

Comentários ao Relatório de Recomendação da CONITEC

“Nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação”

Contribuição do INAME na Consulta Pública Conitec/SECTICS nº 63/2025

Julho/2025

1 – Introdução

Esta contribuição tem por objetivo tecer comentários ao Relatório de Recomendação **“Nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo 3 em pacientes com capacidade de deambulação”** elaborado pela CONITEC, cujo processo encontra-se em fase de Consulta Pública. Foi elaborado sob a supervisão de especialistas do Comitê Técnico Científico do INAME – Instituto Nacional da Atrofia Muscular Espinhal, que é composto por profissionais de saúde especialistas em atrofia muscular espinhal, referências nacionais e internacionais em sua área de atuação.

A recomendação preliminar foi, por maioria simples, desfavorável à incorporação do nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo 3, em pacientes com capacidade de deambulação. Considerou-se as incertezas relacionadas com a população elegível, as evidências clínicas, a avaliação econômica, o impacto orçamentário e a proposta comercial apresentada. O INAME discorda desta recomendação e opina que o medicamento deve ser incorporado no SUS, pelas razões que passa a expor.

2 – Informações sobre a População com AME no Brasil e o Trabalho do INAME

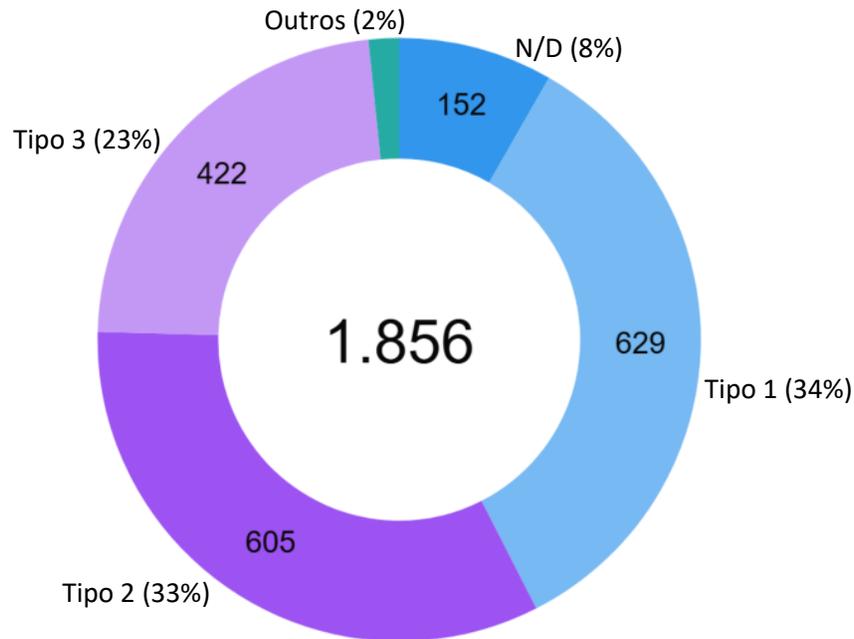
Desde 2019, o INAME vem realizando um intenso trabalho de levantamento de informações sobre a população atual de pacientes com AME no Brasil, através de uma busca ativa por pacientes em todas as regiões do Brasil, realizada por uma equipe capilarizada.

O objetivo deste projeto é construir informações consistentes e relevantes sobre e para a Comunidade AME que possam ser úteis na elaboração de políticas públicas adequadas para os pacientes.

Especialmente considerando a ausência de dados epidemiológicos oficiais a respeito da prevalência e incidência da AME no Brasil, acredita-se que se trata do levantamento mais extenso e mais atual já realizado sobre a população com AME no país.

A fase 1 deste trabalho deu origem à publicação, em dezembro de 2024, na revista Arquivos de Neuro-psiquiatria, do trabalho intitulado “Um cadastro brasileiro autorrelatado de atrofia muscular espinhal 5q: dados de história natural, características genéticas e cuidados multidisciplinares”, que foi citada e utilizada pela Conitec na presente avaliação.

Atualmente, o INAME tem mapeada uma população de 1.856 pacientes, distribuídos conforme o gráfico abaixo. Do total, 629 (34%) são do tipo 1; 605 (33%) são do tipo 2; 422 (23%) são do tipo 3 e 30 (2%) são de outros tipos. Em 152 pacientes (8% dos casos), não foi possível definir o tipo.



Parte da população total de 422 pacientes com AME Tipo 3 já está em tratamento, com acesso seja pela via judicial, seja pela saúde suplementar. O INAME não dispõe, no momento, de informação precisa destas quantidades.

