

**I - Informações sobre a enfermidade ou problema de saúde, por meio de apresentação da linha terapêutica padronizada no Sistema Único de Saúde (SUS) para patologia correspondente à Classificação Internacional de Doença (CID) que acomete o requerente da ação judicial;**

Segundo laudo médico, a requerente é portadora de Atrofia muscular espinhal progressiva tipo I (CID10: G12.0 – Atrofia muscular espinhal infantil tipo I – Werdnig-Hoffman). Foram apresentados resultados de exames complementares. Solicita o medicamento Nusinersena 2,4mg/mL para o seu tratamento.

As Atrofias Musculares Espinhais (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Essas atrofia são consideradas a causa genética mais comum de mortalidade infantil, com dados epidemiológicos escassos e controversos. Estudos realizados fora do Brasil, relatam uma prevalência de AME 5q de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências variando de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos (OGINO et al, 2002; LUNN & WANG, 2008; PRIOR, 2010, ARNOLD et al, 2015; VERHAART et al., 2017; BAIONI & AMBIEL, 2010).

Essas atrofia apresentam grande variabilidade clínica ocasionada pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: Survival Motor Neuron). A maioria dos casos (95-98%) ocorre pela deleção homozigótica do gene SMN1, porém também pode ser decorrente de mutação heterozigótica pontual em um dos alelos desse gene. A mutação do gene SMN1, localizado no cromossomo 5q11-13, também denominada AME proximal ou 5q, leva à perda da expressão da proteína SMN (BURGHES, 1997; LEFEBVRE et al., 1995; REED & ZANOTELI, 2018). Os seres humanos são os únicos portadores do gene SMN2, que tem uma sequência de codificação quase idêntica ao SMN1, diferindo apenas de uma base nucleotídica no início do éxon 7. Essa diferenciação resulta em um RNA mensageiro (RNAm) encurtado, que codifica uma forma truncada e instável da proteína SMN, que é rapidamente degradada (HAN et al., 2012). Apesar disso, o SMN2 também ocasiona uma pequena produção de proteínas SMN, similares às transcritas pelo gene SMN1. Assim, a presença do gene SMN2 fornece um backup, ou seja, uma reserva de segurança, para a perda do SMN1 nos pacientes com AME (GROEN et al., 2018).

O número de cópias do gene SMN2 pode variar de zero a oito e está relacionado à gravidade da doença (RUSSMAN, 2007). A quantidade resultante de proteína SMN expressa por SMN2 é menor que os níveis produzidos por SMN1, havendo uma correlação entre o número de cópias de SMN2 e o fenótipo da doença (HARADA et al, 2002; SHANMUGARAJAN et al, 2007; WADMAN et al., 2017). Vale destacar que essa relação não pode ser considerada determinante, devido ao fato dos níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, serem variáveis e nem sempre se correlacionarem com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de RNAm (CRAWFORD et al., 2012; WADMAN et al., 2016). Outro ponto a ser considerado é que pacientes com o mesmo número de cópias de SMN2 podem apresentar fenótipos muito diferentes, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos relacionados à manifestação clínica e gravidade da AME. A literatura já discute a participação de modificadores genéticos, como PLS3, CORO1C e NCALD; além de mecanismos celulares como outros fatores que podem explicar o processo completo de patogênese da doença (HOSSEINIBARKOOIE et al., 2016; OPREA et al., 2008; RIESSLAND et al., 2017; SHORROCK et al., 2018; GROEN et al., 2018).

Assim, os baixos níveis da proteína SMN podem resultar em defeitos em diversas vias e tipos celulares (GROEN et al., 2018). Dentro do Sistema Nervoso Central (SNC), os neurônios motores são os principais alvos da doença, resultando em sua degeneração. Essa degeneração resulta em fraqueza muscular, seguida de paralisia dos membros inferiores e superiores – inicialmente proximais, seguidos dos distais, falha respiratória e morte (DUBOWITZ, 1999; CRAWFORD, 1996). Em alguns casos, ocorre fasciculação da língua e fraqueza dos músculos faciais (IANNACCONE, 1993).

A AME 5q pode ser clinicamente subclassificada em duas categorias, de início precoce ou tardio, que se manifestam em cinco fenótipos (tipo I a IV), de acordo com a idade de início da doença e função motora. Apesar da existência dessas classificações, a presença de hiporreflexia, hipotonia, atrofia e fraqueza muscular é comum aos subtipos; afinal, trata-se de uma única doença (WANG et al, 2007).

