

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

CÂMARA/VARA: 3ª Vara Criminal e da Infância e Juventude

COMARCA: Santa Luzia

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2026.0009243

IDADE: 04 anos

Sexo: masculino

DOENÇA(S) INFORMADA(S): CID10: G12.1 _ AME tipo 3a

PEDIDO DA AÇÃO: Spinraza® (nusinersena 24,4 mg/mL)

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Terapêutica farmacológica específica direcionada para o tratamento da criança, com finalidade de alterar a progressão natural da doença, estendendo a vida útil da função muscular remanescente.

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

- Há evidências científicas de que o medicamento SPINRAZA® (NUSINERSEN) é eficaz para tratamento de Atrofia Muscular Espinhal tipo 3 (CID G12.1), promovendo a melhora, ao menos parcial, de casos análogos ao da parte autora? (criança de 04 anos de idade).

R.: A **Amiotrofia Muscular Espinhal (AME)** possui quatro tipos, classificados pela idade em que os sintomas começam e a sua intensidade. Enquanto os tipos 1 e 2 aparecem nos primeiros meses de vida e de forma mais grave, os tipos 3 e 4 surgem na infância ou na fase adulta, com menor intensidade que os outros tipos.

As evidências científicas que atestaram a eficácia e segurança do Spinraza® (Nusinersena) para os pacientes com AME 5q, mostraram que os benefícios estão relacionados aos fenótipos clínicos da doença.

As evidências científicas que atestaram a eficácia e segurança do Spinraza® (Nusinersena) para os pacientes com AME 5q Tipos II e III apresentam algumas incertezas, em função de um menor número de pacientes avaliados, falta de grupo controle, estudos observacionais, entre outras limitações metodológicas.

Os estudos realizados fornecem evidências marginais (Classe IV) de que

o nusinersena melhora a função motora em crianças com AME de início tardio.

- Qual é o benefício esperado para o uso desse medicamento?

R.: No cenário de uso do nusinersena para o tratamento da AME tipo 3, o resultado esperado é a estabilização e manutenção da funcionalidade do paciente. Os resultados dependem do momento da instituição do tratamento e da gravidade da doença.

Ele poderia ser alcançado com outro tipo de terapia?

R.: O manejo / tratamento da AME é multidisciplinar e envolve terapias não medicamentosas tais como: medidas gerais de suporte com intervenções de fisioterapia, cuidados respiratórios, terapia nutricional suplementar, fonoaudiologia, entre outras; e o uso de fármacos direcionados (terapias modificadoras da doença - TMDs).

As três opções de terapias modificadoras da doença aprovadas para o tratamento da AME tipo 1 e 2 no SUS incluem um oligonucleotídeo antissenso (nusinersena), terapia de reposição gênica onasemnogene abeparvovec (zolgensma) e uma pequena molécula modificadora do splicing do gene SMN2 (risdiplam), cada uma das opções com critérios clínicos específicos definidos no protocolo.

<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2025/06/PCDT-Resumido-AME.pdf>

- Atualmente o medicamento não é fornecido pelo SUS para o tipo 3 dessa doença, quais as justificativas para tanto e referidas justificativas se aplicam também para a saúde suplementar?

R.: Sim, as justificativas se aplicam à rede pública e suplementar de saúde.

Os ganhos funcionais no Tipo 3 são menos objetivos, menos mensuráveis do que no Tipo 1 e 2. O valor praticado não se ajusta à magnitude do benefício funcional observado no Tipo 3. O custo por benefício alcançado (efetividade econômica) é, até o momento, considerado desproporcional pela maioria das agências de saúde pública do mundo. Diferentemente de um tratamento pontual, o alto custo do

nusinersena é para a vida toda, o que exige maior cautela principalmente para o tipo 3.

A incerteza da relação custo-efetividade não decorre da ausência total de efeito biológico, mas sim da inexistência de uma magnitude de benefício clínico que se correlacione com o preço de monopólio imposto.

No tipo 3 o benefício no retardo da progressão da doença ainda é incerto, considerando que não há evidência científica de alto nível, a relação de custo-benefício-efetividade (CBE) do nusinersena para a AME Tipo 3 permanece em uma "zona cinzenta". Enquanto para os Tipos 1 e 2 temos ensaios clínicos randomizados (RCTs) fase III (ENDEAR e CHERISH) com desfechos robustos, para o Tipo 3 a base é predominantemente de estudos observacionais e de extensão. No Tipo 3, a eficácia é estatística em grupos, mas a resposta individual é altamente heterogênea.

Há previsão de alteração normativa no âmbito do SUS?

R.: A última versão / atualização do protocolo do SUS ocorreu em março/2025. No momento atual não há previsão de nova atualização a curto prazo.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/a/atrofia-muscular-espinhal-5q-tipos-1-e-2/view>

- São favoráveis ao fornecimento desse medicamento ao paciente?

R.: O paciente em tela possui doença crônica, sem possibilidade de cura. A AME tipo 3 é caracterizada por curso mais benigno, podendo afetar a capacidade de deambular, porém não altera a expectativa de vida.

O tratamento possui altíssimo custo e foi prescrito para uso contínuo e por tempo indeterminado. Ainda não há evidência científica robusta sobre a eficácia do medicamento no cenário do tratamento da AME tipo 3. Uma vez iniciado o tratamento, a resposta individual e a necessidade de continuidade deve ser revisada periodicamente para avaliar o real impacto/ benefício, considerando a heterogeneidade de resposta à terapia no tipo 3.