O INAME vem participando, desde o primeiro processo de avaliação da Conitec para incorporação de medicamento para tratar a AME no SUS, em 2018, de forma muito comprometida. Essa participação se dá de várias maneiras: seja através do projeto do registro para a construção de informações consistentes sobre a população com AME, para fornecer os melhores subsídios aos tomadores de decisão no SUS para que construam as políticas públicas adequadas para esta Comunidade; seja através da própria contribuição da organização em todas as consultas públicas sobre AME que já aconteceram – contribuição esta que é elaborada de forma muito cuidadosa, tanto com embasamento técnico como com a legitimidade de quem conhece as necessidades e desafios dos pacientes e suas famílias; seja através do intenso trabalho de divulgação e engajamento de toda a sociedade para a ação, em redes sociais, grupos de whatsapp e outros meios.

É este trabalho e esta conexão com a Comunidade AME ao longo de mais de 7 anos que possibilitou que esta organização conhecesse cada uma destas 1.856 famílias, com todos os tipos de AME, de todas as regiões do Brasil, de todas as classes sociais. Toda sua heterogeneidade, todas as camadas em torno dos 360° desta condição tão complexa, suas dores, suas necessidades, suas derrotas e suas vitórias. Houve vitórias, mas houve muitas derrotas. Nenhuma conquista veio de maneira fácil.

É com esta legitimidade que o INAME, orgulhosamente, ajudou a impulsionar a Comunidade AME para protagonizar os maiores recordes de participação social em Consultas Públicas da Conitec e a primeira audiência pública da história do órgão, e cada uma das incorporações conquistadas até aqui.

Hoje, felizmente, há 3 medicamentos incorporados no SUS para tratar a AME – ainda que não sejam com os critérios de inclusão e exclusão ideais para os pacientes. Talvez para alguns tomadores de decisão, poderia surgir o pensamento: “Mas AME, de novo?! Já está tudo incorporado.”

Sim, AME de novo. Não está tudo incorporado, pois uma parte dos pacientes que são acometidos pela doença ainda estão desamparados pelo sistema público de saúde: aqueles que possuem AME Tipo 3. Ainda que seja uma forma mais branda, a manifestação clínica AME Tipo 3 faz parte da mesma doença, tem a mesma causa genética, e se beneficia dos mesmos tratamentos para interromper a progressão. Esta forma também é grave e incapacitante. Ainda que sua progressão seja mais lenta do que aquela ocorrida nos Tipos 1 e 2, não se pode abrandar a sua gravidade.

De um lado, para os pacientes e famílias, o sentimento de angústia experienciado ao viver, ao longo dos meses e anos, a piora nos movimentos é gigantesca. De outro, para aqueles que tiveram a oportunidade de serem tratados, a experiência de melhora e/ou estabilização trazem efeitos positivos de grande magnitude.

Muitos desses efeitos não são mensurados através de escalas motoras ou mais especificamente da escala HFMSE. Talvez o melhor exemplo seja a questão da fadiga, sintoma tão frequente nos pacientes, cuja melhora representa um ganho importante de qualidade de vida diário, mas que não fica evidente através da avaliação pela escala HFMSE. Tais ganhos, contudo, não podem passar despercebidos e ser desconsiderados pela Conitec.

Merece registro, ainda, que há pacientes com AME Tipo 3 que conseguiram acesso ao tratamento farmacológico porque recorreram à Justiça. Entretanto, as últimas decisões tomadas pelo Supremo Tribunal Federal (STF) têm prejudicado um grupo especial de pacientes: aqueles que são acometidos por doenças raras – dentre os quais os indivíduos com AME Tipo 3 – e que tiveram seus tratamentos interrompidos, ou aqueles que vivem todos os dias com medo de isso vir a acontecer.

O INAME acredita que, através da oportunidade de participação social nesta consulta pública, a sociedade será capaz de ajudar a Conitec a captar e entender a magnitude dos efeitos positivos do uso de Nusinersena nos pacientes com AME Tipo 3.

3 – Evidências Clínicas

Inicialmente, cabe destacar que a discussão sobre “o que é benefício esperado” para o tratamento dos pacientes com AME Tipo 3 está superada, uma vez que o óbvio seria considerar – no mínimo – o que já vem sendo aplicado no PCDT de AME que está em vigor e que já passou por extensa discussão, oportunamente.

A Conitec resgatou muito bem, à fl. 15 do relatório preliminar, que o PCTD de AME assim estabelece:

Os benefícios esperados com os tratamentos aprovados no PCDT podem ser resumidos em:

- Melhora, definida como aumento global de 3 pontos ou mais, na Escala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSSE) e ter mais categorias com melhora do que piora;
- Estabilização da função motora, definida como manutenção da pontuação na escala HFMSSE, em relação à linha de base e mantida durante todo o período de tratamento.

Portanto, toda a análise deve acontecer com o olhar de que benefício é não somente ganho, mas também estabilização na função motora.

