



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 0910/2018

Rio de Janeiro, 26 de outubro de 2018.

Processo nº 5000618-98.2018.4.02.5119,
ajuizado por [REDACTED]

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

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documentos médicos (pdf: Evento_1, OUT8, págs. 1 e 2), emitidos em 19 de setembro de 2018, pelo neurologista [REDACTED] (CREMESP: [REDACTED]), a Autora é portadora de **amiotrofia espinhal tipo 2**, com grave comprometimento de mobilidade nas pernas e é dependente totalmente de cadeira de rodas. A evolução natural da doença é inexorável e a Autora ficará acamada, dependente de outros para as atividades de vida diária e até mesmo para auto-cuidados e também virá a ter comprometimento respiratório devido a atrofia da musculatura respiratória - o que poderá levar a morte em um tempo variável. Foi indicado o uso do medicamento **Nusinersena** (Spinraza™), pois permite o bloqueio da progressão da doença e neste presente momento é o único meio disponível de prolongar a vida da Autora e manter sua qualidade de vida (fisioterapia é apenas um tratamento paliativo). Foi citada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12.2 – Doença do neurônio motor**. Foi prescrito o seguinte medicamento para a Autora:

- **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) – 06 ampolas para uso contínuo, sendo necessária reavaliação médica contínua para manutenção da terapia. Aplicar as primeiras 3 doses via intratecal a cada 14 dias. A quarta dose deve ser administrada com 30 dias de intervalo após a terceira dose. A partir de então o medicamento deve ser administrado com um intervalo de 4 meses entre as doses por tempo indefinido, ou seja, de uso contínuo, já que a doença tem caráter progressivo e a não administração do medicamento levará a progressão da neurodegeneração.

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 pela 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, alterada pela Portaria GM nº 702, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas



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

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

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: 1) severa (tipo I, AME aguda ou doença de Werdnig-Hoffmann); 2) **intermediária (tipo II ou AME crônica)**; 3) branda (tipo III, AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander); e 4) tipo IV (AME adulta). Outros autores classificam a AME em apenas três categorias: severa, intermediária e branda¹.

DO PLEITO

1. **Nusinersena (Spinraza™)** é um oligonucleotídeo anti-senso ou anti-sentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do RNA mensageiro 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 (Spinraza™)** teve seu registro concedido em agosto/2017 junto à ANVISA e **possui indicação em bula**² para o tratamento da **Atrofia Muscular Espinhal**. Contudo, **não integra** nenhuma lista oficial de

¹ BAIONI M.T.C., AMBIEL C.R., ET AL., Atrofia muscular espinhal : diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. Jornal Pediátrico, v. 86, n. 4, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v86n4/a04v86n4.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2018.

² Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza™) 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 out. 2018.



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

medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município de Barra do Piraí 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, 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, OUT8, pág. 1), a Autora **atualmente está com 35 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 à Autora e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias. Além disso, elucida-se que, no momento, na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município e Estado do Rio de Janeiro, **não constam alternativas terapêuticas** que possam representar substitutos farmacológicos ao **Nusinersena**.

³ BRASIL. 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&infra_hash=565f465f5d6dd262b2509eec22c198d5>. Acesso em: 26 out. 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: 26 out. 2018.

⁵ 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 out. 2018.

⁶ 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>. Acesso em: 26 out. 2018.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 26 out. 2018.



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

7. A **Nusinersena** foi submetida à análise da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC-MS) que recomendou em relatório técnico a **não incorporação** deste medicamento para tratamento da **atrofia muscular espinhal**. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e os resultados obtidos com o tratamento, observados no ensaio clínico pivotal, não demonstram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença. A análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos na ordem de R\$ 1 bilhão, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS. O relatório supramencionado foi publicado em **agosto de 2018**⁸.

É o parecer.

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

JULIANA PEREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF-RJ: 21047

MONÁRIA CURTY NASSER
ZAMBONI
Nutricionista
CRN4: 01100421

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

MARCELA MACHADO DURAÓ
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID: 4.216.255-6

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

⁸ CONITEC. Relatório de Recomendação. Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_nusinersena_5q_tipo_I_2018_CP.pdf>. Acesso em: 26 out. 2018.