ou uso permanente de ventilação mecânica.
- Outras observações: o estudo foi interrompido precocemente pelos resultados encontrados

Ensaio clínico de fase 3 publicado por Mercuri et al em 2018 teve as seguintes características:

- Critérios de inclusão sumarizados: deleção ou mutação homozigota do gene SMN1, início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, idade entre 2 a 12 anos, habilidade de sentar sozinho, incapacidade de deambular sozinho, escore de HFMSE entre 10 e 54
- Critérios de exclusão sumarizados: contraturas que impedissem ou falseassem o escore HFMSE, escoliose significativa, insuficiência respiratória (definida como uso de ventilação invasiva ou ventilação não-invasiva por mais de 6 horas), uso de nutrição por tubo gástrico
- Tempo de seguimento: 6 meses



- Desfechos primários: modificação no escore HFMSE
- Desfechos secundários: porcentagem de crianças com incremento no escore HFMSE; alcance de um parâmetro motor determinado pela OMS; modificação no escore RULM
- Sumário dos resultados: o nusinersen promoveu melhores escores no HFMSE ao ser comparado com o placebo
- Outras observações: o estudo foi interrompido precocemente pelos resultados encontrados

A maior parte dos estudos que avaliam pacientes com AME analisa em seus desfechos testes de parâmetros motores, assim como a dependência de medidas de suporte, tal como a gastrostomia e a ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva, que não está claro no relatório encaminhado.

### 5.3. Parecer

(  ) Favorável – **a depender do motivo da descontinuidade do tratamento**

(  ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

O medicamento tem potencial de benefício para o tratamento de crianças com atrofia muscular espinhal. Caso a sua interrupção tenha ocorrido por algum tipo de desabastecimento, deve-se considerar a reconciliação medicamentosa do paciente.

Por outro lado, caso o paciente tenha alcançado marcos desfavoráveis da doença, segundo o PCDT nacional e a literatura internacional, o tratamento deve ser interrompido.

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:

[http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio\\_Nusinersen\\_a\\_AME5q\\_CP\\_12\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersen_a_AME5q_CP_12_2019.pdf)

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria\\_Conjunta\\_PCDT\\_Atrofia\\_Muscular\\_Espinhal\\_5q\\_Tipo-I.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf)

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.

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.

Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, Castro D, Ramirez-Schrempf D, Gambino G, Sun P, Farwell W. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study.



Muscle Nerve. 2021 May;63(5):668-677. doi: 10.1002/mus.27187. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33501671; PMCID: PMC8248061.

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.

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Dec 11;12(12):CD006281. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5. PMID: 31825542; PMCID: PMC6905354.

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 6;1(1):CD006282. doi: 10.1002/14651858.CD006282.pub5. PMID: 32006461; PMCID: PMC6995983.

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

**Equipe NAT-Jus/SP**