Por isso, recomenda-se que, no relatório final, nas seções “Efeitos desejáveis da tecnologia” (fl. 32) e “Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis” (fl. 43), a Conitec altere sua redação para:

O tratamento com nusinersena em pacientes com AME tipo 3 tem como objetivo o ganho ou a estabilização na função motora.

Sob esse aspecto, é inquestionável que o tratamento atinge o seu objetivo. O ganho ou estabilização pode ser verificado por:

- Evidências de mundo real apresentadas;
- Relato da perspectiva do paciente;
- Relatos apresentados nesta consulta pública por toda a sociedade, em especial por pacientes e seus familiares e por profissionais de saúde com experiência no tratamento e acompanhamento desses pacientes no Brasil.

A Conitec, no relatório preliminar, deixa claro em diversas passagens que os objetivos do tratamento, em regra, são alcançados:

Efeitos desejáveis da tecnologia:

“A maioria dos estudos apresentaram resultados de ganho (valor médio ou mediano) na função motora em relação à linha de base, avaliado por meio das escalas HFMSSE”. (p32)

Considerações finais:

“Os resultados de efetividade e segurança indicam que em geral, os pacientes apresentaram melhora na capacidade motora avaliada pela ferramenta HFMSSE em relação à linha de base”.

Vale ressaltar que nenhum estudo mostra que o uso de Nusinersena é igual ou pior do que ficar sem tratamento.

Os pacientes desta população na Comunidade AME relatam melhora expressiva não só do ponto de vista fisiológico, mas também emocional. Melhoras em aspectos como fadiga e cansaço, cuja avaliação somente por escala motora não consegue captar, são muito relevantes e precisam ser consideradas para a tomada de decisão.

O INAME tem absoluta certeza de que a participação social nesta CP evidenciará ainda mais esses aspectos.

Há ainda melhoras importantes que não são captadas através da escala HFMSE, mas que são captadas através de outras escalas motoras, como a RULM, que não foram consideradas na presente avaliação. Entende-se que, devido a limitações de materiais e treinamento dos profissionais que aplicam essas avaliações, talvez seja inviável a inclusão desta escala no PCDT de AME para que a avaliação e o monitoramento dos resultados dos tratamentos nos pacientes seja mais preciso. Porém, para fins de avaliação da tecnologia e dos resultados esperados do tratamento, não se pode desconsiderar estes ganhos mensuráveis.

O estudo brasileiro de Mendonça (2020) foi um dos dois únicos estudos que reportaram perda da função motora ao avaliar pacientes com AME Tipo 3 e, por sinal, foi também o único que teve grupo controle. O grupo que recebeu tratamento teve uma perda média de 1,0 +/-0,58 pontos após 24 meses de tratamento. Porém, no grupo controle essa perda foi muito maior: 4,65 +/-0,19 pontos. Portanto, o estudo foi capaz de evidenciar que a alternativa de deixar o paciente sem tratamento com nusinersena é muito pior, do ponto de vista motor, do que a opção de o tratar.

Também é muito relevante o fato de que nenhum dos estudos considerados relatou perda maior que dois pontos na escala HFMSE, considerada como regressão na escala de mobilidade e critério de interrupção do tratamento medicamentoso pelo PCDT da AME tipos 1 e 2 – o que também é um indicador importante de que há benefício no tratamento.

Para corroborar a existência de evidências robustas, solicita-se acrescentar, no grupo de estudos considerados, uma nova evidência de mundo real, recentemente publicada, que consiste em revisão sistemática e metanálise (HAGENACKER et al., 2025), que apresenta o mais alto nível de qualidade de dado científico para avaliação dos resultados do tratamento nesses pacientes e mostrou melhora significativa na função motora.

Em relação à **segurança**, destaca-se o perfil favorável de segurança do medicamento, o que pode ser evidenciado pelo estudo brasileiro, no qual em relação ao total de procedimentos realizados (n = 306), a taxa de complicações foi de 4,2%, sendo as mais frequentes a cefaleia pós-punção e a lombalgia. A ocorrência de eventos adversos tem, em geral, frequências menores que 10%. Os principais efeitos adversos de nusinersena observados relacionam-se à forma de aplicação (punção lombar), e em geral são contornados de maneira simples. Não foram reportados eventos adversos fatais associados ao uso do medicamento. Piora progressiva na escoliose não é efeito adverso do tratamento, mas sim uma evolução natural conhecida e amplamente descrita da doença, como indica Mercuri et al. (2018).