Categoria da AME 5q	Subtipo de AME 5q	Proporção	Idade de início	Características
INÍCIO PRECOCE	AME tipo I	58%	0 – 6 meses	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses.
INÍCIO TARDIO	AME tipo II	29%	7 – 8 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.
	AME tipo III	13%	> 18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, com perda gradativa dessa habilidade ao longo do tempo; expectativa de vida normal.
	AME tipo IV	-	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa e lenta; expectativa de vida normal.

A AME 5q de início precoce, cujos pacientes geralmente se enquadram no tipo I, é a mais grave e também a mais comum, com 58% dos casos (LEFEBVRE et al., 1995). A AME 5q tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic. Indivíduos com AME 5q tipo Ia apresentam apenas uma cópia do gene SNM2, início pré-natal da doença, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento e óbito neonatal precoce (BACH et al., 2003). As AME tipo Ib e Ic são definidas por início dos sintomas antes dos seis meses de idade e pela incapacidade de se sentar sem auxílio em qualquer momento da vida (WADMAN et al, 2017).

Os pacientes com AME tipo II correspondem a 29% dos casos, têm início dos sintomas entre os 6 e os 18 meses de vida e aprendem a sentar, ou mesmo ficar de pé, por um breve período, de forma independente. Uma característica marcante desses pacientes é que eles não conseguem caminhar sem auxílio. Além disso, a escoliose precoce está presente na maioria dos pacientes, contribuindo para problemas respiratórios que levam à ventilação mecânica. No entanto, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta e a maioria possui de três a quatro cópias de SMN2 (ARNOLD et al, 2015; WADMAN et al, 2017).

A AME tipo III afeta cerca de 13% dos pacientes, e é definida pelo desenvolvimento de fraqueza após os 18 meses de idade, com capacidade de andar de forma independente. Os pacientes com o tipo III podem ser subdivididos em AME tipo IIIa (início da doença antes dos três anos de idade e três a quatro cópias de SNM2) e tipo IIIb (início da doença após os três anos de idade e majoritariamente quatro cópias do gene SNM2, podendo variar de três a cinco) (DURMUS et al, 2016; WADMAN et al, 2017).

Menos de 5% dos pacientes com AME apresenta a tipo IV. Esse subtipo é marcado por início dos sintomas após os 18 anos em pacientes ambulatoriais e pela presença de quatro ou cinco cópias de SNM2 (MOREL et al., 2015; WADMAN et al, 2017). **(Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Relatório de Recomendação nº 449, abril/2019; CONITEC)**

## II - Tratamentos realizados e alternativas de tratamentos possíveis;

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos atualmente disponíveis são paliativos, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes. Estudos da história natural da doença relacionam os últimos consideráveis aumentos da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos com AME 5q tipo I com a disponibilidade de tecnologias de manejo desses pacientes (MERCURI et al.,2012; OSKOUI et al.,2007). Na década de 90, a média de expectativa de vida desses pacientes era de oito meses, com probabilidades de mortalidade de 70 a 90% entre o primeiro e segundo ano de vida. Enquanto isso, nos pacientes nascidos a partir do ano de 1995, os riscos de morte reduziram 70%, quando comparados aos nascidos na década anterior (ZERRES et al., 1997; THOMAS et al.,1994; IGNATIUS, 1994;

FUJAK et al., 2013).

O manejo desses pacientes abrange os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. Estima-se que esses manejos da AME 5q sejam responsáveis por um gasto de quase um bilhão de dólares ao ano nos EUA, sendo 65% desse custo relacionada aos cuidados da AME 5q tipo I (THE LEWIN GROUP COST, 2012).

O suporte nutricional se faz necessário, uma vez que as crianças com AME 5q perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral. Também podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado a morbimortalidade desses pacientes por estar associado a aspiração silenciosa e, conseqüentemente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipações graves (WANG et al, 2007).

As complicações respiratórias são as principais causas de morbimortalidade na AME. Dessa forma, para o manejo da insuficiência respiratória nesses pacientes, são indicados dispositivos para facilitar a tosse, promovendo liberação das vias aéreas; ventilação não invasiva, noturna ou contínua, de acordo com a necessidade do paciente; e ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia. Os broncodilatadores inalatórios podem ser considerados em crianças com AME e asma ou hiperresponsividade brônquica. Além disso, os medicamentos para controle da salivação também têm indicação em alguns casos, uma vez que muitos pacientes com AME apresentam salivação excessiva (WANG et al, 2007).

