



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT - FEDERAL Nº 0243/2018

Rio de Janeiro, 26 março de 2018.

Processo nº 0032968-84.2018.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos (fls. 31 a 33), emitidos em 09 de fevereiro de 2018, pela neurologista em impresso próprio, a Autora foi avaliada inicialmente em 2002, apresenta doença genética que causa fraqueza e atrofia dos músculos, desde então, encontra-se em acompanhamento neurológico. Andou na idade apropriada e aos 03 anos tinha quedas frequentes e dificuldade de subir escadas. Evolução muito lenta com dificuldades na cintura escapular aos 10 anos. Desde 1997 usa cadeira de rodas, mas na época da primeira consulta se locomovia em casa com poucos passos e com apoio. Necessitava já naquela época de auxílio no banho e na transferência. Tem diagnóstico confirmado de **Atrofia Muscular Espinhal tipo 3**, em função disto apresenta limitações motoras e maior risco de complicações respiratórias em associação às infecções. Recentemente apresentou algumas intercorrências, como fratura de fêmur em 2010 e piora da capacidade ventilatória. Em 2017 necessitou realizar cirurgia ortopédica devido a complicações da sua doença de base. Tem indicação para uso do medicamento **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™), a expectativa de benefício para a Autora é de alterar o curso natural da doença progressiva, manter ou melhorar sua função motora e garantir sua independência nas atividades de vida diária. Estes benefícios não se fazem aparentes após a primeira dose, sendo necessário um período mais longo de uso e acompanhamento para avaliar seus benefícios. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G12 – Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas** e **G12.9 – Atrofia muscular espinal não especificada**, e prescrito o medicamento:

- **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) – a posologia recomendada é de 12mg/5mL por administração. Na indução, total de 04 doses: 03 doses em intervalos de 14 dias e quarta dose 30 dias após a terceira. Na dose de manutenção uma vez de 04 em 04 meses. Haverá necessidade de exames e avaliações periódicas antes de cada aplicação de forma a acompanhar benefícios e eventuais efeitos colaterais e desta forma manter ou não a indicação de seu uso ao longo do tempo.

2. À folha 34 consta relatório médico, emitido em 10 de março de 2018, pela médica em impresso próprio, a Autora, 55 anos, tem diagnóstico geneticamente confirmado de **Amiotrofia Espinhal tipo 3** também denominada **Atrofia Muscular Espinhal tipo 3 (AME tipo 3)**. É cadeirante, dependendo de auxílio para locomoção e atividades de vida diária, apresenta **osteopenia** e **osteoporose** que



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

evolui com fraturas ósseas nas cabeças dos ossos: fêmur esquerdo e direito. Atualmente, possui prótese à esquerda e à direita. Acrescenta que a patologia tem caráter progressivo e a não administração do medicamento levará a progressão da neurodegeneração a qual tende a progredir para insuficiência respiratória e óbito, como normalmente ocorre com os casos não tratados. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12.9 – Atrofia muscular espinal não especificada**.

3. Apensado á folha 35 consta relatório médico, emitido em 08 de março de 2018, pelo médico [REDACTED] em impresso próprio, a Autora, 55 anos, acompanhada desde 1984, apresenta diagnóstico de **Atrofia Muscular Espinhal (AME)**, com progressiva perda da capacidade ventilatória e redução da força de coordenação de musculatura periférica, levando a incapacidade de deambulação e restrição de locomoção, com uso de cadeira de rodas para seu deslocamento. Necessita de auxílio de cuidadores para higiene e locomoção. Até a presente data, todas as tentativas de tratamento se resumiram a fisioterapia motora e respiratória, sem, contudo conter a progressão da doença. Foi relatado que sem o medicamento **Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza™)**, a Autora evoluirá para as consequências da progressão da patologia, com maior restrição ao leito, perda de sua já restrita capacidade laborativa e para insuficiência respiratória com dependência de ventilação mecânica, infecções respiratórias, tromboembolismo e morte. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12.9 – Atrofia muscular espinal não especificada**.