As **principais fragilidades** mencionadas pela Conitec foram i) a questão da descontinuação/perda de seguimento dos pacientes ao longo dos períodos avaliados nos estudos, que pode sugerir incertezas acerca dos riscos e benefícios associados ao tratamento; ii) limitações importantes, devido à ausência de ensaios clínicos

randomizados para este tipo de população, sendo as evidências provenientes principalmente de estudos observacionais sem braço comparador, que levam a um alto risco de viés; iii) a falta de ensaios clínicos com a população específica; iv) a alta heterogeneidade entre os participantes de um mesmo estudo e entre os estudos em relação às características na linha de base, como idade, número de cópias do SMN2, capacidade de deambulação e idade no início do tratamento; v) imprecisão relacionada ao pequeno tamanho amostral dos estudos e forma de apresentação dos resultados; vi) desfechos foram avaliados com muito baixa certeza da evidência; vii) incertezas sobre o uso do medicamento em populações adultas.

Sobre a questão da **perda de seguimento**, é preciso um olhar sobre todo o contexto e histórico dos tratamentos para AME. Nusinersena foi o primeiro tratamento para AME aprovado no mundo. Antes dele, não existia nada, e o prognóstico de evolução da doença nos pacientes era muito desfavorável. É natural, portanto, que nusinersena tenha sido o primeiro tratamento da grande maioria dos pacientes, em especial daqueles que possuem AME Tipo 3, já que esta população tem idade média maior do que as populações com AME Tipo 1 e Tipo 2. É também muito positivo para se avaliar os resultados, já que este é o medicamento com maior tempo de uso comercial no mercado.

Posteriormente surgiram outras opções terapêuticas. É natural e esperado que alguns pacientes, em conjunto com seus médicos, possam optar pela migração para um novo tratamento. Isso não significa que o primeiro tratamento apresentou falha terapêutica, efeitos adversos ou riscos relacionados a segurança. Esta decisão de migração pode se dar por motivações individuais, como aspectos posológicos ou mesmo a decisão de experimentar “o novo”. Nesse contexto, justifica-se que os estudos tenham apresentado perda de seguimento considerável, sem que isso represente incertezas acerca dos riscos e benefícios associados ao tratamento.

Com relação à **heterogeneidade dos pacientes**, como se sabe, esta é uma característica própria da condição: a manifestação clínica da doença é bastante diversa, e diversas podem ser as características apresentadas pelos pacientes, mesmo dentro de um único subgrupo. A heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas, portanto, está refletida nos resultados dos estudos científicos analisados.

Sim, trata-se de doença extremamente complexa, da qual a ciência ainda não conseguiu explicar todos os fatores determinantes dos fenótipos tão diversos. O principal aspecto desse cenário é que não existe um paciente igual a outro. Há pacientes do tipo 3 tão fracos que, apesar de terem atingido o marco motor de andar de forma independente algum dia, perdem rapidamente essa capacidade e aproximam-se muito mais do fenótipo de pacientes do tipo 2 do que de pacientes do tipo 3 típicos.

A perda da marcha traz um impacto muito relevante em termos de qualidade de vida e autonomia para esses indivíduos, e receber o tratamento farmacológico pode ser a única oportunidade para que estes pacientes possam conseguir manter a função deambulante. Por isso, é preciso buscar alguma alternativa urgente para que esses pacientes tenham acesso ao tratamento farmacológico.

Além disso, há também outras capacidades que precisam ser preservadas, para além da marcha, que permitem que os indivíduos mantenham sua autonomia e qualidade de vida, como se alimentar de forma independente.

O pequeno tamanho amostral dos estudos, a falta de ensaios clínicos com a população específica, a baixa certeza da evidência são uma consequência do fato de se tratar de uma doença rara, e a escassez de pacientes e a sua

heterogeneidade clínica resulta em diversas limitações metodológicas. É por esse motivo que os dados de mundo real resultantes de estudos observacionais se tornam, em geral, as principais fontes de evidências no caso de doenças raras. Se, por um lado, há tais limitações, por outro há o lado positivo de que esses estudos refletem a realidade como ela é, no “mundo real”, como o próprio nome destaca. E também o fato de que esses estudos têm maior independência da indústria farmacêutica.

Neste ponto, é importante retornar à discussão da Conitec que levou à incorporação de Nusinersena ao SUS para AME Tipo 2 (Consulta Pública nº. 63/2020). Naquela ocasião, foi pontuada a “*grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo*”¹. Obviamente, para o caso de um medicamento relativamente novo em um contexto de doenças raras, a existência de incerteza é esperada. Optar pela não incorporação impede a ampliação do acesso de um grupo de pacientes ainda sem qualquer tratamento a uma tecnologia da qual já se tem experiência de uso no mundo há 8 anos.

Diante de uma doença rara progressiva e incapacitante, com uma história natural devastadora amplamente descrita, é preciso assumir um olhar que viabilize a equidade e possibilite com que todos os pacientes tenham acesso a tratamento.

