



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0501/2019

Rio de Janeiro, 31 de maio de 2019.

Processo nº 5000603-16.2019.4.02.5113,
ajuizado por [REDACTED]
e [REDACTED]
representadas por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da 1ª Vara Federal de Três Rios, 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 e laudo de exame da Mendelics (Evento 1_ANEXO5, Págs. 5 a 12; 14), emitidos em 07 de novembro e 01 de outubro de 2018, pelos geneticistas [REDACTED]

e [REDACTED] a 1ª Autora (**Maria Estefani Ferreira Paulino**) foi encaminhada para a genética médica por história de irmão falecido com atrofia muscular espinhal e alteração do desenvolvimento neuropsicomotor. É a segunda filha, entre três filhos, de casal não consanguíneo. Em relação ao desenvolvimento, os pais referem que a Autora sustentou o pescoço aos 02 meses, sentou sem apoio por volta de 7/8 meses e atualmente com 01 ano e 02 meses não caminha e não consegue ficar de pé. Recentemente foi internada por pneumonia, mas não necessitou de suporte ventilatório. A dosagem de CK estava dentro dos limites da normalidade, assim como a dosagem de amônia, lactato, função hepática. O ecocardiograma mostra comunicação interventricular sem repercussão hemodinâmica ao exame realizado em setembro de 2018, era possível observar hipotonia axial e apendicular, perímetro cefálico de 44,3cm (dentro do esperado para a idade). Foi também realizado teste molecular para atrofia muscular espinhal, que revelou a deleção dos éxons 7 e 8 de SMN1 e presença de 3 cópias de SMN2, o que permite confirmar o diagnóstico de **atrofia muscular espinhal**. Por se tratar de uma condição progressiva e, considerando que a Autora não está necessitando de qualquer tipo de suporte ventilatório é importante que inicie o tratamento com **Nusinersena** o quanto antes. Foi citada a Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12 - Atrofia muscular espinhal e síndromes correlatas**, e prescrito o medicamento:

- **Nusinersena 12mg/5mL** – aplicação de 5mL por dia, via intratecal. As aplicações deverão seguir um esquema de intervalo, sendo as três primeiras doses administradas com intervalo de 15 dias, a quarta dose é administrada 01 mês após a terceira e após esta fase a manutenção é feita com uma dose a cada quatro meses.

2. Em documentos médicos do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle e laudo de exame da Mendelics (Evento 1_ANEXO6, Págs. 5 a 7) e (Evento 1_ANEXO7, Pág. 2), emitido em 28 de janeiro de 2019 e 10 de dezembro de 2018, pelos geneticistas [REDACTED]

e [REDACTED], a 2ª Autora (**Isabela Maria Ferreira Paulino**) foi encaminhada para a genética médica por história de irmão falecido com atrofia muscular espinhal e alteração do desenvolvimento



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

neuropsicomotor. É a terceira filha, entre três filhos, de casal não consanguíneo. Em relação ao desenvolvimento, os pais referem que a Autora sustentou o pescoço aos 03 meses, ainda não senta sem apoio. Foi realizado exame molecular por conta da história familiar quando a criança tinha 04 meses, ainda assintomática. O exame mostrou a deleção dos éxons 7 e 8 de SMN1 e presença de 3 cópias de SMN2, o que permite confirmar o diagnóstico de **atrofia muscular espinhal**. Por se tratar de uma condição progressiva e, considerando que a Autora não está necessitando de qualquer tipo de suporte ventilatório é importante que inicie o tratamento com **Nusinersena** o quanto antes. Foi prescrito o medicamento:

- **Nusinersena 12mg/5mL** – aplicação de 5mL por dia, via intratecal. As aplicações deverão seguir um esquema de intervalo, sendo as três primeiras doses administradas com intervalo de 15 dias, a quarta dose é administrada 01 mês após a terceira e após esta fase a manutenção é feita com uma dose a cada quatro meses.

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 por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro 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 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas 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 5.743, de 14 de março de 2019 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 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

DO QUADRO CLÍNICO

1. As **Atrofias Musculares Espinhais (AME)** são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas, caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Essas atrofias são consideradas a causa genética mais comum de mortalidade infantil, com dados epidemiológicos escassos e controversos. Estudos realizados fora do



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

Brasil, relatam uma prevalência de AME 5q de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências variando de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos¹.

2. Essas atrofia apresentam grande variabilidade clínica ocasionada pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: Survival Motor Neuron). A maioria dos casos (95-98%) ocorre pela deleção homozigótica do gene SMN1, porém também pode ser decorrente de mutação heterozigótica pontual em um dos alelos desse gene. A mutação do gene SMN1, localizado no cromossomo 5q11-13, também denominada AME proximal ou 5q, leva à perda da expressão da proteína SMN. Os seres humanos são os únicos portadores do gene SMN2, que tem uma sequência de codificação quase idêntica ao SMN1, diferindo apenas de uma base nucleotídica no início do éxon 7. Essa diferenciação resulta em um RNA mensageiro (RNAm) encurtado, que codifica uma forma truncada e instável da proteína SMN, que é rapidamente degradada. A AME 5q pode ser clinicamente subclassificada em duas categorias, de início precoce ou tardio, que se manifestam em cinco fenótipos (tipo I a IV), de acordo com a idade de início da doença e função motora. Apesar da existência dessas classificações, a presença de hiporreflexia, hipotonia, atrofia e fraqueza muscular é comum aos subtipos; afinal, trata-se de uma única doença¹.

DO PLEITO

1. O Nusinersena (Spinraza[®]) é um oligonucleotídeo anti-senso ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do éxon 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. Cumpre esclarecer que o medicamento Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza[®]) possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

2. Informa-se que o Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza[®]) possui indicação clínica que consta em bula² para o tratamento do quadro clínico que acomete as Autoras – atrofia muscular espinhal, conforme consta em documentos médicos (Evento 1_ANEXO5, Págs. 5, 7, 9 a 12; 14) e (Evento 1_ANEXO6, Págs. 5 a 7).

3. No que tange à disponibilidade do medicamento pleiteado no SUS, cabe informar que Nusinersena foi incorporado ao SUS para o tratamento atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, conforme disposto na Portaria SCTIE/MS Nº 24, de 24 de abril de 2019³. Acrescenta-se que, de acordo com o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011⁴, há um prazo de 180 dias, a partir da data da publicação, para efetivar a oferta desse medicamento

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q – Abril 2019 - Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2019

²Bula do medicamento Nusinersena (Spinraza[™]) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=2657552019&pldAnexo=11101424>. Acesso em: 31 mai. 2019.

³Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Portaria Nº 24 de 24 de abril de 2019. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2019/PortariaSCTIE-24.pdf>>. Acesso em: 31 mai. 2019.

⁴Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no sistema único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 31 mai. 2019.



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

no SUS. Portanto, o **Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza[®]) ainda não está disponível** para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I.

4. Elucida-se ainda que o medicamento **Nusinersena foi incorporado no SUS para o tratamento da AME 5q tipo I com os seguintes condicionantes**: para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente; O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência, com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, avaliação da efetividade clínica, conforme disciplinado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; A CONITEC fará a reavaliação da incorporação em 3 anos, contados a partir da publicação desta Portaria¹.

5. 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 (SpinrazaTM)** 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 contraturas. Sendo assim, **o paciente que depende de qualquer assistência ventilatória não terá indicação do uso do referido medicamento**⁵.

6. É importante mencionar que nos documentos médicos acostados ao processo (Evento 1_ANEXO5, Págs. 5, 7, 9 a 12; 14) e (Evento 1_ANEXO6, Págs. 5 a 7) consta apenas informação de que as suplicantes possuem o diagnóstico de **atrofia muscular espinhal**. **Não há informação sobre o fenótipo (tipo) apresentado por ambas as Autoras**. Logo, não há como inferir com segurança sobre a indicação do pleito. Portanto, **sugere-se emissão de novo documento médico que verse sobre a referida temática**.

7. O tratamento com **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 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 tratamento**². Assim, destaca-se **a importância de ambas as Autoras realizarem avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que podem sofrer alterações**.

8. Quanto ao questionamento sobre o *medicamento possui congêneres ou genéricos disponíveis no mercado nacional ou internacional*, em consulta ao banco de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), verificou-se que o princípio ativo **Nusinersena**⁶ possui registro **apenas** com o nome comercial Spinraza[®].

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 30/2018-NJUD/SE/GAB/SE/MS - Nusinersena (SpinrazaTM) 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&in_fra_hash=565f465f5d6dd262b2509eec22c198d5>. Acesso em: 31 mai. 2019.
⁶AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA. Consulta de medicamentos. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=26074>>. Acesso em: 31 mai. 2019



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

9. Em relação se há registro da eficácia do medicamento pretendido na literatura médica, elucida-se que o registro de medicamentos pelo órgão regulador (ANVISA) é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua eficácia, efetividade e segurança.

10. Cabe informar ainda que na lista oficial de medicamentos para dispensação pelo SUS, no âmbito do Município de Comendador Levy Gasparian e do Estado do Rio de Janeiro, não constam alternativas terapêuticas, medicamentos genéricos ou similares, que possam representar substitutos farmacológicos ao medicamento pleiteado **Nusinersena 12mg/5mL (Spinraza®)**.

É o parecer.

À 1ª Vara Federal de Três Rios, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA MORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

MARCIA LUZIA TRINDADE
MARQUES
Farmacêutica
CRF-RJ 13615
ID 5.004.792-2

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

⁷MASTROIANNI, P.C.; LUCCHETTA, R.C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011. Disponível em: <http://serv-bib.fcfa.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1325/1060>. Acesso em: 31 mai. 2019.