Os principais problemas decorrentes da limitação da função motora de tronco e membros provocada pela fraqueza muscular incluem a deformidade postural (escoliose), limitação da mobilidade e da execução de atividades diárias, além de risco aumentado de dor, osteopenia e fraturas (WANG et al, 2007; SHANMUGARAJAN et al, 2007; OSKOUI & KAUFMANN, 2008). Assim, intervenções ortopédicas podem ser feitas para evitar piores conseqüências, tais como controle postural, controle de dores e contraturas, adaptação das atividades diárias, mobilidade com cadeira de rodas ou andador e órteses nos membros. Ademais, terapias que incentivem o desenvolvimento da mobilidade podem prolongar a sobrevivência dessas crianças, aliviando o peso da doença (WANG et al, 2007).

Até o momento, os tratamentos farmacológicos são escassos. Dentre as alternativas terapêuticas já testadas, pode-se citar o riluzol para o tratamento de pacientes com AME tipo I (RUSSMAN, IANNACCONE & SAMAHA, 2003). Já para a AME tipos II e III, há a creatina (WONG et al, 2007), a hidroxíureia (CHEN et al, 2010), o fenilbutirato (MERCURI et al, 2007), a gabapentina (MILLER et al, 2001), o hormônio tiotropina-estimulante (TZENG et al, 2000) e a associação entre L-carnitina e ácido valproico (SWOBODA et al, 2010). Ainda não há consenso sobre o uso desses medicamentos, nem evidência científica suficiente para embasar a tomada de decisão. No entanto, em virtude do progresso no entendimento das bases genéticas e da fisiopatologia da AME, há a possibilidade de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

Atualmente, os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. A classe dos oligonucleotídeos antissentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiu recentemente e que tem o RNAm como alvo principal. Estudos de terapia gênica também já estão em curso e objetivam a alteração do gene SMN1, com a finalidade de produção adequada da proteína SMN. Além disso, considerando que a deleção genética do gene SMN1 não é o único mecanismo de patogênese da AME, estudos que exploram outros mecanismos genéticos e celulares também estão em desenvolvimento (Farrar et al., 2017). **(Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Relatório de Recomendação nº 449, abril/2019; CONITEC)**

Não há informações sobre tratamentos realizados.

**III - Informações sobre o(s) medicamento(s), exame(s) ou procedimento(s) solicitado(s), especialmente sua indicação terapêutica, dosagem, eficácia, se tem caráter experimental,**

### **efeitos adversos e imprescindibilidade no tratamento da patologia e se é a única opção;**

O **Spinraza** (nome comercial) **Nusinersena** (princípio ativo) é um oligonucleotídeo anti-senso ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira anti-sense ou anti-sentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção intrônico (ISS N1) presente no intron 7. Portanto por ligação perfeita a região intrônica 7, o oligonucleotídeo anti-sense nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2. A retenção do exon 7 no RNAm de SMN2, permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, proteína SMN. Nusinersena é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME). Posologia e Forma de Administração: A posologia recomendada é de 12 mg, administrada por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses. Precauções: Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos. Eventos adversos: Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, no contexto pós-comercialização, foram reportados EA, incluindo complicações como infecções graves.

Dois ECR, um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram encontrados. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo 1) e o outro AME de início tardio.

O ECR avaliando AME 5q tipo 1 (ENDEAR) incluiu apenas pacientes com início dos sintomas até os seis meses de idade e encontrou diferenças estatisticamente significantes entre o grupo em uso do medicamento e o controle no desfecho primário melhora do escore HINE 2. O mesmo foi observado em alguns secundários, como sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de EA não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Quando feita uma análise de subgrupo entre crianças com menos de 13 semanas de duração da doença versus com mais de 13 semanas, observou-se que aquelas com menor tempo de duração tiveram melhor resultado em uso do nusinersena em relação à mortalidade e uso de ventilação mecânica. O estudo de extensão que continuou acompanhando os pacientes do estudo ENDEAR, observou uma mudança média total no escore de HINE-2, da linha de base ao final do estudo, de 1,1 para pacientes previamente no grupo controle e de 5,8 para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas versus 73 semanas para aqueles do grupo nusinersena.

O outro ECR, avaliando pacientes com AME 5q de início tardio (CHERISH), incluiu pacientes com início da manifestação dos sintomas a partir do sexto mês de vida, comprovado

geneticamente. O ganho motor foi avaliado pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle. Os desfechos secundários não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, assim como a segurança, já que 93% do grupo recebendo nusinersena e 100% do grupo controle apresentaram EA.