A magnitude do benefício pode variar individualmente, portanto, não é

possível afirmar que o tratamento é imprescindível pela falta de evidência robusta e incerteza de benefícios. Há ainda uma necessidade contínua de dados de longo prazo para estabelecer completamente a eficácia e segurança do tratamento em populações mais amplas e diversificadas.

A medicação solicitada visa oferecer algum benefício como melhora dos sintomas em relação a progressão da doença, ou seja, não é um tratamento substitutivo, e sim complementar às terapias de suporte.

Embora a prescrição esteja em conformidade com a bula do fármaco, persistem os fundamentos técnico-científicos e econômicos que motivaram a decisão da não incorporação do nusinersena para o tratamento farmacológico da AME tipo 3 pela Conitec e de incorporação condicionada a rigorosos critérios técnicos (acesso gerenciado), previstos por várias agências internacionais.

Algumas agências de ATS argumentam que é extremamente difícil comprovar, no curto prazo, se a manutenção da marcha é efeito do medicamento ou apenas a história natural mais benigna da AME 3 em determinado paciente específico.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de criança com diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo 3a (AME 3a). O exame da criança mostrou deleção em homozigose no gene SMN1 e mostrou 03 cópias nos éxons 7 e 8 do gene SMN2. O produto do gene SMN2 é um modificador de fenótipo e a presença de 3 ou mais cópias deste gene pode estar associado a quadros mais leves de AME.

Consta no relatório apresentado (Doc. Num. 10508528764 - Pág. 1) que a sintomatologia da criança iniciou-se por volta de 1 a 2 anos de idade, que evoluiu com dificuldade de marcha e limitação para subir e descer escadas. Apresenta tetraparesia com predomínio de fraqueza nos membros inferiores, associada a arreflexia patelar e polimioclonias; levanta do chão com apoio. Na escala de avaliação Hammer-Smith expandida a criança apresentou pontuação de 43/66.

O número de cópias do gene SMN2 é inversamente relacionado ao espectro fenotípico de gravidade clínica, ou seja, quanto menos cópias desse gene, menor a quantidade de proteínas funcionais produzidas e maior a gravidade da doença. A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em: AME tipo 0, 1, 2, 3, 4. A AME tipo 3 se manifesta após os 18 meses e tem expectativa de vida normal.

A Escala Funcional Motora Expandida de Hammersmith (HFMSE) tem sido amplamente utilizada para avaliar a função motora de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) com mais de 2 anos de idade, com capacidade de sentar e/ou andar.²⁵

As atrofias musculares espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de atrofias musculares espinhais estão associadas a numerosas deleções / mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é a forma mais comum nesse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico.³

A **Atrofia Muscular Espinhal (AME)** é uma doença neuromuscular degenerativa rara de origem genética autossômica recessiva, com incidência de 1: 11.000 nascidos vivos. A AME é causada por deleções ou mutações homozigóticas no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (*SMN1*) localizado no braço curto do cromossomo 5, na porção 5q13, resultando em pouca ou nenhuma função da proteína SMN (*Survival motor neuron*) e na degeneração dos neurônios motores no corno anterior da medula espinhal e do tronco cerebral inferior. Em casos ainda mais raros, a doença é causada por uma mutação em outro gene (non-5q).

A doença cursa com a disfunção e morte dos motoneurônios devido à redução nos níveis da proteína SMN, que é necessária para a sobrevivência do neurônio. O gene parálogo SMN2, denominado gene de sobrevivência do neurônio motor 2, que é quase idêntico ao SMN1 também codifica a proteína

SMN, mas de forma muito menos eficiente produz muito pouca proteína SMN funcional devido ao splicing aberrante.

Dois genes homólogos se encontram no locus do SMN – SMN1 e SMN2. Enquanto SMN1 gera seletivamente a proteína SMN de comprimento total, apenas 10 % da proteína produzida por SMN2 é SMN de comprimento total e os 90% restantes são a variante de splice SMN7 menos funcional, que é rapidamente eliminada. Devido à baixa produção de proteína SMN funcional, SMN2 pode compensar apenas parcialmente a perda de SMN1 e, portanto, AME surge de uma deficiência, mas não depleção completa da proteína SMN.¹

Curiosamente, o número de cópias SMN2 varia na população humana e varia de 0 a 8 cópias. Esta variabilidade é provavelmente devido à instabilidade característica da região do cromossomo 5q13. Cada cópia extra de SMN2 no locus SMN serve para reforçar a quantidade de proteína SMN funcional de comprimento total gerada dentro de uma célula. Esta variabilidade natural na expressão de SMN2, na ausência de SMN1, permite que a gravidade clínica da AME exista ao longo de um espectro predominantemente determinado pelo número de cópias de SMN2.¹

A alteração bialélica do gene SMN é a situação em que a doença se expressa, sendo que o número de cópias do gene SMN2, que pode variar de zero a oito, é o principal determinante da gravidade da doença. Contudo, essa relação não pode ser considerada determinante, pois os níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, variam e nem sempre se correlacionam com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de RNA mensageiro. Ademais, 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 5q.¹

Quadro I - Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q

Subtipo	%	Cópias de SMN2	Idade início sintomas	Expectativa de vida	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo 1	60%	2 a 3	0-6 meses	<2 anos	Senta com apoio
AME tipo 2	27%	3	7-18 meses	2 a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo 3	13%	3 a 4	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo 4	-	≥4	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

Os sinais e sintomas são devidos à diminuição da quantidade funcional de proteína SMN. A variação nos sintomas clínicos é geralmente atribuída à expressão variável deste parálogo genético, neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2).