4. Na folha 36 encontra-se laudo de exame laboratorial em impresso Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, não datado, assinado pela neurologista [REDACTED] com resultado de: deleção dos éxons 7 e/ou 8 do gene SMN, **Atrofia muscular**.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (alterada pela Portaria nº 3.265, de 1º de dezembro de 2017) e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pelas Portarias nº 3.992, de 28/12/2017 e nº 446, de 26 de fevereiro de 2018, dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 3.265, de 1º de dezembro de 2017, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o₂



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Resolução SMS nº 2177 de 19 de agosto de 2013, definiu o seu elenco de medicamentos da rede municipal de saúde, incluindo aqueles destinados aos programas de saúde oficiais (HIV/AIDS, Tuberculose, Saúde Mental, etc), vacinas, saneantes e correlatos, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DA PATOLOGIA

1. A **atrofia muscular espinhal (AME)** é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É a principal desordem fatal com esse caráter genético depois da fibrose cística (1:6.000), com uma incidência de 1:6.000 a 1:10.000 nascimentos. A frequência de indivíduos portadores (heterozigotos) da doença é de um para cada 40 a 60 indivíduos. A doença é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN₁), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN₂), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença. Essa alteração genética no gene SMN₁ é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN₂ não compensa completamente a ausência da expressão do SMN₁ porque produz apenas 25% da proteína SMN. A falta da proteína SMN leva à degeneração de motoneurônios alfa (α) localizados no corno anterior da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva e simétrica. A classificação clínica da AME é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, sendo então dividida em: severa (tipo I, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann); intermediária (tipo II ou AME crônica); branda (tipo III, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander); e tipo IV (AME adulta). Outros autores classificam a AME em apenas três categorias: severa, intermediária e branda¹.

2. **AME tipo III** (também chamada de AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander), aparece após os 18 meses, porém a idade de início varia muito. O aparecimento da doença antes dos 3 anos de idade é classificado como AME tipo IIIa, enquanto que, após essa idade, é reconhecido como AME tipo IIIb. O que difere as duas é a preservação da capacidade de andar, sendo que os indivíduos com o tipo IIIa são capazes de andar até os 20 anos, enquanto os pacientes do tipo IIIb da mesma idade permanecem com essa habilidade durante a vida toda. Dificuldades de engolir, tossir ou hipoventilação noturna são menos frequentes do que nos pacientes com o tipo II, mas podem ocorrer. Com o passar dos anos, esses indivíduos podem desenvolver escoliose. A principal característica desses pacientes é que eles conseguem andar independentemente, e a expectativa de vida é indefinida¹.

3. A **Osteopenia** é definida como uma redução da massa óssea devido à reabsorção do osso². É caracterizada por densitometria óssea com escore T abaixo de -1 DP e acima de -2,5 DP³.

¹BAIONI M.T.C., AMBIEL C.R. Atrofia muscular espinhal : diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. Jornal Pediátrico, v. 86, n. 4, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400004>. Acesso em: 26 mar. 2018.

²LOPES, F.F., et al. Associação entre osteoporose e doença periodontal em mulheres na pós-menopausa. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v.30, n.8, Rio de Janeiro, ago. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n8/02.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

4. A **Osteoporose** é uma doença osteometabólica caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com consequente aumento da fragilidade óssea e da susceptibilidade a fraturas. As complicações clínicas da osteoporose incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda da independência e aumento da mortalidade. A definição clínica baseia-se tanto na evidência de fratura como na medida da densidade mineral óssea, por meio de densitometria óssea (DMO), expressa em gramas por centímetro quadrado. A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a osteoporose como uma condição em que a densidade mineral óssea é igual ou inferior a 2,5 desvios padrão abaixo do pico de massa óssea encontrada no adulto jovem (escore $T \leq -2,5$)⁴.

DO PLEITO

1. O **Nusinersena** (SpinrazaTM) é um oligonucleotídeo anti-senso ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O medicamento é de uso adulto e pediátrico por via intratecal (IT). Está indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME)⁵.

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Nusinersena 12mg/5mL** (SpinrazaTM) **possui indicação clínica⁶ que consta em bula⁵** para o tratamento do quadro clínico que acomete a Autora - **Atrofia Muscular Espinhal**, conforme consta em documentos médicos (fls. 31 a 36). Contudo, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro.