Se a Conitec recomendou a incorporação de Nusinersena para AME Tipo 2, mesmo com a existência de incertezas, hoje, 5 anos depois e com a publicação de tantas novas evidências, não há sentido em desta vez recomendar a não incorporação deste mesmo tratamento para AME Tipo 3 por causa destas mesmas incertezas. Seria incoerente.

Portanto, do ponto de vista de evidências clínicas, é indiscutível que elas existem, como já reconhece o relatório da Conitec, e que são suficientes para respaldar a tomada de decisão pela incorporação, até para que haja coerência em relação às decisões anteriores tomadas pelo órgão sobre outros medicamentos para AME.

4 – Evidências Econômicas

4.1 – Avaliação Econômica

Deixa-se de considerar a avaliação econômica necessária, considerando que a Conitec afirmou, à fl. 11 do relatório, que “caso o demandante se comprometa a ofertar um desconto suficiente para assegurar que não haverá impacto orçamentário adicional ao SUS, a análise de custo-efetividade — ainda que a RCEI apresentada seja elevada — perde relevância no processo de tomada de decisão. Isso ocorre porque, na ausência de impacto orçamentário incremental, a decisão sobre a incorporação do medicamento passa a depender prioritariamente da magnitude e qualidade do benefício clínico apontado pelas evidências científicas disponíveis para essa população”.

¹ Disponível para acesso em http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/Relatorio_Nusinersena_AME-tipolleIII_CP63_2020.pdf. Página 38.

4.2 – Impacto Orçamentário

Nesta avaliação está ocorrendo uma questão curiosa. Em todas as submissões anteriores, a farmacêutica Biogen apresentou um pedido de submissão amplo, ou seja, de incorporação do tratamento para todos os tipos indicados em bula que ainda não tinham acesso. Em todas elas, a Conitec apresentou recomendação preliminar totalmente desfavorável e, em seguida, recomendação final favorável à incorporação parcial, somente para parte do grupo proposto, e sempre com a questão do impacto orçamentário sendo um dos fatores primordiais que levaram à tomada de decisão.

Desta vez ocorreu o oposto: a farmacêutica apresentou um pedido de submissão direcionado a uma parte dos pacientes com AME Tipo 3 (aqueles com capacidade de deambulação) – esclarecendo que a definição desta população elegível “não se baseou em expectativa de maior eficácia clínica, mas sim em uma estratégia de viabilização orçamentária para endereçar a questão de impacto orçamentário levantada nas submissões anteriores”², com um desconto de 17% sobre o valor do frasco. Esse desconto foi calculado de forma que a incorporação do medicamento para os pacientes com AME tipo 3 com capacidade de deambular não trouxesse impacto orçamentário incremental – ou seja, teria custo zero para o SUS.

Por sua vez, a Conitec praticamente “ignorou” esta proposta, tão benéfica para um sistema público de saúde. Sob o argumento da falta de clareza quanto à manutenção do desconto caso o número de pacientes elegíveis para o uso do medicamento ao longo dos anos divergisse da quantidade prevista no modelo, o órgão realizou uma nova análise de impacto orçamentário considerando toda a população de AME Tipo 3, sem distinção do status de deambulação. Nesta nova análise, obteve, obviamente, nesse cenário mais amplo, impacto orçamentário maior do que zero.

Através do vídeo da gravação da 141ª Reunião da Conitec, ocorrida em 05/06/2025, percebe-se, a partir das discussões, uma preocupação em incorporar o tratamento apenas para parte dos pacientes com AME Tipo 3, o que poderia resultar em um aumento das demandas judiciais por parte dos pacientes não contemplados.

O INAME parabeniza a Conitec e concorda que a sua preocupação com a equidade e com o acesso é totalmente legítima, especialmente considerando que se trata já de um mesmo subtipo de uma única doença – com mesma causa genética e indicação de tratamento sem qualquer tipo de distinção em bula.

Ocorre que, se do lado da demandante, a proposta de 17% de desconto apresentada solucionava a questão do impacto orçamentário, mas não solucionava a questão da necessidade da população de pacientes (ou a solucionava apenas parcialmente), do lado da Conitec, o cenário de incorporação para AME Tipo 3 sem distinção solucionou a questão da necessidade dos pacientes, mas com aquele desconto de 17%, criou o desafio do impacto orçamentário.

O INAME teve a grata surpresa de, ao tomar conhecimento da demandante, publicada no site da Conitec³, identificar que o demandante ampliou o desconto oferecido de 17% para 24% (valor unitário de R\$ 121.600,0), com a finalidade de que a **incorporação de nusinersena ao SUS seja ampliada para todos os pacientes com AME 5q tipo 3 sem restrições**. Este novo desconto fica condicionado a que esta incorporação possa ser ampla, sem qualquer tipo de restrição.