A história natural da AME é complexa e variável, tem amplo espectro de fenótipos / apresentação clínica, de acordo com a idade do início da doença, e a progressão da doença. de acordo com as mutações genéticas e os sintomas observados, a idade da manifestação inicial da doença e o curso de avanço da doença. Indo de fraqueza extrema e paraplegia na infância, à leve fraqueza proximal na idade adulta. Por esta razão, a doença é dividida em subgrupos clínicos definidos segundo a melhor performance motora (máxima função motora adquirida / marco motor mais alto alcançado)

A AME é caracterizada pela atrofia e fraqueza muscular simétrica progressiva. As manifestações clínicas principais são: hipotonia, atrofia, debilidade muscular proximal e diminuição ou ausência dos reflexos osteotendinosos, levando a complicações secundárias, incluindo escoliose, contraturas articulares e declínio respiratório progressivo, comprometendo gravemente a qualidade de vida, a independência e a expectativa de vida do indivíduo afetado.

É tradicionalmente dividida nos subtipos (Tipo 0 a Tipo IV), sendo o tipo 1 a forma associada a um início precoce (< 6 meses de vida) e pior prognóstico.


A tipo 2 é considerada a forma intermediária da doença, com início entre 6 e 18 meses de vida, atingindo o marco de sentar como capacidade motora máxima. A forma tipo 3, é considerada um tipo menos grave da doença, com surgimento mais tardio (após 18 meses de vida) e melhor prognóstico funcional, com pacientes atingindo a capacidade para andar independentemente, porém, evoluindo com perda desta capacidade geralmente na segunda ou terceira década de vida. A forma tipo 4 é considerada rara e surge na fase adulta, com comprometimento funcional leve.¹⁶

Mais especificamente no caso dos tipos II e III, o desenvolvimento motor se apresenta de forma bastante distinta. O tipo II apresenta pior função motora com comprometimento importante e progressivo, por exemplo, os pacientes com melhor desenvolvimento conseguem ficar em pé quando apoiados, mas não adquirem a habilidade de andar independentemente. Já a AME tipo III, também conhecida como forma juvenil, é subdividida nos tipos 3a e 3b. O tipo 3a se inicia antes de 3 anos de idade e gera algum prejuízo da função motora, sendo possível andar com auxílio até os 20 anos, já o tipo 3b se manifesta após os 3 anos de idade e não implica prejuízo da função motora, sendo possível para o paciente caminhar sem maiores prejuízos nessa atividade ao longo de sua vida.²⁸

A história natural de cada subtipo clínico é descrita como segue: em todos os subtipos, os grupos musculares proximais são mais afetados do que os grupos musculares distais, com as pernas mais afetadas do que os braços. A forma mais grave de AME (Tipo 0) pode se manifestar com início pré-natal (redução do movimento no útero) e os recém-nascidos podem nascer incapazes de engolir e respirar independentemente. Essas crianças apresentam fraqueza muscular severa e falta de tônus, contraturas articulares, arreflexia, paralisia facial bilateral e insuficiência respiratória precoce. Fora da disfunção do motoneurônio bulbar e espinhal, o tálamo, o coração, a vasculatura e o sistema sensorial também podem desenvolver problemas devido aos níveis de SMN sistêmicos excessivamente baixos. Os pacientes

com AME tipo 0 (também conhecida como tipo IA) carregam uma única cópia do SMN2 e têm expectativa de vida de menos de seis meses.¹²

Tabela 2 – Classificação da AME.

Classificação	Diagnóstico	Prognóstico
<p>Tipo I</p>  <p>2 cópias de SMN2</p>	<p>Geralmente diagnosticado dos 0 aos 6 meses de vida.</p>	<p>O bebê não é capaz de sentar sozinho. Corresponde a 35% de todos os casos de AME e geralmente é fatal até os 2 anos de vida²⁵.</p>
<p>Tipo II</p>  <p>3 cópias de SMN2</p>	<p>Geralmente diagnosticado entre 6 meses de vida e dois anos de idade.</p>	<p>Geralmente as crianças apresentam problemas respiratórios e não são capazes de andar.</p>
<p>Tipo III</p>  <p>3-4 cópias de SMN2</p>	<p>Geralmente diagnosticado entre 18 meses de vida e a adolescência.</p>	<p>Os indivíduos chegam a ficar em pé e andar, mas podem perder essa habilidade com o tempo.</p>
<p>Tipo IV</p>  <p>3-4 cópias de SMN2</p>	<p>Geralmente diagnosticado após os 35 anos de idade.</p>	<p>Tipo raro com progressão lenta dos sintomas, afeta a marcha.</p>

Fonte: Adaptado de Roche, 2021.