Os estudos avaliando a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos avaliando AME 5q tipo 1. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al (2018), que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al (2017), foram observadas maiores melhoras no escore CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto ao HINE 2, os pacientes atingiram uma melhora variando de 1,26 a 1,5 após o período de uso do nusinersena. Em relação à função respiratória, 10 a 18% dos pacientes em tratamento passaram a necessitar de suporte ventilatório.

Dessa forma, os resultados sugerem um maior incremento no benefício do uso de nusinersena em relação ao controle quando iniciado o tratamento antes dos sete meses de idade em pacientes com AME 5q tipo I, ou seja, de início precoce. Além disso, demonstra a escassez de estudos avaliando as AME 5q de início tardio, não sendo possível concluir sobre o seu real benefício.

O Canadian Drug Expert Committee (CDEC) do CADTH recomenda o reembolso do medicamento nusinersena para tratamento da AME, desde que alguns critérios sejam seguidos, tais como, comprovação genética de AME 5q; pacientes que são pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2, ou tiveram duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas após a primeira semana após nascimento e em ou antes dos sete meses de idade, ou têm 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançou a capacidade de andar independentemente; paciente que não está atualmente necessitando de ventilação invasiva permanente (CADTH, 2019).

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendou nusinersena como opção para tratar AME 5q somente para AME pré-sintomática ou tipo I, II e III, seguindo as condições no contrato de acesso gerenciado com o fabricante.

O Scottish Medicines Consortium (SMC) da Escócia recomendou o uso de nusinersena restrito a pacientes com AME tipo I, mediante um acordo de confidencialidade de preços que tornou a relação de custo-efetividade satisfatória para o National Health System (NHS). O SMC afirma que o titular da licença de nusinersena indicou sua intenção de re-enviar o dossiê (SMC, 2019). Ressalta-se que os pacientes do Reino Unido e Irlanda têm acesso ao medicamento por meio do EAP, no qual foram estabelecidos critérios de inclusão, exclusão e de interrupção de tratamento bem definidos. Os resultados do programa serão utilizados para a avaliação pelo NICE (NHS, 2018).

O Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) da Austrália recomendou a listagem de nusinersena na seção 100 (programa de medicamentos de alta especialidade) para tratamento de pacientes com AME tipo I, II e III, com 18 anos ou menos no início do tratamento, que tenham apresentado sinais e sintomas de AME antes dos 3 anos de idade, que são considerados os mais necessitados de tratamento devido à gravidade de sua condição. Anteriormente, em novembro de 2017, o PBAC já avaliara a tecnologia. No entanto, considerou que as análises econômicas apresentadas nessa nova submissão, em 2018, eram mais informativas sobre a relação de custo-efetividade do tratamento com o nusinersena para AME. Apesar disso, anunciou que, embora a redução de preço proposta pelo demandante fosse substancial, não foram suficientes para abordar as incertezas quanto à extensão e durabilidade do tratamento. Assim, o PBAC informou a necessidade de maiores negociações com o fabricante para que uma listagem de custo efetividade fosse realizada para tal (PBAC, 2018).

#### **IV - Tratando-se de medicamento, deverá referir-se também a classe medicamentosa do fármaco e seu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);**

A Nusinersena (outros medicamentos para transtornos do sistema músculo-esquelético) está registrada na ANVISA.

**V - Se há risco iminente à vida do paciente;**

Não há dados clínicos que indiquem risco iminente à vida da paciente.

**VI - Se o paciente está sendo atendido pela rede pública de saúde local ou se a procurou anteriormente;**

A paciente está sendo atendida por médico particular.

**VII - Se o pedido do autor é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), em qualquer esfera, considerando especialmente, no caso de fármacos, os Programas de Medicamentos do Sistema Único de Saúde (SUS) e seus Protocolos Clínicos e a eficácia dos remédios disponibilizados na rede pública;**

A Nusinersena não está padronizada na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), não consta no rol de medicamentos da Portaria GM/MS nº 2982 de 26/11/2009.

