

FORMROL MEDICAMENTOS - CICLO 2019/2020



DECLARAÇÃO

- | | |
|--|-----|
| Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol? | Sim |
| Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018? | Sim |
| Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática? | Sim |
| Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras? | Sim |

BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

Proponente:

Pessoa Jurídica

CNPJ :

43.185.230/0001-85

Razão social :

Academia Brasileira de Neurologia

E-mail da pessoa jurídica:

academia@abneuro.org

Telefone da pessoa jurídica :

(11) 5084-9463

Endereço da pessoa jurídica :

Rua Vergueiro, 1353, Sala 1404

Cidade da pessoa jurídica:

São Paulo

Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:

SP

CEP da pessoa jurídica:

04101-000

Representação no âmbito do COSAÚDE:

Conselho ou Associação de profissionais de saúde

Conselho/Associação profissional:

Medicina

CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

51863073434

Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

FRANCISCA GORETH MALHEIRO MORAES FANTINI

E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

g.p.fantini@terra.com.br

Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:

(17) 9971-30509

Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :

Médica Neurologista/Neurofisiologista CRMSP:75442

**Declaro que me foram outorgados poderes para
submeter a presente proposta em nome do
proponente pessoa jurídica:**

Sim

BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL

Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:

Nusinersena

Tipo de proposta de atualização do Rol:

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior. Essas doenças são causadas por mutações deletérias em genes diversos, apresentam diferentes padrões de herança genética e são associadas a considerável variabilidade fenotípica; essas características divergentes são utilizadas para sua categorização. Nusinersena é indicado especificamente para o tratamento da AME 5q, correspondente a 95% dos casos de AME e também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. A AME 5q é causada por mutações no gene SMN1, localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), o que causa morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte.

Apesar de ser uma doença rara, a AME 5q é a principal causa genética de mortalidade infantil, além de causar enorme impacto em termos de morbidade entre os indivíduos acometidos. Quando se analisa carga social e qualidade de vida de pessoas com AME 5q é importante ressaltar que a doença não afeta funcionalmente o encéfalo, de forma que pacientes apresentam inteligência e funções cognitivas similares a de indivíduos não afetados. Além disso, há evidências de que, durante a adolescência, pacientes com AME 5q tem melhor desempenho em aspectos da inteligência mediados pelo ambiente, talvez como compensação de suas restrições motoras: com menor capacidade de expressão motora, a cognição se torna o maior ativo criativo. Paralelamente, indivíduos com AME 5q sofrem desconforto e estigma social, além de dificuldades emocionais. Isso ocorre pelos desafios cotidianos como fadiga aumentada, constrangimento e frustrações pelas limitações físicas, falta de acessibilidade, tratamento diferenciado pelo grupo social, dificuldades na realização de atividades fora de casa pela quantidade e volume de equipamentos de suporte respiratório e motor e limitações na independência na realização de atividades diárias, como alimentação, higiene e cuidado pessoal. Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 1 e Tipo 2 convivem com a expectativa de uma morte prematura, o que indubitavelmente traz alto impacto emocional e psicológico.

Grave morbidade e alta mortalidade são observadas especialmente na AME 5q Tipo 1, e ocorrem principalmente por comorbidades e complicações respiratórias. Em geral, pacientes com AME 5q Tipo 1 não chegam aos dois anos de vida sem suporte ventilatório, muitas vezes invasivo e permanente. Em diferentes estudos, o tempo médio de vida variou de 5,8 a 7,4 meses, com probabilidades de sobrevivência de 40, 25, 6 e 0% ao primeiro, segundo, quarto e décimo anos, respectivamente.

