



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1020/2019

Rio de Janeiro, 18 de outubro de 2019.

Processo nº 5001818-18.2019.4.02.5116,
ajuizado por [REDACTED]
representado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas do **1ª Vara Federal** de Macaé, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Nusinersena** (Spinraza™).

I – RELATÓRIO

1. Em PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0771/2019 (Evento45_PARECER1_págs. 1 a 4), emitido em 13 de agosto de 2019, foram esclarecidos os aspectos relativos ao quadro clínico do Autor – atrofia muscular espinhal (AME tipo 1 ou doença de Werdnig-Hoffmann), com gastrostomia e traqueostomia, às legislações vigentes à época e a indicação e disponibilização do medicamento **Nusinersena** (Spinraza™).

2. Após a emissão do parecer supramencionado foi acostado ao Processo laudo emitido pela fisioterapeuta [REDACTED] em 10 de agosto de 2019, em impresso próprio, no qual foi relatado que o Autor, à época com 3 anos e 11 meses de idade, apresenta a **síndrome amiotrofia muscular espinhal (AME) tipo I**, realiza fisioterapia duas vezes ao dia com o intuito de manter a integridade muscular e articular. Devido aos sintomas, encontra-se em ventilação mecânica e acamado. Responde bem ao tratamento e vem superando as expectativas. Foi iniciado desmame da ventilação mecânica em julho de 2018, onde foi progredindo. No início, o Autor realizava 40 minutos de fisioterapia sem o suporte ventilatório, foi observado que o mesmo mantinha seus sinais vitais estáveis (sempre monitorado), então passou-se a aumentar o tempo para uma hora e manteve-se parâmetros estáveis e assim conseguiram realizar um total de 4 horas fora da ventilação mecânica, em tempo intervalado. O Autor consegue também fazer movimentos com suas mãos e dedos e possui a parte cognitiva preservada, entendendo estímulos e comandos verbais. O medicamento **Nusinersena** (Spinraza™) será de extrema importância para ganhos, na parte motora e principalmente na respiratória.

3. Acostado ao Processo encontra-se laudo emitido em 10 de agosto de 2019 pela médica [REDACTED], em impresso próprio, o Autor, com história de fraqueza muscular grave e simétrica, hipotonia axial e apendicular, arreflexia profunda, miofasciculações em língua e face com início dos sintomas aos 3 meses de vida. Apresenta grave atraso motor, não sustentando segmento cefálico, dificuldade para deglutição, sendo alimentado por gastrostomia e em uso de traqueostomia, sendo necessário o uso de ventilação mecânica invasiva. No momento, encontra-se em desmame da assistência ventilatória, ficando até 4 horas por dia sem usar o ventilador. É necessário tratamento com o medicamento



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Nusinersena (Spinraza™), com a intenção de reduzir a perda das células nervosas motoras, com melhora da força e do tônus muscular, melhorando a qualidade de vida e prognóstico da doença. Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas elaborado pela CONITEC publicado em agosto deste ano, fica como critério de inclusão para o uso do medicamento, os pacientes com diagnóstico genético confirmado e início dos sintomas até os 6 meses de vida. E como critérios de exclusão a necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas por dia). Desta forma, o Autor preenche os critérios para elegibilidade do uso do medicamento, uma vez que o início dos sintomas ocorreu aos 3 meses de vida, possui diagnóstico genético e encontra-se em uso da ventilação de forma intermitente. Foram mencionadas as seguintes Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **F90.0 – Distúrbios da atividade e da atenção** e **R48.0 – Dislexia e alexia**.

II - ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO/ DO PLEITO

Conforme abordado em PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0771/2019 (Evento45_PARECER1_págs. 1 a 4), emitido em 13 de agosto de 2019.

DO QUADRO CLÍNICO

Em complemento ao disposto no PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0771/2019 (Evento45_PARECER1_págs. 1 a 4), emitido em 13 de agosto de 2019.