A CONITEC avaliou a Nusinersena no Relatório de Recomendação nº 449 de abril/2019: As evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersena para AME 5q demonstram uma melhora na função motora e ganho de sobrevida livre de evento para pacientes com AME 5q tipo I, portadores de duas cópias do gene SMN2, com diagnóstico até o sexto mês de vida e que iniciaram o tratamento em até 13,1 semanas após o diagnóstico. Para os demais portadores de AME 5q tipo I, a melhora observada foi apenas motora. Pacientes com AME de início tardio, avaliados no ECR CHERISH, em uso de nusinersena apresentaram melhor escore na escala CHOP INTEND ao final do estudo, em relação ao controle. Para os demais desfechos, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Recomendação preliminar da CONITEC: Os membros do Plenário presentes em sua 75ª reunião ordinária, no dia 14 de março de 2019, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I com os seguintes condicionantes: para pacientes com menos de 7 meses de vida, com início de tratamento até 13 semanas após o diagnóstico e com diagnóstico genético confirmatório; atendimento em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares; protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos; e doação pela empresa fabricante das 3 primeiras doses do tratamento de cada paciente.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 12 foi realizada entre os dias 19/03/2019 e 28/03/2019. Foram recebidas 41.787 contribuições, sendo 494 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 41.293 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Das contribuições sobre experiência e opinião, 1.621 foram contrárias (800 parcialmente contrárias e 821 totalmente contrárias) e 39.672 a favor (26.767 parcialmente, 12.905 totalmente) da recomendação preliminar da CONITEC. Já em relação às contribuições técnicas, foram recebidas 40 contribuições contrárias (28 totalmente contrárias e 12 parcialmente contrárias) e 454 contribuições favoráveis (110 totalmente favoráveis e 344 parcialmente favoráveis) à recomendação preliminar da CONITEC. Apesar do grande volume de contribuições recebidas, não foram identificadas novas evidências que alterassem o sentido da recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente contínua (24 horas por dia). O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. A CONITEC informa que caso sejam apresentadas evidências adicionais sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para tratamento dos tipos II e III de AME 5q, o tema poderá ser

reavaliado.

Decisão: Incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 24, publicada no Diário Oficial da União nº 79, seção 1, página 52, em 25 de abril de 2019.

**VIII - Indicar, quando possível, qual o ente público responsável pelo atendimento do paciente, segundo as normas do Sistema Único de Saúde (SUS);**

A União, através do Ministério da Saúde, é a responsável pela elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) que definirá os critérios para o tratamento com nusinersena, bem como fará a aquisição centralizada do medicamento.

**IX - Sugerir medicamentos ou tratamentos similares ao requerido, preferencialmente existentes no Sistema Único de Saúde (SUS) obrigatoriamente registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) de comprovada e equiparada eficiência ao requisitado judicialmente, com a mesma comodidade de uso e comparação de custo orçamentário;**

As terapias atualmente disponíveis são paliativas e restringem-se aos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.

**X - Em caso de pedido de medicamento genérico, observar se a prescrição utilizou-se da legislação vigente e se existe possibilidade de substituição;**

A Nusinersena não tem genérico. Preço conforme tabela CMED/ANVISA (PF: preço de fábrica, PMC: preço máximo ao consumidor). Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor (Resolução no. 03 de 4/5/2009).

- SPINRAZA (BIOGEN) 2,4 MG/ML SOLUÇÃO INJETÁVEL X 5 ML. PF: R\$ 382.914,53.

**XI - Conclusão favorável ou desfavorável ao pedido.**

Considerando que a paciente está sendo atendida por médico particular, portanto, não está sendo atendida em um centro de referência;

Considerando que Nusinersena não está padronizada na RENAME;

Considerando o Relatório de Recomendação da CONITEC: favorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I com os seguintes condicionantes: para pacientes com menos de 7 meses de vida, com início de tratamento até 13 semanas após o diagnóstico e com diagnóstico genético confirmatório; atendimento em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares; protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos; e doação pela empresa fabricante das 3 primeiras doses do tratamento de cada paciente;

Considerando que as evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersena para AME 5q demonstram uma melhora na função motora e ganho de sobrevida livre de evento para pacientes com AME 5q tipo I, portadores de duas cópias do gene SMN2, com diagnóstico até o sexto mês de vida e que iniciaram o tratamento em até 13,1 semanas após o diagnóstico. Para os demais portadores de AME 5q tipo I, a melhora observada foi apenas motora;

Considerando que a paciente tem 10 meses de vida e o seu diagnóstico foi aos 9 meses, portanto a paciente não se enquadra no perfil em que o medicamento atinge os melhores resultados, conforme evidência científica disponível;

Considerando que a União é a responsável pela elaboração do PCDT que irá definir os critérios para o tratamento dos pacientes, bem como fará a aquisição centralizada do medicamento;

Em face ao exposto, este Núcleo de Apoio Técnico é desfavorável ao pedido de Nusinersena.