Assim como no Tipo 1 da doença, a principal causa de mortalidade no Tipo 2 é complicação respiratória, agravada pelo alto risco de ocorrência de escoliose. O uso de ventilação não invasiva é comum e recomendado, porém, em alguns casos, há necessidade de ventilação invasiva/traqueostomia. A expectativa de vida é reduzida, já tendo sido reportada idade média de morte de 15,8 anos, e probabilidade de sobrevivência entre 77% e 93% aos 20 anos e 52% aos 40 anos. Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 2 sofrem perda progressiva de força e função motora, o que impacta de forma significativa a qualidade de vida. Além de não serem capazes de andar, esses pacientes perdem função dos membros superiores com a progressão da doença. O uso de cadeira de rodas, idealmente motorizadas, é necessário para promoção de mobilidade, assim como o suporte intenso de cuidadores para tarefas básicas, tais quais alimentação e cuidados pessoais. Muitos dos aspectos relacionados à carga social e emocional de pacientes com AME 5q Tipo 2 são comuns aos pacientes com AME 5q Tipo 3, já que a progressão da doença leva à perda da capacidade de deambulação e perda de força muscular e função motora, de forma geral. A perda da capacidade de deambulação é um marco importante na evolução do paciente, e traz alto impacto na qualidade de vida e saúde mental. Um estudo realizado em países da América do Norte, América Latina e Europa demonstra mediana de tempo para perda de deambulação a partir do momento do diagnóstico confirmado por teste genético que varia de 48 a 138 meses.

Nusinersena é o único tratamento modificador da AME 5q registrado no Brasil. O medicamento, eficaz e seguro para o tratamento da AME 5q, atualmente não é fornecido pelo Sistema Único de Saúde e não tem cobertura obrigatória na saúde suplementar, o que gera alto nível de necessidade não atendida. O objetivo desta solicitação de incorporação é garantir o acesso aos pacientes com planos de saúde privados.

Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:

Nusinersena está sendo proposta para a seguinte indicação: tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal com deleção ou mutação no gene SMN1 localizado no cromossomo 5q (AME 5q).

Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior. A AME 5q, corresponde a 95% dos casos de AME e é também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. A AME 5q é causada por mutações no gene SMN1, localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), o que causa morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte, e é atualmente a causa genética mais comum de morte infantil.

A apresentação clínica da AME 5q é variável, abrangendo desde pacientes que requerem ventilação mecânica ao nascimento ou que nunca sentam ou andam até pacientes que são capazes de andar e têm qualidade de vida próxima à de pessoas sem a doença. Essa variabilidade fenotípica é associada principalmente a fatores como idade de início dos sinais e sintomas da AME 5q e presença de modificadores genéticos, o que torna mais complexa a história natural da doença. Essas características levaram à definição de subgrupos clínicos para uma mesma doença, baseados nos marcos motores atingidos pelos indivíduos afetados (sentar e andar de forma independente) e na idade de aparecimento dos sintomas.

Os subtipos são uma classificação retrospectiva, já que se baseiam em atingimentos de marcos motores durante a vida do paciente. Há casos de pacientes que não se encaixam perfeitamente nas categorias. Assim, é adequado referir-se à AME 5q de início precoce, cujos os pacientes geralmente se enquadram no tipo 1; e à AME 5q de início tardio, cujos os pacientes geralmente se encaixam nos tipos 2 ou 3. Ao diagnóstico, não é possível determinar com certeza quais marcos motores serão atingidos pelo paciente, nesses casos, o uso da idade de início da doença se faz mais adequado.

Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:

Deve haver suspeita de AME 5q em quadros pediátricos de hipotonia e fraqueza muscular. O diagnóstico de AME 5q é baseado em testes genéticos que detectam mutações no gene SMN1. Na presença de suspeita clínica, deve ser solicitado teste genético de imediato, dada a progressão da doença. Inicialmente, são realizados testes do número de cópias de SMN1 e SMN2; apesar do diagnóstico ser determinado por mutações em SMN1, a análise de SMN2 é comum para melhor entendimento do quadro clínico e prognóstico. Geralmente, a técnica utilizada é o MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification), mas também pode ser utilizado o PCR (reação em cadeia da polimerase). Esses testes são 100% específicos, e detectam de 95 a 98% dos casos de AME 5q, que são causados por deleções dos exons 7 e/ou 8 nas duas cópias do gene SMN1. O restante dos casos é causado por mutações em heterozigose composta, ou seja, uma cópia de SMN1 com deleção do exon 7 e/ou 8 e outra cópia com mutações menores, detectáveis somente por sequenciamento. Casos mais raros, geralmente associados à consanguinidade, podem ser causados por mutações menores nas duas cópias do gene. Em todos esses casos, é recomendado o sequenciamento do gene SMN1 (29).

Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:

Na AME 5q Tipo 1, os pacientes nunca são capazes de sentar-se sem auxílio e têm perda completa da capacidade de movimentação geralmente no primeiro ano de vida. Nesses casos, a fisioterapia e reabilitação motora têm como objetivos principais a otimização funcional e minimização de perdas motoras e funcionais. As intervenções incluem alongamentos, uso de órteses e cadeiras especializadas para estabilização postural e promoção de mobilidade, tecnologias de auxílio de comunicação, como rastreamento ocular, e fisioterapia torácica, integrada ao manejo respiratório. Atrofia e hipotonia muscular causam também o desenvolvimento de disfagia (dificuldade de deglutição), o que pode cursar com deficiências nutricionais; frequentemente os pacientes requerem suporte nutricional por tubo gástrico temporária ou cronicamente. Pacientes devem ser frequentemente avaliados para detecção de falência respiratória, com utilização de exames como oximetria, capnografia e estudos do sono como a polissonografia. Intervenções devem ter aspecto proativo, e incluem terapias de eliminação de secreção das vias aéreas (fisioterapia manual combinada com equipamentos de insuflação-exsuflação e de sucção oral mecânicos) e de ventilação não invasiva (VNI). Em alguns pacientes, a VNI é insuficiente e a via invasiva por meio da traqueostomia se faz necessária. Na AME 5q Tipo 2 os pacientes são ou foram capazes de ficar sentados de forma independente, mas não são capazes de andar sem auxílio. A morbidade da AME 5q Tipo 2 é associada primariamente a problemas ortopédicos, que incluem escoliose precoce, grave e progressiva, contraturas nos membros superiores e inferiores, alto risco de fraturas espontâneas devido à osteopenia, e movimentos mandibulares reduzidos.

Escoliose grave e progressiva é observada em praticamente todos os pacientes com AME 5q Tipo 2, e origina deformidades na caixa torácica, crescente obliquidade pélvica com subluxações frequentes e instabilidade postural, além de função pulmonar reduzida por constrição da capacidade vital pulmonar. A maioria dos pacientes desenvolve diferentes graus de cifose. A prevenção da progressão de escoliose é um dos objetivos do plano de reabilitação, composto de alongamentos, posicionamento através do uso de órteses e cadeira de rodas, promoção de mobilidade e exercícios, e fisioterapia motora. O tratamento da escoliose nesses pacientes geralmente inclui utilização inicial e paliativa de órteses, com intuito de apoiar o tronco hipotônico e, mais tarde, cirurgia de fusão espinal, com objetivo de estabilização da coluna de modo a recuperar a habilidade de sentar sem apoio dos braços e diminuir o impacto nas costelas e pelve. Na maior parte dos casos, esse procedimento é realizado no início da adolescência. As contraturas são resultado de movimentação reduzida, longos períodos em uma mesma posição e desequilíbrio entre atividade muscular agonista e antagonista. Seu manejo, assim como o da escoliose, faz parte do plano de reabilitação. Em alguns casos as contraturas causam altos níveis de dor e de perda funcional, e pode ser necessária abordagem cirúrgica.

O prejuízo na função respiratória na AME 5q Tipo 2 se deve tanto às deformidades da caixa torácica causadas pela escoliose e pela própria atrofia muscular. O manejo respiratório inclui uso de equipamento de insuflação-exsuflação mecânica em pacientes com tosse inefetiva, além do uso proativo de VNI em todos os pacientes sintomáticos. Assim como pacientes com outros tipos de AME 5q, as crianças com Tipo 2 devem ter seu crescimento e estado nutricional frequentemente monitorado. Comumente observa-se dificuldades de mastigação e fadiga durante a alimentação, além da disfagia e risco de broncoaspiração. Intervenções incluem mudança de composição e textura de dieta, colocação de vias alternativas para complementação nutricional, uso de suplementos alimentares, terapia ocupacional e fonoterapia. Na AME 5q Tipo 3, os pacientes são capazes de andar sem auxílio, mas com a progressão da doença passam a deambular com dificuldade até perderem essa função. A reabilitação nesses pacientes tem como objetivo manter, recuperar ou promover função, mobilidade, equilíbrio e resistência e inclui programas de exercício, alongamento e uso de cadeiras de rodas, quando recomendado. Pacientes com AME 5q Tipo 3, especialmente os de início mais precoce, podem apresentar comorbidades ortopédicas similares às do Tipo 2 que são manejadas de forma semelhante, como contraturas, osteopenia, subluxações, deslocamento de quadril e escoliose.