1. A **dislexia de desenvolvimento** é uma dificuldade de aprendizagem da leitura e escrita que afeta a aquisição da literacia por um número significativo de crianças e adolescentes em idade escolar. No que concerne à definição do termo **dislexia**, não se trata de uma questão consensual suscitando opiniões contraditórias, e conduzindo a um quadro teórico confuso e diversificado. Um dos aspectos que parece ainda ser consensual é a distinção entre **dislexia de desenvolvimento** e **dislexia adquirida ou alexia**. A **alexia** resulta da perda da capacidade de decodificar e compreender a linguagem escrita, anteriormente adquirida, em consequência de uma lesão cerebral¹.

III - CONCLUSÃO

1. Inicialmente convém reiterar que o medicamento pleiteado **Nusinersena (Spinraza™)** **possui indicação clínica que consta em bula²** para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor – **atrofia muscular espinhal** (Evento23_LAUDO2_Página 1; Evento23_RECEIT3_Página 1; Evento23_RECEIT4_Página 1; Evento60_ANEXO2_pág. 1; Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2).

¹ CARVALHAIS, L. S. A.; SILVA, C. Consequências sociais e emocionais da dislexia de desenvolvimento: um estudo de caso. Revista semestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional (ABRapee), v. 11, n. 1, p. 21-29, 2007. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/pee/v11n1/v11n1a03.pdf>>. Acesso em: 16 out. 2019.

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=2657552019&pIdAnexo=11101424>. Acesso em: 16 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

2. Para elaboração do PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 0771/2019, de 13 de agosto de 2019 (Evento45_PARECER1_pág. 1), foi considerado documento médico (Evento23_LAUDO2_pág. 1) acostado ao Processo à época, no qual havia sido relatado que o Autor era dependente de ventilação mecânica invasiva. Desta maneira foi concluído que o Autor não se encontrava contemplado para recebimento do Nusinersena quando seu fornecimento fosse iniciado, sendo inviável o acesso por vias administrativas.
3. Contudo, foi descrito no documento médico mais recente acostado ao Processo (Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2), emitido em 10 de agosto de 2019, que o Autor encontra-se em desmame da assistência ventilatória, ficando até 4 horas por dia sem usar o ventilador.
4. Desta maneira, considerando que o Autor atualmente não se encontra em ventilação mecânica invasiva de modo ininterrupto, requisito para que esteja abrangido na decisão de incorporação do Nusinersena ao SUS³, caso o mesmo cumpra os critérios de inclusão a serem estabelecidos em PCDT para tratamento da atrofia muscular espinhal, que será futuramente elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, quando este medicamento for disponibilizado pelo SUS, o Autor poderá efetuar cadastro para recebimento do mesmo.
5. Portanto, Nusinersena (SpinrazaTM) no momento não integra nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no SUS, no âmbito do Município de Macaé e do Estado do Rio de Janeiro.
6. Foi verificado em despacho judicial a solicitação de que o NAT respondesse os quesitos da União, encontrados ao Evento 58 (Evento64_DESPADEC1_pág. 1).
7. Tendo em vista que no Evento 58 constam questionamentos destinados ao perito judicial, este Núcleo responderá apenas àqueles cuja resposta for possível mediante análise dos documentos médicos apresentados e da literatura científica disponível.
8. Seguem abaixo respostas aos questionamentos requeridos:
 - 8.1. O Autor apresenta **atrofia muscular espinhal (AME) tipo 1**, conforme laudos apresentados (Evento60_ANEXO2_pág. 1; Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2). O CID-10 para este quadro clínico não foi descrito.
 - 8.2. A avaliação da necessidade do tratamento com o medicamento pleiteado cabe ao médico assistente.
 - 8.3. O medicamento Nusinersena (SpinrazaTM) não apresenta efeito curativo. De acordo com relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, publicado em abril de 2019, as evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do Nusinersena para AME 5q demonstraram uma melhora na função motora e ganho de sobrevida livre de evento para pacientes com **AME 5q tipo I**, portadores de duas cópias do gene SMN2, com diagnóstico até o sexto mês de vida e que iniciaram o tratamento em até 13,1 semanas após o diagnóstico. Para os demais portadores de AME 5q tipo I, a melhora observada foi apenas motora.

³ BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Abril/2019. Relatório nº 449. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf>. Acesso em: 16 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

Foi concluído que com base na evidência científica disponível à época e no custo do tratamento, considera-se que o **Nusinersena** apresenta resultados de eficácia e segurança plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME 5q tipo I. Após Consulta Pública, a CONITEC deliberou por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do Nusinersena para AME 5q tipo I para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva de modo ininterrupto. O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento³.

No respectivo relatório da CONITEC foi descrito um ensaio clínico randomizado que avaliou AME 5q tipo 1 (de início precoce), que encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado com **nusinersena** e o grupo controle no desfecho primário melhora do escore HINE 2. O mesmo foi observado em alguns desfechos secundários, como sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de efeitos adversos não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle foi de 22,6 semanas versus 73 semanas para aqueles do grupo **Nusinersena**. Foi concluído que os resultados sugerem um maior incremento no benefício do uso de **Nusinersena** em relação ao controle quando iniciado o tratamento antes dos sete meses de idade em pacientes com AME 5q tipo I, ou seja, de início precoce³.

8.4. Foi prescrito ao Autor (Evento23_RECEIT3_pág. 1 e Evento23_RECEIT4_pág. 1): **Nusinersena 12mg/5mL (SpinrazaTM)** – aplicar 5mL por via intratecal, 3 doses com intervalo de 15 dias e 1 dose com intervalo de 30 dias. Após a fase de indução, 5mL a cada 4 meses. A posologia apresentada está de acordo com o previsto na bula do medicamento, aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA². Com relação à duração do tratamento, estão disponíveis informações limitadas sobre a longa duração da eficácia e segurança do medicamento após três anos do início da administração. 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. Foi destacado na bula que não foram relatados casos de superdosagem associados a reações adversas em estudos clínicos. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser orientado a procurar assistência médica caso observe quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas².

8.5. Reiterando o disposto no item 8.3, no relatório da CONITEC foi descrito um ensaio clínico randomizado que avaliou AME 5q tipo 1, que encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado com **nusinersena** e o grupo controle no desfecho primário melhora do escore HINE 2. O mesmo foi observado em alguns desfechos secundários, como sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de efeitos adversos não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle foi de 22,6 semanas versus 73 semanas para aqueles do grupo **Nusinersena**. Contudo, o respectivo estudo (ensaio clínico ENDEAR[®]) foi financiado pela indústria produtora do medicamento³.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

8.6 Com relação aos possíveis efeitos colaterais, foi relatada em bula como muito comum a ocorrência de dor de cabeça, vômito e dor nas costas, eventos considerados relacionados ao procedimento da punção lombar².

8.7. O medicamento pleiteado **Nusinersena** (SpinrazaTM) foi prescrito em receituários de consultório particular, não sendo possível para este Núcleo verificar se o atendimento foi realizado por convênio médico (Evento23_LAUDO2_Página 1; Evento23_RECEIT3_Página 1; Evento23_RECEIT4_Página 1; Evento60_ANEXO2_pág. 1; Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2).

8.8. Até o momento não foi publicado pelo Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁴ que verse sobre a **atrofia muscular espinhal** – quadro clínico que acomete o Autor e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias.

8.9. Atualmente não está disponível no SUS tratamento destinado ao quadro clínico apresentado pelo Autor, apenas medidas de suporte.

8.10. Em laudos acostados ao Processo (Evento60_ANEXO2_pág. 1; Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2) foi relatado que o Autor realiza fisioterapia duas vezes ao dia, e se encontra em ventilação mecânica e acamado. Encontra-se em desmame da assistência ventilatória, ficando até 4 horas por dia sem usar o ventilador.

8.11. