



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0577/2018

Rio de Janeiro, 18 de julho de 2018.

Processo nº 5010255-30.2018.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]

[REDACTED] neste ato representado por
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 4ª 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 do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (Evento: 1_ANEXO2, Págs. 4/7), não datados, emitidos pelo geneticista [REDACTED] (CRÉMÉRJ [REDACTED]), o Autor, 34 anos, é atendido no ambulatório de Neurologia do referido hospital, apresenta diagnóstico clínico e molecular de **Atrofia Muscular Espinhal AME tipo III**. Condição geneticamente determinada, caracterizada por fraqueza, atrofia muscular proximal de degeneração progressiva das células do corno anterior da medula, características que clinicamente o paciente apresenta, com perda de autonomia na realização das atividades diárias e laborais. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12.0 - Atrofia muscular espinhal infantil tipo I [Werdnig-Hoffman]**, e prescrito o medicamento:

- **Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza™)** – primeira dose 12mg/5mL; segunda dose 12mg/5mL (14 dias após a primeira dose); terceira dose 12mg/5mL (14 dias após a segunda dose); quarta dose 12mg/mL (30 dias após a terceira dose); doses de manutenção (administradas 04 meses após a quarta dose e uma dose a cada 04 meses), uso contínuo ou até decisão médica.

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 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 por diversas publicações, sendo a mais recente a Portaria GM nº 740, de 27 de março 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, cuja alteração mais recente foi estabelecida pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de financiamento e de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.



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

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 o 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 I** (também denominada AME severa, **doença de Werdnig-Hoffmann** ou AME aguda) se caracteriza pelo início precoce (de 0 a 6 meses de idade), pela falta de habilidade de sentar sem apoio e pela curta expectativa de vida (menor que 2 anos). Crianças assim diagnosticadas têm pouco controle da cabeça, com choro e tosse fracos. Antes de completar 1 ano de idade, não são mais capazes de engolir e se alimentar. A fraqueza de tronco e membros normalmente se dirige para os músculos intercostais, o que dificulta o desenvolvimento normal do ciclo respiratório. Apesar dos músculos intercostais serem afetados, o diafragma inicialmente é poupado. O risco de mortalidade precoce está usualmente associado com disfunção bulbar e complicações respiratórias. Apesar de essas crianças apresentarem historicamente uma curta expectativa de vida (menos de 2 anos), graças à melhora dos cuidados clínicos nos últimos anos, tem sido observado um aumento da sobrevivência¹.

¹BAIONI M.T.C., AMBIEL C.R., ET AL. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *Journal Pediatrico*, v. 86, n. 4, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400004>. Acesso em: 13 jul. 2018.



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

3. **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.

DO PLEITO

1. O **Nusinersena** (Spinraza™) 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). Está indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME)².

III – CONCLUSÃO

1. Informa-se que o medicamento pleiteado **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) teve seu registro concedido em agosto/2017 junto à ANVISA e possui indicação que consta em bula² para o tratamento da **Atrofia Muscular Espinhal**. Contudo, não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.

2. Cabe mencionar que o Ministério da Saúde emitiu uma Nota Técnica nº 30/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS abordando o uso de **Nusinersena** (Spinraza™) no tratamento da **Atrofia Muscular Espinhal**. A Nota Técnica conclui que o benefício clínico do uso de **Nusinersena** (Spinraza™) são observados em crianças com até 7 meses de vida, com AME tipo 1, com duas cópias do gene SMN2, sem qualquer necessidade de assistência respiratória, e crianças de 2-12 anos, portadoras do AME tipo 2, sem qualquer necessidade de assistência respiratória, sem escoliose ou contraturas³.

3. Destaca-se que a bula² aprovada pela ANVISA do medicamento pleiteado **Nusinersena** (Spinraza™) 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)⁴ em 28 de novembro de 2017,

²Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza™) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frnVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25031942017&pIdAnexo=10380823>. Acesso em: 13 jul. 2018.

³BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 30/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS - Nusinersena (Spinraza™) no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. Disponível em: <https://sei.saude.gov.br/sei/documento_consulta_externa.php?id_acesso_externo=26156&id_documento=3454744&fra_hash=565f465f5d6dd262b2509eec22c198d5>. Acesso em: 10 jul. 2018.

⁴Agência Nacional de Vigilância Sanitária. PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DO MEDICAMENTO – APROVAÇÃO. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=spinraza>>. Acesso em: 13 jul. 2018.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

também é informado que os dados disponíveis para indivíduos adultos de 18 anos ou mais são limitados.

4. Elucida-se que a bula do **Nusinersena** (Spinraza™) emitida pelo *Food, Drug and Administration* (FDA), agência reguladora dos Estados Unidos, também menciona que a segurança e eficácia do medicamento foram estabelecidos em pacientes pediátricos desde o recém-nascido até aos 17 anos⁵. Na bula do *European Medicines Agency* (EMA)⁶, 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 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. Ressalta-se que de acordo com documentos médicos (Evento: 1_ANEXO2, Págs. 4 e 6/7), o Autor atualmente está com 34 anos de idade.

6. Acrescenta-se que ainda não existe Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde⁷, que verse sobre a **Atrofia Muscular Espinhal** – patologia que acomete o Autor e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias. Além disso, não existem medicamentos fornecidos no âmbito do SUS com as mesmas propriedades do medicamento pleiteado que sejam aptos a substituí-lo.

7. Destaca-se que o medicamento pleiteado **Nusinersena** encontra-se em análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – para o tratamento de **Atrofia Muscular Espinhal**⁸.

8. Por fim, convém salientar 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. Inicie o tratamento com 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 tratamento². Assim, destaca-se a importância do Autor realizar avaliações médicas

⁵Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza™) por Food, Drug and Administration. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531bl.pdf>. Acesso em: 13 jul. 2018.

⁶Bula 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>. Acesso em: 13 jul. 2018.

⁷Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 13 jul. 2018.

⁸CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#N>>. Acesso em: 13 jul. 2018.





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

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

É o parecer.

À 4ª 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 BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680


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

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

ESTADO DO RIO DE JANEIRO