A AME 5q Tipo 4 é a forma menos grave da doença. Pacientes podem apresentar hipotonia flácida, fasciculações e reflexos musculares diminuídos. No entanto, a expectativa de vida é normal e o tratamento ortopédico e de reabilitação é realizado em ambiente ambulatorial, idealmente de forma proativa.

Prognóstico da doença/condição de saúde:

Na AME 5q Tipo 1, sinais e sintomas aparecem até o sexto mês de vida e, quanto mais cedo eles aparecem, pior o prognóstico. Estudos de história natural da doença demonstram que a expectativa de vida de indivíduos com AME 5q Tipo 1 vem aumentando nos últimos anos. Esse aumento está relacionado à disponibilidade e implementação de tecnologias de manejo, utilizadas de forma proativa e mais agressiva de forma a aumentar tanto a sobrevida como a qualidade de vida de pacientes. Estudos publicados em meados da década de 90 mostravam uma expectativa de vida média de oito meses, com 70 a 95% de mortalidade entre o primeiro e segundo ano de vida; já pacientes nascidos a partir de 1995 mostraram redução de risco de morte de 70% em relação aqueles nascidos na década anterior. Estudos de história natural mostram que pacientes com AME 5q Tipo 2 têm expectativa de vida reduzida. Esses pacientes são ou foram capazes de ficar sentados de forma independente, mas não são capazes de andar sem auxílio. Observa-se perda progressiva de função motora, associada à perda de função muscular.

Na AME 5q Tipo 3, inicialmente os pacientes são capazes de andar sem auxílio mas, com a progressão da doença passam a deambular com dificuldade até perderem essa função. A perda da habilidade de caminhar ocorre entre as segunda e quarta décadas de vida, dependendo geralmente da idade de início da doença. A expectativa de vida desses pacientes é similar àquela da população saudável.

A AME 5q Tipo 4 é a forma menos grave da doença, com início dos sinais e sintomas a partir da segunda ou terceira década de vida. Pacientes podem apresentar hipotonia flácida, fasciculações e reflexos musculares diminuídos. No entanto, a expectativa de vida é normal.

Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Devido à ausência de dados robustos locais de incidência da doença, foram utilizados dados internacionais, que consideraram a confirmação do diagnóstico por meio de teste genético e que consideram todos os subtipos da doença. A taxa de incidência reportada por Prior e colegas (2010) é de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos.

Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Em 2017, Verhaart e colaboradores conduziram uma revisão de literatura a respeito da prevalência e incidência da AME 5q afim de reunir informações acerca da epidemiologia da doença. Na revisão, destaca-se o estudo de Norwood e colegas (2009), que avaliou um número significativo de indivíduos e que contou com a confirmação do diagnóstico por meio do teste genético. A taxa de prevalência obtida foi de 1,3 a cada 100.000 habitantes, para todos os tipos da doença. No entanto, diante da falta de estudos epidemiológicos no Brasil, optou-se por utilizar dados de prevalência observados por meio de análise de dados do Departamento de Informática do SUS (DataSUS). A esse dado foi aplicada a proporção de pacientes que tem plano de saúde em relação à população brasileira total, conforme dados da ANS e IBGE, respectivamente. Assume-se que o número de pacientes que utilizam o SUS é próximo à totalidade de doentes no Brasil, visto que é sabido que, para doenças de baixa prevalência, os pacientes ainda que tenham acesso à saúde suplementar passam em algum momento de sua jornada por especialistas com maior experiência no tratamento de doenças raras, concentrados em geral, em hospitais-escola, majoritariamente relacionados ao SUS. Para o cálculo da prevalência no SUS, durante o período analisado (entre 2008 e 2017), foram identificados 2.371 pacientes únicos. No entanto, para a confirmação de AME 5q, existe a necessidade de realização de teste genético, que durante muitos anos tinha seu acesso restrito a um número pequeno de pacientes, o que pode levar a registros com o CID-10 de AME 5q cujo diagnóstico foi impreciso e posteriormente alterado diante de um resultado negativo do teste, ou cujo diagnóstico foi feito sem a confirmação genética. Diante disso, para evitar a superestimativa do número real de pacientes com AME 5q no Sistema de Saúde Suplementar, utilizou-se como premissa um fator de 50% aplicado sobre o número de registros encontrados em 10 anos de análise. Esse fator foi calculado com base na frequência observada resultados positivos nos testes genéticos solicitados através do Programa de Suporte ao Paciente da Biogen, que oferece teste genético para profissionais médicos que o solicitarem. Com isso, o número estimado de pacientes com AME 5q no sistema privado de saúde é de 1.186 pacientes e a prevalência estimada é de 269 pacientes.

Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?

Atualmente dados em relação às taxas de mortalidade para AME 5q são escassos. No entanto, estudos revelam uma grave morbidade e alta mortalidade especialmente na AME 5q Tipo 1, e ocorrem principalmente por comorbidades e complicações respiratórias. Em geral, pacientes com AME 5q Tipo 1 não chegam aos dois anos de vida sem suporte ventilatório, muitas vezes invasivo e permanente. Em diferentes estudos, o tempo médio de vida variou de 5,8 a 7,4 meses, com probabilidades de sobrevivência de 40, 25, 6 e 0% ao primeiro, segundo, quarto e décimo anos, respectivamente. Para AME 5q Tipo 2, a expectativa de vida é reduzida, já tendo sido reportada idade média de morte de 15,8 anos, e probabilidade de sobrevivência entre 77% e 93% aos 20 anos e 52% aos 40 anos. Para AME 5q Tipo 3 a expectativa de vida é normal, ainda que haja perda da deambulação e das funções motoras com a progressão da doença.

População-alvo

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?

Não, a população alvo é formada por todos os pacientes com a doença/condição de saúde.

População-alvo - Estimativas anuais

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

1º ano:

331 indivíduos

2º ano:

380 indivíduos

3º ano:

426 indivíduos

4º ano:

471 indivíduos

5º ano:

512 indivíduos

Referências Bibliográficas

Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):

- Incidência:
Prior, T.W.; Snyder, P.J.; et al. Newborn and Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy. p. 1608–1616, 2010.
- Prevalência:
Verhaart, I.E.C.; Robertson, A.; et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. Orphanet Journal of Rare Diseases, v. 12, n. 1, p. 124, 2017.
(2018). Agência Nacional de Saúde Suplementar. ANS Tabnet - Informações em Saúde Suplementar. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (2018). ANS TabNet.
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Projeções da População.
(2018). Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS, Sistema de Informações Ambulatoriais.

BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

169930008

Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

NUSINERSENA

Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

OUTROS MEDICAMENTOS PARA TRANSTORNOS DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

SPINRAZA® (nusinersena) é indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME).

Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

SPINRAZA®

Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

28/08/2017

Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

08/2022

Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

2.4 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML

Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Solução injetável.

Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Intratecal

Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose recomendada é de 12 mg (5 mL) por administração. Inicie o tratamento com SPINRAZA® (nusinersena) o mais cedo possível após o diagnóstico com 4 doses de carga. As três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses

A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?

Sim

Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:

Crianças que desenvolvem AME 5q antes dos seis meses de idade geralmente não atingem marcos motores, incluindo sentar sem auxílio, com perda completa de movimentação ainda no primeiro ano de vida. Apresentam alta morbidade e mortalidade associadas às complicações respiratórias, além das desordens nutricionais. Essa população de pacientes foi alvo dos estudos CS3A e ENDEAR. No estudo CS3A, além de perfil de segurança e tolerabilidade favorável ao seu uso, a terapia com nusinersena mostrou resultados de eficácia encorajadores. Enquanto pacientes não tratados não atingem marcos motores e não apresentam melhoras em escalas durante o desenvolvimento, crianças tratadas apresentaram melhora na escala HINE-2, com alcance de marcos motores que não fazem parte do repertório de movimentos de pacientes com AME Tipo 1, incluindo habilidade de sentar de forma independente, rolar, ficar de pé e