2. De acordo com o documento de identidade (fl. 26), a Autora **atualmente está com 55 anos de idade**.

3. Nesse sentido, informa-se que a bula⁵ do medicamento pleiteado apresenta **uso Adulto e Pediátrico**, contudo, em "**Advertências e Precauções**", consta que a eficácia e segurança do **Nusinersena** foi estabelecida em pacientes pediátricos desde recém-nascidos até 17 anos idade, **há dados limitados em pacientes com idade superior a 18 anos**. No *Parecer Público de Avaliação do Medicamento - Aprovação* - emitido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁷ em 28 de novembro de 2017, também é informado que **os dados disponíveis para indivíduos adultos de 18 anos ou mais são limitados**.

³ZANETTE, E. *et al.* Avaliação do diagnóstico densitométrico de osteoporose/osteopenia conforme o sítio ósseo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v.47, n.1, fev. 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v47n1/a06v47n1.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

⁴BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose – Portaria SAS/MS nº451, de 09 de junho de 2014. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/junho/10/Republica---o-Portaria-n---451-de-09-de-junho-de-2014-Atual.pdf>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

⁵Bula do medicamento Nusinersena (SpinrazaTM) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25031942017&pldAnexo=10380823>. Acesso em: 26 mar. 2018.

⁶PECHMANN A, Langer T, Wider S, Kirschner J. Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. European Journal Paediatric Neurology, v. 22, n. 1, p. 122-127, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208343>>. Acesso em: 26 mar. 2018.

⁷ Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO. Disponível em:



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ASSESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

4. Cabe mencionar que a bula do **Nusinersena** (Spinraza™) emitida pelo *Food, Drug and Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, em “*Advertências e Precauções*” não constam tais informações. No item “*Uso em populações específicas*”, é informado que não existem experiências em pacientes geriátricos⁸. Na bula do *European Medicines Agency* (EMA)⁹, agência reguladora da Europa, dados de ensaios clínicos não estão disponíveis em pacientes com sintomas inatos muito graves e em pacientes adultos. No entanto, esses pacientes fazem parte dos fenótipos de uma doença geneticamente definida, mas clinicamente heterogênea. Baseado na eficácia mostrada em outras faixas etárias, nos fenótipos mais prevalentes e no mecanismo de ação estabelecido do **Nusinersena**, a indicação terapêutica recomendada pelo inclui todos os pacientes com Atrofia Muscular Espinhal. A decisão de iniciar o tratamento com o referido fármaco deve basear-se numa avaliação especializada e individualizada dos benefícios esperados, equilibrada com os riscos potenciais para esse indivíduo.
5. O medicamento **Nusinersena** (Spinraza™) teve seu registro concedido em agosto/2017 junto à ANVISA, com regularização recente da comercialização do produto junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).
6. Acrescenta-se que ainda não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde¹⁰, que verse sobre a **Atrofia Muscular Espinhal** – patologia que acomete a Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.
7. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC¹¹ para o tratamento de **Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas (CID10 G12)** e **Atrofia muscular espinal não especificada (CID-10 G12.9)** quadro clínico apresentado pela Autora.
8. Por fim, convém destacar que o com tratamento **Nusinersena** (Spinraza™) deve ser administrado por profissionais de saúde com experiência em punções lombares. A dose recomendada é de 12mg (5mL) por administração. O tratamento deve ser iniciado 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. Estão disponíveis informações limitadas sobre a longa duração da eficácia e segurança do **Nusinersena** (Spinraza™) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento⁵. Assim, destaca-se a importância da Autora realizar avaliações médicas periodicamente

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=spinraza>>. Acessado em 26 mar. 2018.

⁸ Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza™) por Food, Drug and Administration. Disponível em:

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf>. Acesso em: 26 mar. 2018.

⁹ Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza™) por *European Medicines Agency*. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-

[Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-Public_assessment_report/human/004312/WC500229706.pdf)>. Acesso em: 26 mar. 2018.

¹⁰ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em:

<<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 26 mar. 2018.

¹¹ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/>> Acesso em: 26 mar. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que pode sofrer alterações.

É o parecer.

A 28ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA DOS SANTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO
Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DURAO
Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FERNANDO ANTÔNIO DE A. GASPAR
Médico
CRM-RJ 52.52996-3
ID. 3047165-6

FLÁVIO AFONSO BADARO
Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02