Aproximadamente metade de todos os casos de AME são classificados como Tipo I (doença de Werdnig-Hoffman). Bebês com AME Tipo I apresentam início dos sintomas antes dos seis meses de idade e são incapazes de sentar sem ajuda devido à fraqueza muscular proximal e hipotonia. Essa fraqueza se manifesta como postura de perna de rã, controle deficiente da cabeça, respiração paradoxal, envolvimento bulbar (fasciculação da língua e disfagia), reflexos reduzidos ou ausentes e insuficiência respiratória antes dos dois anos de idade. Sem intervenções respiratórias, nutricionais ou geneticamente direcionadas, a expectativa de vida é inferior a dois anos de idade. Pacientes com AME tipo I geralmente têm duas cópias de SMN2. Embora AME Tipo I tenha a maior incidência dos cinco subtipos clínicos, as formas mais leves do distúrbio são historicamente mais prevalentes na população devido ao aumento da expectativa de vida de pacientes com AME intermediário e leve (Tipo II-IV).¹²

Os pacientes com AME do tipo II (doença de Dubowitz – infantil intermediária crônica) manifestam sintomas motores entre os seis e os 18 meses de idade. Esses pacientes podem se sentar sem assistência, mas não ficam de pé independentemente ou não conseguem deambular. Os pacientes com AME do tipo II apresentam fraqueza muscular proximal progressiva, falta de tônus muscular e diminuição dos reflexos. A disfunção respiratória é comum, e o desenvolvimento de escoliose e músculos intercostais enfraquecidos podem afetar a função pulmonar. Os pacientes com AME do tipo II desenvolvem tremores nas mãos (polimimioclonias), contraturas e, ocasionalmente, anquilose da mandíbula. Esses pacientes geralmente têm três cópias do SMN2 e expectativa de vida reduzida.¹²

Os pacientes com AME do tipo III (doença de Kugelberg-Welander - juvenil) apresentam o início dos sintomas durante a primeira infância, mas a perda substancial da deambulação geralmente ocorre durante a puberdade. De forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de SMN2, com início dos sintomas após os 18 meses de vida. Quando se manifesta antes dos 03 anos de idade é classificada como IIIa, quando o início é posterior é classificada como IIIb, a diferença entre as duas classificações é a capacidade de andar. Esses indivíduos apresentam fraqueza muscular proximal progressiva que é maior nas pernas do que nos braços e podem manter a capacidade de andar, mas com considerável dificuldade devido a anormalidades na marcha e atrofia / fraqueza muscular. No entanto, alguns desses pacientes perdem irreversivelmente a capacidade de andar. Os pacientes com AME do tipo III podem desenvolver poliminimioclonia, mas disfunção respiratória e escoliose grave não são componentes da descrição clínica. Os pacientes geralmente têm de 3 a 4 cópias de SMN2 e uma expectativa de vida normal ou quase normal.¹²

Por último, os pacientes com AME Tipo IV (< 5% dos casos) desenvolvem sintomas na idade adulta e experimentam o curso mais leve da doença (geralmente restrito a anormalidades da marcha), o que é atribuído a eles geralmente com ≥ 4 cópias de SMN2. Embora a sub-categorização clínica da AME seja útil para orientar as estratégias de tratamento e gerenciamento das

*expectativas médicas e de desenvolvimento, é crucial reconhecer que o espectro clínico da gravidade da AME existe em um continuum e que a divisão em subtipos pode não capturar totalmente a experiência e as expectativas dos pacientes, suas famílias e seus provedores de cuidados de saúde.*¹²

A heterogeneidade clínica na função motora, principalmente em pacientes com AME tipo 2 e 3, é um desafio no processo de avaliação, uma vez que existem diferentes padrões de progressão entre pacientes deambulantes e não deambulantes. Dessa forma, os instrumentos de avaliação da função motora, tem o papel de avaliar diferentes níveis funcionais para demonstrar possíveis alterações com mais precisão, em curtos períodos de tempo.¹⁶

Atualmente, a Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE) é o instrumento internacionalmente utilizado como medida de avaliação de pacientes com AME tipo 2 e 3, ou seja, é um instrumento considerado útil para avaliar desde o paciente mais grave ao paciente com comprometimento funcional mais leve, que é capaz de deambular independentemente.¹⁶

Recentemente, houve um avanço no tratamento farmacológico direcionado a AME, com o surgimento de alternativas de terapias que buscam modificar a história natural da doença. Essas novas terapias têm como objetivo, retardar a progressão da doença e melhorar função motora residual, oferecendo uma melhor qualidade e expectativa de vida. A terapia de suporte envolve cuidados respiratórios que envolve suporte ventilatório e fisioterapia; cuidados nutricionais com tratamento do refluxo gastroesofágico, da constipação intestinal e suplementação calórica com nutrição enteral; cuidados ortopédicos com controle da postura, da dor e contraturas, além de adaptação que permitam a mobilidade.

Ainda não existe tratamento que possibilite a cura da doença. As novas terapias farmacológicas e as terapias de suporte existentes, não recuperam os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidas. O tratamento integral inclui medidas de suporte multidisciplinar e mais recentemente, o uso de medicação direcionada especificamente para a AME.

O medicamento **Spinraza® (nusinersena)** busca alterar / retardar a progressão natural da doença, estendendo a vida útil da função muscular remanescente. É o primeiro medicamento direcionado para o tratamento da doença. No Brasil o medicamento teve seu registro liberado pela ANVISA em agosto de 2017, o preço atual conforme lista publicada em /atualizada em 09/05/2026, alíquota 18%, é de R\$ 555.969,31 reais, preço de fábrica, e de R\$ 436.269,12 reais (PMVG), apresentação 2.4 MG/ML Sol. Inj. CT FA VD Trans. X 5 ML.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

Nusinersena é um oligonucleotídeo antisense (OAS) com 18 nucleotídeos ligados a um esqueleto 2'-O-(2-metoxietil) fosforotioato que bloqueia a região do íntron 7 que abriga um inibidor do processo corte e montagem intrônica e aumenta a proporção de inclusão do éxon 7 em transcritos de mRNA de SMN2, que resulta em uma proteína SMN funcional completa. Não foi observado correlação entre a concentração de nusinersena e a concentração de Proteína SMN no líquido cefalorraquidiano.