andar. Apesar de ser um estudo de braço único, comparações com dados de história natural da doença sugerem também aumento da sobrevida livre de eventos nas crianças tratadas. Focado na mesma população, resultados do ENDEAR mostraram que o tratamento com nusinersena aumentou de forma significativa a probabilidade de melhora motora e de sobrevida livre de ventilação permanente, quando comparado ao procedimento controle. Ao final do estudo, houve 47% de redução de risco de morte ou ventilação permanente no grupo tratado em relação ao grupo controle, além de redução de 63% no risco de morte. A eficácia foi observada também do ponto de vista motor, em que 41% dos pacientes tratados foram responsivos na análise interina, e 51% na análise final, versus nenhum paciente responsivo no grupo controle em nenhuma das análises. Assim como em CS3A, aqui foram observados marcos motores inéditos para pacientes com AME 5q de início precoce, incluindo controle completo de cabeça (22%), rolar (10%), sentar de forma independente (8%) e ficar em pé (1%) – novamente, mostra-se que o tratamento com nusinersena altera profundamente a história natural da AME 5q (81).

Pacientes que desenvolvem AME 5q de início tardio, ou seja, após os seis meses de idade, geralmente se encaixam nas categorias Tipos 2 e 3. Durante o programa de desenvolvimento clínico da nusinersena, esses pacientes foram alvo de estudos de fase I/Ib/IIa, denominados CS1, CS10, CS2 e CS12, e do estudo de fase III CHERISH. Nessa população de pacientes um dos principais aspectos determinantes de qualidade de vida é a função motora, e os resultados obtidos no estudo CHERISH mostraram que nusinersena melhorou significativamente a função motora dos pacientes tratados. Esse resultado deve ser analisado considerando a estabilização da função motora como benéfica e atinge as expectativas de satisfação em relação a possíveis terapias de pacientes com AME 5q Tipo 2, 3, seus cuidadores, familiares e profissionais de saúde. Mais da metade das crianças tratadas apresentou aumento igual ou maior que três pontos na escala HFMSE, melhora considerada clinicamente relevante e não observada na história natural da doença.

O estudo EMBRACE mostra resultados em pacientes que não entrariam nos critérios de inclusão dos estudos CHERISH e ENDEAR (por sua idade e/ou número de cópias de SMN2) e que também se beneficiam da terapia com nusinersena.

Além disso, o estudo NURTURE indica que o uso precoce da nusinersena em crianças pré-sintomáticas altera radicalmente o prognóstico do paciente, com atingimento de marcos motores de maneira muito próxima ao que é observado em crianças saudáveis, além de resultados favoráveis de sobrevida livre de eventos, com todas as crianças vivas até a última análise.

Além dos estudos que são parte do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena, diversos estudos de mundo real, que incluem um perfil de pacientes mais diversificados que nos estudos clínicos como pacientes de diferentes faixas etárias e com uso de ventilação permanente não invasiva e traqueostomia, corroboram as evidências de eficácia da medicação. Esses estudos apresentaram resultados positivos em relação às respostas de escalas motoras onde os pacientes tiveram estabilização ou melhora na função motora apresentadas pela pontuação nas escalas CHOP-INTEND e HINE.

Outros dados de estudos que estão em andamento têm sido apresentados em congressos e apontado os benefícios da medicação para os pacientes em tratamento. M. Gomez Garcia de la Banda et al. 2018, apresentou dados de um estudo retrospectivo dos primeiros 30 pacientes tratados no Hospital Garches (França). A média de idade foi de 9,3 anos (1-19 anos, a distribuição do tipo SMA foi: tipo 1 com 2 cópias de SMN2 (1 paciente; idade 4 meses), tipo 1 com 3 SMN2 (5 pacientes; 3-16 anos), tipo 2 (21 pacientes; 4-19 anos), tipo 3 (3 pacientes; 7-15 anos). Ventilação mecânica foi necessária em 18 pacientes antes do início (16 noturnos não invasivos; 2 traqueostomias). Novas habilidades na função motora foram relatadas em 12 pacientes (40%).

Day et al, 2018 apresentaram dados de pacientes de AME 5q adultos, com idade de 18 a 65 anos em tratamento com nusinersena apontando que tendência de melhoria em múltiplas medidas incluindo melhorias qualitativas.

Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:

Nos estudos CS3A e ENDEAR, as avaliações de segurança incluíram registro de eventos adversos, exames físicos e neurológicos, sinais vitais, e exames de sangue, urina e líquido cefalorraquidiano. Não houve achados preocupantes de segurança em relação ao procedimento de administração do medicamento. Todos os pacientes apresentaram eventos adversos durante o estudo (total de 570 eventos), sendo em sua maioria leves (63%) ou moderados (27%). Os eventos adversos mais comuns foram pirexia e infecções respiratórias, comuns em pacientes em AME 5q. Dezesesseis pacientes apresentaram 77 eventos adversos graves, que não foram relacionados à terapia pelos investigadores. Não houve anormalidades nos demais exames, exceto por um evento leve de neutropenia transitória e assintomática e um evento de vômito, que foram considerados possivelmente relacionados à medicação pelos investigadores.

No estudo CHERISH, nusinersena foi bem tolerado e demonstrou perfil seguro quando administrado em múltiplas injeções intratecais. Eventos adversos foram reportados em 93% dos pacientes do grupo tratado, contra 100% dos

pacientes do grupo controle de procedimento simulado. Os eventos adversos mais comuns foram respiratórios e/ou infecções. Uma proporção menor de pacientes tratados com nusinersena apresentou eventos moderados ou graves do que aqueles do grupo controle de procedimento simulado (42% vs. 48%), o mesmo se repete quando são analisados somente eventos adversos graves (5% vs. 7%). Não ocorreram mortes e nenhum paciente descontinuou o tratamento ou abandonou o estudo como resultado de um evento adverso. Os investigadores do estudo não consideraram nenhum evento adverso grave relacionado ou possivelmente relacionado ao tratamento com nusinersena. Uma porcentagem menor de pacientes no grupo tratado com nusinersena apresentou eventos adversos graves em comparação com o grupo controle de procedimento simulado (14% vs. 26%). Eventos relacionados à punção lombar, como vômito, dor nas costas e dor de cabeça são mais frequentes no grupo tratado, o que pode ser explicado pelo fato de que não há punção lombar ou injeção de medicamento no grupo controle.

Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?

Sim

Especifique as tecnologias de apoio (quando possível, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional ou na TUSS):

40309150- Punção lombar com manometria para coleta de líquido cefalorraqueano

As tecnologias de apoio estão contempladas no Rol?

Sim

Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:

A tecnologia já foi avaliada pela CONITEC e recebeu recomendação para incorporação no SUS

Especificar relatório da CONITEC:

Relatório 449, Portaria SCTIE/MS No 24, assinada em 24 de abril de 2019

A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?

Sim

Especificar PCDT :

2019, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q.

Qual a indicação de uso da tecnologia em saúde no PCDT?

Indicação de Incorporação de Nusinersena, através da Portaria SCTIE/MS No 24, assinada em 24 de abril de 2019, relatório 449, para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q, tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?

Sim

Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior. A AME 5q, corresponde a 95% dos casos de AME e é também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. A AME 5q é causada por mutações no gene SMN1, que diminuem os níveis da proteína de

sobrevivência do neurônio motor (SMN), causando morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte, e é atualmente a causa genética mais comum de morte infantil. A inexistência de outras terapias modificadoras de doença, a necessidade médica não atendida e a progressão do quadro clínico com perda de função motora e queda de qualidade de vida devem ser consideradas quando se analisa a medicação dentro de um programa de manejo e cuidados de pacientes com AME 5q.

O uso de nusinersena em pacientes com AME 5q sem restrição de tipos ou idade baseia-se tanto nos resultados dos estudos clínicos, que não permitem a identificação de populações que não se beneficiariam do tratamento, como no mecanismo de ação da droga, que atua especificamente na patogênese comum a todos os pacientes: a redução dos níveis da proteína SMN.

O programa de desenvolvimento clínico de nusinersena envolveu mais de 350 pacientes de diferentes faixas etárias, o que o torna robusto dentro do contexto de doenças raras de quadro clínico variável. O programa continua em andamento, com pacientes em tratamento sendo monitorados dentro dos estudos NURTURE (pré-sintomáticos), EMBRACE (extensão aberta) e SHINE (estudo de extensão com pacientes que participaram dos estudos CS1/CS10/CS2/CS12, CS3A, ENDEAR, CHERISH e EMBRACE), possibilitando que mais resultados estejam disponíveis nos próximos anos, de forma que os benefícios e efeitos da terapia com nusinersena possam ser cada vez mais entendidos. O que se tem disponível até o momento, entretanto, é suficiente para considerar o nusinersena uma terapia eficaz para AME 5q, de acordo com sua indicação aprovada em bula local.