² Contribuição da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. à Consulta Pública Conitec/SECTICS nº. 63/2025, pg. 01. Acesso em 28/07/2025.

³ <https://www.gov.br/participamaisbrasil/anexos-cp-63-2025-nusinersena>. Acesso em 28/07/2025.

Com isso, resta solucionada a questão do acesso, que passa a ser para todos os pacientes com AME Tipo 3, sem critério de idade ou de condição clínica ou qualquer outro. Fica solucionada também a questão do impacto orçamentário, que com o novo desconto de 24% sobre todo o contrato, passa a ser zero.

Para não deixar qualquer tipo de dúvida ou incerteza, a demandante ainda esclareceu que este novo desconto ofertado não está atrelado a volume, portanto passando a ter um valor fixo por frasco de tratamento, independentemente de variações no número de pacientes ao longo dos anos. Esclareceu que o desconto oferecido foi calculado, partindo das estimativas e premissas utilizadas pela própria Conitec para diversos cenários, e selecionando-se o cenário mais agressivo (o pior cenário do ponto de vista do comprador, ou seja, aquele em que as premissas adotadas levam a uma necessidade de compras de maior quantidade de frascos, que demandaria maior investimento por parte do SUS), para que o impacto orçamentário desta incorporação de nusinersena para todos os pacientes com AME Tipo 3, sem restrição, seja nulo.

Com isso, pode-se afirmar que a presente incorporação pode até resultar em economia para o sistema público de saúde, pois se a demanda for menor do que as projeções e cenário agressivo considerados, as quantidades de frascos compradas serão menores e, para tratar todos os pacientes de todos os tipos de AME, o SUS estará gastando menos recursos do que gasta atualmente para tratar somente os Tipos 1 e 2.

Diante dessa nova proposta comercial, parece que se torna inadmissível deixar de recomendar a incorporação de nusinersena para tratar AME Tipo 3 no SUS no relatório final, especialmente considerando que:

- i) o novo desconto aumentou para 24%, condicionado à incorporação para AME Tipo 3 sem restrições;
- ii) será possível tratar a população mais abrangente com impacto orçamentário nulo para o SUS;
- iii) evidências científicas e a experiência de mundo real sustentam que o medicamento tem perfil de segurança bastante favorável;
- iv) evidências científicas, a experiência de mundo real e a esmagadora maioria das contribuições nesta Consulta Pública demonstram o benefício e a eficácia do tratamento, seja na melhora ou na estabilização funcional dos pacientes com AME Tipo 3.

Com a nova proposta de desconto de 24% apresentada pela Biogen, através da qual o valor do frasco passa a ser de R\$ 121.600,00 para o SUS, desde que ocorra a incorporação de nusinersena para todos os pacientes com AME Tipo 3 (sem qualquer critério de idade, condição clínica ou outro), resultando em um impacto orçamentário nulo para o sistema público de saúde ou mesmo em uma economia de recursos para o sistema (já que as premissas utilizadas foram as mais conservadoras possíveis, ou seja, o cenário mais desfavorável do ponto de vista do comprador), parece-nos inadmissível qualquer recomendação diferente da incorporação para todos os pacientes com AME Tipo 3. Isso porque estaríamos falando de um fármaco que **possui evidências científicas, respostas favoráveis nos desfechos de eficácia avaliados, perfil de segurança bastante favorável, avaliação econômica mais favorável do que o tratamento disponível hoje no SUS e impacto orçamentário nulo ou que pode até representar economia para o sistema de saúde**. Neste caso de redução da proposta de preço pelo fabricante, a não recomendação por parte da Conitec (e a tomada de decisão de não incorporação por parte do Secretário da SCTIE) seria injustificável e poderia, inclusive, ser alvo de investigação e responsabilização por parte dos órgãos de controle.

O relatório da Conitec relata a experiência de quatro agências de ATS: CDA-AMC, NICE, SMS e PBAC. Todas elas aprovaram ou recomendaram o uso de nusinersena para AME Tipo 3, ainda que com algum tipo de restrição, entre 2019 e 2022 – portanto, antes do surgimento de várias novas evidências de mundo real nos últimos anos que suportam ainda mais a recomendação desta aprovação nos dias atuais.

Não existe relato de nenhuma agência de ATS no mundo que concluiu pela não recomendação absoluta do nusinersena para o tratamento da AME 5q aos pacientes Tipo 3. É preciso refletir profundamente o que isso representa: o Brasil continuar sendo o único país do mundo com um processo de avaliação formal de incorporação de tecnologia por uma agência a recusar a incorporação a todos os pacientes Tipo 3, na contramão do que se tem visto em todo o planeta.