O uso de Spinraza® (nusinersena) para o tratamento da AME apresenta ainda alguns desafios. Além do altíssimo custo, a administração intratecal é relativamente invasiva, requer sedação ou anestesia e pode ser particularmente problemática em pacientes jovens ou pacientes com escoliose. A natureza do medicamento representa uma incerteza sobre o risco potencial associado a oligonucleotídeos antisense, especialmente trombocitopenia e distúrbios de coagulação e toxicidade renal descrito para outros compostos. Isso requer avaliação hematológica e de função renal antes de administrar o tratamento e seu monitoramento periódico.

Em AME tipo I nusinersena mostrou um efeito positivo na função motora, função respiratória e sobrevivência. No entanto, existe uma grande variabilidade na resposta ao medicamento. Aproximadamente metade dos pacientes não apresenta melhora e, as melhorias alcançadas podem ser muito discretas. O benefício foi maior em pacientes com evolução mais curta da doença e menos graves, e em pacientes pré-sintomáticos com 2 ou 3 cópias

do gene SMN2. Já que pacientes com doença do tipo IA tem uma condição extremamente grave, a possibilidade de obter um benefício clinicamente relevante do medicamento pode ser muito reduzido. Pacientes que possuem apenas uma cópia do gene não são representados em estudos essenciais, que incluem pacientes com 2-3 cópias.⁶

O estudo que avaliou os resultados do uso da nusinersena durante aproximadamente três anos em crianças com atrofia muscular espinal de início tardio, forneceu evidência científica de classe IV.²²

Darras et al., 2019, é um estudo que avaliou os participantes em 2 fases, a primeira fase 1b/2a (CS2) foi um estudo multicêntrico, aberto, com duração de 253 dias, com dose ascendente (3, 6, 9, 12 mg), que envolveu 34 crianças com AME com idade entre 2 e 15 anos. Os grupos foram divididos e avaliados separadamente. Os participantes receberam o nusinersena pela primeira vez em multidoses durante o estudo e foram elegíveis para continuar o tratamento no estudo de extensão.²²

A segunda fase foi um estudo de extensão (CS12), acompanhou as crianças da primeira fase (CS2) que foram elegíveis para a continuação do tratamento, 28 crianças no total (AME tipo II, n = 11; AME tipo III, n = 17). O estudo de extensão foi um estudo de dose fixa (12 mg) com seguimento de 715 dias. O intervalo de tempo entre os dois estudos variou de acordo com o participante (196 – 413 dias). O intervalo de tempo geralmente foi mais longo naqueles que receberam doses mais baixas no CS2 e menores naqueles que receberam doses mais altas. Os participantes receberam 4 doses de 12 mg do nusinersena em intervalos de 6 meses nos dias 1, 169, 351 e 533.

Os desfechos foram avaliados pelos métodos Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSE) – medida de função motora, Upper Limb Module (ULM) – avalia a função do membro superior em pacientes com AME que não andam, Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) – avalia a capacidade funcional, Quantitative Multipoint Incremental Motor Unit Number Estimation (MUNE) e compound muscle action potential (CMAP), os dois últimos são medidas eletrofisiológicas que avaliam o grau de inervação do

músculo (estimativa quantitativa multiponto do número de unidades motoras incrementais).

As mudanças foram consideradas cl clinicamente significativas se ocorreu: mudança ≥ 3 pontos no HFMSE; mudança de $20 \geq 2$ pontos no ULM; entre 17 ≥ 30 metros no 6MWT. HFMSE é uma escala expandida de 33 itens utilizada para investigar a capacidade do indivíduo em realizar diversas atividades como: sentar, rolar, rastejar, ficar de pé, ajoelhar, pular e subir escadas. Por isso, é uma escala bastante utilizada para avaliação de pacientes com AME de início tardio (tipo II ou tipo III) ou em pacientes com AME que sentam ou deambulam.

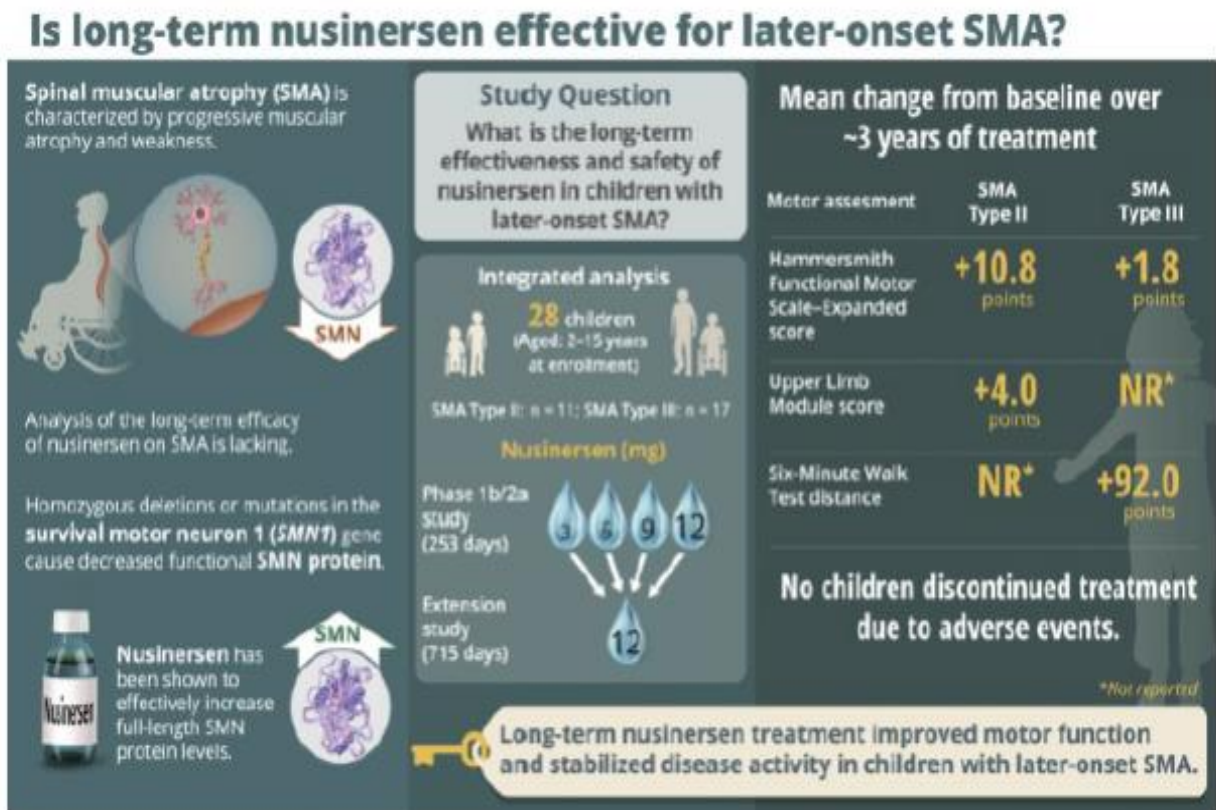
As pontuações médias do HFMSE, pontuações do ULM e distâncias do TC6M melhoraram na visita do dia 1.150. Na AME tipo II houve variação de (+ 10,8 pontos na HFMSE:) até o dia 1.150 em relação a linha de base). Nove de 11 crianças (82%) demonstraram resultados clinicamente significativos (aumento de ≥ 3 pontos) no dia 253 e em 7 de 9 crianças (78%) as melhorias foram observadas no dia 1.050; ULM: + 4,0 pontos. Nas crianças com AME Tipo II o score de HFMSE foi fortemente relacionado com o score do ULM, com um coeficiente de correlação de $r = 0,87$.

No teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) uma das 11 crianças com AME Tipo II conseguiu andar de forma independente e demonstrou melhorias contínuas ao longo do tempo. No dia 1.150 a distância percorrida em 6 minutos pela criança foi de 180 metros. Os valores de CAMP e MUNE flutuaram ao longo do tempo em crianças com AME Tipo II. A média de amplitude aumentou em 0,4 e da área em 3,0. O valor médio de MUNE aumentou em 2,0.

As **crianças com AME Tipo III** apresentaram uma melhora modesta + (HFMSE: + 1,8 pontos), com uma melhora média de 2.6 pontos. No teste de caminhada de 6 minutos (6MWT: 92,0 metros). Nas crianças com AME Tipo III, para a amplitude de CAMP a média de aumento foi de 0,3 e de área foi de 0,1. Os valores de MUNE diminuíram com o tempo nessas crianças, decrescendo 29,6 no dia 1.150.

O estudo utilizou ferramentas diferentes para avaliar a função motora das crianças, e demonstrou que a função motora respondeu melhor ao uso do

nusinersena nas crianças com AME tipo II em relação ao tipo III. Todas as crianças apresentaram pelo menos um evento adverso, no entanto, nenhuma criança interrompeu o tratamento devido aos eventos adversos.



doi:10.1212/WNL.0000000000007527
Copyright © 2019 American Academy of Neurology

Neurology

O estudo é um estudo de classe IV, apresenta importante limitação o fato de ter sido financiado pelo laboratório fabricante do nusinersena. Foi um estudo aberto com pouco número de crianças e sem controle interno. Devido ao número de amostras, não foi possível análises de covariáveis nos parâmetros testados. As coletas dos valores dos parâmetros avaliados foram em datas diferentes, isso pode ter interferido nas melhorias observadas. No estudo CS2 as doses de nusinersena foram diferentes, isso pode ter interferido nos resultados obtidos em CS12. Os testes para avaliação de CAMP e MUNE é dependente do executor do teste e pode levar a variações na leitura dos resultados.

Em geral, nos estudos de pacientes com AME, observou-se que pacientes com doença tipo I e II menos avançada e/ou com apresentação

de menor gravidade obtiveram maior benefício, quando comparados com aqueles com maior tempo de evolução e/ou com apresentação mais grave da doença.

Em relação a eventos adversos, nos estudos realizados não foram identificados eventos adversos graves relacionados ao uso do nusinersena, os eventos que ocorreram puderam ser atribuídos a outros fatores e ainda relacionados a punção lombar, como dores nas costas, dores de cabeça e vômito.