Além dos estudos que são parte do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena, diversos estudos de mundo real, que incluem um perfil de pacientes mais diversificados que nos estudos clínicos como pacientes de diferentes faixas etárias e com uso de ventilação permanente não invasiva e traqueostomia, corroboram as evidências de eficácia da medicação. Esses estudos apresentaram resultados positivos em relação às respostas de escalas motoras onde os pacientes tiveram estabilização ou melhora na função motora apresentadas pela pontuação nas escalas CHOP-INTEND e HINE.

Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior. A AME 5q, corresponde a 95% dos casos de AME e é também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. A AME 5q é causada por mutações no gene SMN1, que diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), causando morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte, e é atualmente a causa genética mais comum de morte infantil.

A inexistência de outras terapias modificadoras de doença, a necessidade médica não atendida e a progressão do quadro clínico com perda de função motora e queda de qualidade de vida devem ser consideradas quando se analisa a medicação dentro de um programa de manejo e cuidados de pacientes com AME 5q.

O uso de nusinersena em pacientes com AME 5q sem restrição de tipos ou idade baseia-se tanto nos resultados dos estudos clínicos, que não permitem a identificação de populações que não se beneficiariam do tratamento, como no mecanismo de ação da droga, que atua especificamente na patogênese comum a todos os pacientes: a redução dos níveis da proteína SMN.

O programa de desenvolvimento clínico de nusinersena envolveu mais de 350 pacientes de diferentes faixas etárias, o que o torna robusto dentro do contexto de doenças raras de quadro clínico variável. O programa continua em andamento, com pacientes em tratamento sendo monitorados dentro dos estudos NURTURE (pré-sintomáticos), EMBRACE (extensão aberta) e SHINE (estudo de extensão com pacientes que participaram dos estudos CS1/CS10/CS2/CS12, CS3A, ENDEAR, CHERISH e EMBRACE), possibilitando que mais resultados estejam disponíveis nos próximos anos, de forma que os benefícios e efeitos da terapia com nusinersena possam ser cada vez mais entendidos. O que se tem disponível até o momento, entretanto, é suficiente para considerar o nusinersena uma terapia eficaz para AME 5q, de acordo com sua indicação aprovada em bula local.

Além dos estudos que são parte do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena, diversos estudos de mundo real, que incluem um perfil de pacientes mais diversificados que nos estudos clínicos como pacientes de diferentes faixas etárias e com uso de ventilação permanente não invasiva e traqueostomia, corroboram as evidências de eficácia da medicação. Esses estudos apresentaram resultados positivos em relação às respostas de escalas motoras onde os pacientes tiveram estabilização ou melhora na função motora apresentadas pela pontuação nas escalas CHOP-INTEND e HINE.

Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)**BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)**

O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?

Não

BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Pergunta de Pesquisa

Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

Definir a População:

Pacientes com AME 5q

Definir a Intervenção:

Nusinersena

Definir o Comparador:

Controle não ativo ou ausência de comparador

Definir o Desfecho (Outcome):

Quaisquer desfechos de segurança e eficácia

Textos completos

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:

[Download](#)

BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS

Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?

Custo-utilidade

Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:

[Download](#)

Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):

[Download](#)

BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA

A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?

Sim

Especificar os recursos especializados necessários:

Nusinersena deve ser armazenado sob refrigeração, de 2 a 8°C, sendo, portanto, necessárias condições de armazenamento adequadas para garantir a estabilidade do produto.

O medicamento deve ser administrado em ambiente hospitalar por profissional com experiência em punção lombar (neurologistas, neuropediatras ou anestesistas) e em condições assépticas.

Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?

Sim

Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:

Todo o ambiente de hospital ou hospital-dia em que haja Médico Neurologistas, Neuropediatras ou anestesistas, para realizar as punções lombares e que tenha uma sala de aplicação com ambiente asséptico, além de um sistema de acondicionamento refrigerado de medicamentos, serão capazes de realizar a aplicação de nusinersena.

Criação : 28/04/2019 14:14:04

Atualização : 03/05/2019 10:44:26

Enviar por Email

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:*

Texto:

Email:*



Enviar Email