6 – Recomendações

Por todo o exposto, o INAME recomenda que a Conitec:

i. Em seu relatório final, deve ter um olhar de que benefício é não somente ganho, mas também estabilização na função motora. Isto posto,

- a) na seção “Efeitos desejáveis da tecnologia” (fl. 32) de seu relatório:
 - Onde se lê: “Ganhos na função motora na escala HFMSE”
 - Recomenda-se que a redação seja alterada para: “Ganhos na função motora na escala HFMSE”
- b) Na seção “Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis” (fl. 43):
 - Onde se lê: “O tratamento com nusinersena em pacientes com AME tipo 3 tem como objetivo o ganho na função motora.”
 - Recomenda-se que seja alterada para: “O tratamento com nusinersena em pacientes com AME tipo 3 tem como objetivo o ganho ou a estabilização na função motora.”

ii. Considere que a “perda de seguimento”, dentro do contexto histórico dos tratamentos para AME, não representa incertezas acerca dos riscos e benefícios associados ao medicamento. É apenas uma tendência natural em que os pacientes passam a ter mais opções à medida que novos fármacos surgem no mercado.

iii. Observe que a “heterogeneidade dos pacientes” é inerente à condição e está refletida nos próprios resultados dos estudos científicos analisados; e considere que o “pequeno tamanho amostral” dos estudos, a “falta de ensaios clínicos com a população específica”, a “baixa certeza da evidência” são esperados para o caso de uma doença rara. Assim, deve aceitar que os dados do mundo real resultantes de estudos observacionais se tornam, geralmente, as principais fontes de evidências no caso de doenças raras.

v. Seja coerente com o seu próprio relatório que confirma a existência de diversas publicações com evidências clínicas favoráveis.

vi. Considere que incorporou o nusinersena para AME Tipo 2 há 5 anos mesmo tendo “grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo”. Portanto, atualmente, com a publicação de tantas novas evidências, não faz sentido a recomendação de não incorporação deste mesmo tratamento para AME Tipo 3 por causa daquelas mesmas incertezas.

vii. Considere que o impacto orçamentário adicional ao SUS será nulo, com a nova proposta comercial do demandante, que oferece um desconto de 24% (e não mais 17%) sobre o valor do frasco, condicionado que a incorporação seja sem restrições. Em outras palavras, esta incorporação terá custo zero para o SUS, permitindo um acesso mais amplo a todos os pacientes com AME Tipo 3, sem critério de idade ou de condição clínica.

viii. Caminhe cientificamente no meso sentido das quatro agências de ATS (CDA-AMC, NICE, SMS e PBAC), já que todas aprovaram ou recomendaram o uso de nusinersena para AME Tipo 3.

ix. Incorpore, assim, o nusinersena no SUS para todos os pacientes Tipo 3, sem restrições, ou seja, sem critério de idade, condição clínica ou qualquer outro.

x. Corrija, no relatório final, os números das referências bibliográficas ao longo do texto, que parecem estar erradas, e inclua na lista de referências a publicação do Registro Brasileiro Autorrelatado de AME (Mendonça et al., 2024), que não identificamos na lista.

7 – Conclusão

A não recomendação de incorporação de Nusinersena para tratamento de pacientes com AME Tipo 3 pelo SUS significa continuar negando a esses pacientes do direito à saúde, à qualidade de vida e à vida.

O relatório da Conitec reconhece que o benefício dessa tecnologia existe, e que o tratamento se mostra com perfil de segurança favorável. Com a nova proposta de desconto de 24% apresentada pela Biogen para incorporação ampla para o Tipo 3 com impacto orçamentário nulo para o SUS, não faz qualquer sentido recomendação de não incorporação. Isso porque, o único argumento que restaria para justificar eventual não incorporação seria a incerteza em relação à magnitude e precisão nos resultados de eficácia. Mas essa incerteza também existia nos casos anteriores da avaliação de Nusinersena – que, mesmo assim, foi incorporado para o Tipo 2, por exemplo.

Faz-se necessário olhar com mais cuidado para a realidade deste grupo de pacientes, tendo em vista que o curso natural da doença, já amplamente documentado por estudos científicos, é devastador, e a perda da capacidade de andar representa um grande impacto para a vida das pessoas, com perda de autonomia e de qualidade de vida.

A posição do INAME é que nusinersena deve ser incorporado no SUS para os pacientes Tipo 3, sem qualquer critério ou restrição de idade ou condição clínica ou outro, com o novo desconto oferecido pelo demandante de 24% no valor do frasco. Considerou-se a existência de evidências que demonstram que os pacientes em uso do fármaco ou apresentam melhora na função motora ou estabilização desta função ou ao menos têm o curso da progressão desacelerado; seu perfil de segurança; e o impacto orçamentário nulo para o SUS.

REFERÊNCIAS:

Aponte Ribero V, Martí Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy. *Neurology*. 2023 Nov 21;101(21).