A medicação foi incorporada ao SUS, sob protocolo e critérios técnicos / clínicos específicos para o tratamento farmacológico da AME 5q tipo I e II. A decisão de tratar um paciente com nusinersena deve basear-se numa **avaliação individualizada** de especialistas, para definição dos potenciais reais benefícios esperados do tratamento farmacológico para o paciente, ponderados relativamente ao alto custo e potencial risco, devido ao fato da droga ser de aplicação intratecal de repetição.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH, do Canadá, em fevereiro de 2019, recomendou o reembolso do Nusinersena para o tratamento da AME 5q sob algumas condições, dentre elas constam: pacientes pré-sintomáticos com 2 ou 3 cópias do SMN2, pacientes com duração da doença inferior a seis meses e início dos sintomas na primeira semana após o nascimento, pacientes com 12 anos ou menos, com início dos sintomas após 6 meses e que nunca atingiram a capacidade de andar de forma independente e pacientes que não utilizam a ventilação invasiva permanente. Recomenda que o tratamento seja interrompido se, antes da quinta dose, não ocorrerem melhoras nos marcos motores avaliados pelos métodos de HINE-2, CHOP INTEND e HFMSE, e, ainda, se a ventilação mecânica invasiva for necessária. A redução do preço também foi um critério para a recomendação.¹⁹

O The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, recomendou, em julho de 2019, o nusinersena como opção de tratamento para a AME 5q, somente para portadores pré-sintomáticos ou para os tipos I, II ou III, cumpridas as condições do contrato de acesso.²⁰

O *Scottish Medicine Consortium* (SMC), da Escócia, recomendou, em abril de 2018, disponibilização do Nusinersena pelo sistema de saúde do país, contudo, sob uso restrito somente para pacientes com AME 5q Tipo I, considerando a relação de custo-benefício do medicamento. Em julho de 2019 o Nusinersena recebeu autorização para ser utilizado pelos pacientes com AME Tipos II e III, por um período de até três anos, como medicamento órfão, enquanto são geradas mais evidências sobre sua eficácia.²¹

Na Espanha, o posicionamento terapêutico do Ministério da Saúde, Serviço Social e Igualdade, prevê que para a indicação do uso de nusinersena, *“os pacientes devem ser avaliados a cada 4 meses na AME tipo I e a cada 8 meses na AME II-IV, usando pelo menos uma das escalas validadas, como Alberta Infant Escala do motor (AIMS), HINE, CHOP INTEND, Hammersmith expandido, 6MWT, avaliação motora do membro superior (Módulo de Membro Superior ou sua versão revisada) e medições valores padronizados de função respiratória (como espirometria de 4-5 anos. As horas também estão incluídas requisitos de ventilação). Desta forma, você pode fazer uma avaliação global da necessidade de continuidade do tratamento anual em pacientes com AME tipo I e semestral em AME tipo II a IV de acordo com a resposta clínica, recomendando a continuidade do tratamento em pacientes que apresentam melhora no escore de escalas motoras e testes de função respiratória com ganho função funcional e recomendação de reavaliação em um ano em pacientes que mostram uma melhora muito ligeira nas escalas e testes motores função respiratória sem melhora funcional (isto é, melhora sem relevância clínica, que não é suficiente para aumentar o nível de comunicação, por exemplo, usando o mouse no computador ou alterando ventilação) ou em pacientes sem alterações nas escalas testes de função motora ou respiratória. As avaliações os ensaios clínicos devem ser realizados em condições estáveis do paciente, sem doenças intercorrentes, de modo que reflitam a situação motora e respiratória real do mesmo.”*⁶

IV – REFERÊNCIAS:

1) Portaria SCTIE/MS Nº 26, de 1º de junho de 2021. Torna pública a decisão de

incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade e conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, e não incorporar o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sctie/2021/prt0026_02_06_2021.html

2) Portaria Conjunta SAES/SECTICS Nº 3, de 21 de março de 2025. *Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.*

3) Atrofia Muscular Espinhal 5Q – Tipos 1 e 2. Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS Nº 3, de 20 de março de 2025.

<https://www.saude.ba.gov.br/wp-content/uploads/2025/06/PCDT-Resumido-AME.pdf>

4) Health Technology Review Drugs for Adults With Spinal Muscular Atrophy: A Focused Review and Critical Appraisal of Recent Evidence (2021 to 2025) on Nusinersen and Risdiplam.

https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hta-he/HC0103-Drugs_for_Adults_With_SMA.pdf

5) Urgent Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP).

<https://allcatsrgrey.org.uk/wp/download/commissioning/nusinersen-for-genetically-confirmed-spinal-muscular-atrophy.pdf>

6) Informe de Posicionamento Terapêutico de Nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. IPT, 5/2018.

<https://www.aemps.gob.es/va/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersen-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>

7) Nusinersen for treating spinal muscular atrophy Technology appraisal guidance Published: 24 July 2019.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/nusinersen-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82607209989829>

8) Nusinersen na atrofia muscular espinhal de início tardio. Objetivo Relatar os resultados do nusinersen intratecal em crianças com atrofia muscular espinhal (AME) de início tardio. Resultados de longo prazo dos estudos de fase 1/2. Neurologia. 21 de maio de 2019; 92(21): e2492–e2506.

Doi: 10.1212/WNL.0000000000007527

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541434/>

9) Nusinersen (Spinraza®) Protocol for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy (SMA).

<https://www.hse.ie/eng/about/who/acute-hospitals-division/drugs-management-programme/protocols/hse-nusinersen-spinraza-protocol.pdf>

10) O uso do Nusinersena no tratamento da amiotrofia muscular espinhal: Revisão de Literatura. Visão Acadêmica, Curitiba, v.21 n.1, Jan. - Mar./2020 - ISSN 1518-8361.

11) Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. Neuromuscul Disord. 2018;1–8.

12) Review. In Search of a Cure: The Development of Therapeutics to Alter the Progression of Spinal Muscular Atrophy.

<https://www.mdpi.com/2076-3425/11/2/194/htm>

13) Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos.

DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v96i4p281-286>

14) Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. Iwabe C, Miranda-Pfeilsticker BH, Nucci A. Rev. Bras. Fisioter., São Carlos, v. 12, n. 5, p. 417-24, set./out. 2008 Revista Brasileira de Fisioterapia.

<https://www.scielo.br/j/rbfis/a/nbnzYhRn4Nw65ZmnfHsdB4B/?format=pdf&lang=pt>

15) Escala HFMSE. Avaliação Motora de Pacientes AME5Q TIPO II. Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 03 – 18/01/2022.

<https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/informacoes->

gerais/assistencia-farmaceutica/componente-especializado-da-assistencia-farmaceutica-ceaf/protocolos-clinicos-ter-resumos-e-formularios/atrofia-muscular-espinal-5q-ame-tipo-i-e-ii/19854-escala-hfmse-avaliacao-motora-de-pacientes-com-ame5q-tipo-ii/file

16) Avaliação da Função Motora e Fadiga de Pacientes com AME tipo 2 e 3. Ana Carolina Monteiro Lessa Moura. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Faculdade de Medicina. UFMG. 2022.

<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/47020/1/DISSERTAC%CC%A7A%CC%83O%20DE%20MESTRADO%20-%20ANA%20CAROLINA%20MONTEIRO%20LESSA%20DE%20MOURA.pdf>

17) Compreendendo o GRADE: PICO e qualidade dos estudos. Artigo de Revisão. Roever L, Gomes-Neto M, Durães AR, Reis PE, Pollo-Flores P, Silva RM, Resende ES. Rev Soc Bras Clin Med. 2021;19(1):54-61.

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/03/1361752/54-61.pdf>

18) Práticas Clínicas Baseadas em Evidências. Módulo Pedagógico. Débora Aparecida Lentini de Oliveira. Especialização em Saúde da Família.

https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/19/o/Pr__ticas_cl__nicas_baseadas_em__evid__ncias.pdf

19) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [homepage na internet]. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation – Spinraza®.

Disponível em: <https://www.cadth.ca/search?keywords=nusinersen>

20) Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 7]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta588

21) Scottish Medicine Consortium (SMC) [homepage internet]. Nusinersen (Spinraza®). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>

22) Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. Neurology. 2019 May; 92(21):e2492–506.

23) Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Vanessa da Silva Gomes. Instituto Nacional de Cardiologia. Programa de Pós-graduação. Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde. Outubro/2019.

24) Nusinersena (Spinraza®) na Intervenção da Atrofia Muscular Espinhal Tipo I Versus Ausência de Tratamento Medicamentoso sob a Ótica do Custo-efetividade: Uma Revisão Sistemática. Arão Vargas dos Santos Barros. Universidade Federal Rural de Pernambuco. Departamento de Economia. Bacharelado em Ciências Econômicas. Recife, 2021.

25) Versão brasileira da Hammersmith Functional Motor Scale Expanded: adaptação transcultural e validação. CC BY 4.0 · Arq Neuropsiquiatr 2024; 82(07): s00441788587. DOI: 10.1055/s-0044-1788587

<https://doi.org/10.1055/s-0044-1788587>

26) Versão Brasileira da Escala HFMSE. Avaliação Motora Pacientes AME 5Q TIPO II. Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 03 – 20/03/2025. Diretoria de Assistência Farmacêutica. Secretaria de Saúde de Santa Catarina.

27) Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).2019. <https://www.arquivosdeneuropsiquiatria.org/wp-content/uploads/2024/04/ANP-2024.0059-Supplementary-Material-2.pdf>

28) Relatório CONITEC. Risdipam para o tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo II e Tipo III. 2022.

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220513_resoc_301_risdipam_tipo_ii_e_iii_final.pdf)

[br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220513_resoc_301_risdipam_tipo_ii_e_iii_final.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/sociedade/20220513_resoc_301_risdipam_tipo_ii_e_iii_final.pdf)

29) Lista de preços máximo ao consumidor. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Secretaria Executiva. Publicada em 09/05/2026.

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

30) Nusinersena. Governo do Distrito Federal. Secretaria de Estado de Saúde. Subsecretaria de Atenção Integral à Saúde. Diretoria de Assistência Farmacêutica.

<https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/531372/Nusinersena.pdf/a390bf80-57b2-2638-b1f1-7d1eb189fd9f?t=1648996956886>

31) Nota Técnica. NUSINERSENA (SPINRAZA®) / Atrofia Muscular Espinhal (AME) Tipo III. Vara/ Serventia: 21ª Vara Federal Cível da SJDF. NATJUS/TJDFT. 21/05/2025.

32) Bula profissional. Spinraza®.

https://br.biogen.com/content/dam/corporate/americas/brazil/pt-br/pdf-medicines/spinraza_nusinersena_bula_profissional_de_saude.pdf

V – DATA:

18/05/2026

NATJUS – TJMG