Arnold W.D., Kassar D., Kissel J.T. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015; 51:157-67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

Arslan D, Inan B, Kilinc M, Bekircan-Kurt CE, Erdem-Ozdamar S, Tan E. Nusinersen for adults with spinal muscular atrophy. *Neurological Sciences*. 2023 Jul 1;44(7):2393–400.

Belančić A, Strbad T, Kučan Štiglic M, Vitezić D. Effectiveness of Nusinersen in Type 1, 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy: Croatian Real-World Data. *J Clin Med*. 2023 Apr 13;12(8):2839.

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA[®] nusinersena . Bula Profissional de saúde.

Brasil. Ministério da Saúde. Saúde. Secretária de Atenção Especializada à Saúde. Brasil. PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTICS No 3, DE 20 DE MARÇO DE 2025. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5Q Tipos 1 e 2. Brasília: Ministério da Saúde; 2025. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20230522_portariaconjuntano6atrofiamuscularespinhal5qtipos1e2.pdf

CADTH. Drug Reimbursement Recommendation - Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) [Internet]. 2017 [cited 2025 Mar 1]. Available from: https://www.cdaamc.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf

CDA - Canada's Drug Agency. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/>

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS. Relatório de recomendação n° 449 [Internet]. 2019. Available from: <http://conitec.gov.br/> 12.

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTI. Relatório de recomendação n° 595 [Internet]. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/>

Duong T, Wolford C, McDermott MP, Macpherson CE, Pasternak A, Glanzman AM, et al. Nusinersen Treatment in Adults With Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin Pract*. 2021 Jun;11(3)

EMA - European Medicines Agency. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

FDA - Food and Drug Administration. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

Finkel, Richard S. et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 3, 197 – 207.

Günther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. *The Lancet Regional Health - Europe*. 2024 Apr;39:100862.

Hagenacker T, Paradis AD, Lawson-Michod KA, Youn B. Systematic Review and Meta-analysis of Long-Term Nusinersen Effectiveness in Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy. *Adv Ther*. 2025 Jun 27. doi: 10.1007/s12325-025-03260-1. Epub ahead of print. PMID: 40576875.

Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Apr;19(4):317–25

Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov;91(11):1166–74

MAZZONE, E. S. et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle & Nerve*, v. 55, n. 6, p. 869–874, jun. 2017.

Mendonça, RH; Godoi, JSA de; Zanoteli, E. A self-reported Brazilian registry of 5q-spinal muscular atrophy: data on natural history, genetic characteristics, and multidisciplinary care. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, São Paulo, v. 82, n. 12, p. 1–9, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-1792096>.

Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, Zanoteli E. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis*. 2020 Oct 13.

Mercuri E., Muntoni F, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, Volume 28 (2018), Issue 2, 103 – 115.

Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018 Feb 15;378(7):625–35

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE - NICE. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. Clinical criteria evidence review .

Nice - National Institute for Health and Care Excellence. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet] [Internet]. [cited 2025 May 14]. Available from: <https://www.nice.org.uk>



Pane M, Coratti G, Pera MC, Sansone VA, Messina S, d'Amico A, et al. Nusinersen efficacy data for 24-month in type 2 and 3 spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Mar 15;9(3):404–9.

Pechmann A, Behrens M, Dörnbrack K, Tassoni A, Wenzel F, Stein S, et al. Improvements in Walking Distance during Nusinersen Treatment – A Prospective 3-year SMARTCARE Registry Study. *J Neuromuscul Dis.* 2023 Jan 3;10(1):29–40.

Pera MC, Coratti G, Bovis F, Pane M, Pasternak A, Montes J, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021 Aug 24;8(8):1622–34.

Scheijmans FE V, Cuppen I, van Eijk RPA, Wijngaarde CA, Schoenmakers MAGC, van der Woude DR, et al. Population-based assessment of nusinersen efficacy in children with spinal muscular atrophy: a 3-year follow-up study. *Brain Commun.* 2022 Nov 2;4(6).

Scottish Medicines Consortium (SMC). Advising on new medicines for Scotland. [cited 2025 Mar 9]; Available from: <https://scottishmedicines.org.uk/>

Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2020 Jul;27:37–42

Tscherter A, Rüschi CT, Baumann D, Enzmann C, Hasselmann O, Jacquier D, et al. Evaluation of real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy treated with nusinersen in Switzerland. *Neuromuscular Disorders.* 2022 May;32(5):399–409.

van der Woude DR, Wadman RI, Asselman FL, Schoenmakers MAGC, Cuppen I, van der Pol WL, et al. Exploring functional strength changes during nusinersen treatment in symptomatic children with SMA types 2 and 3. *Neuromuscular Disorders.* 2024 Aug;41:1–7.

Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis.* *Orphanet Journal of Rare Diseases;* 2017;12:1–15.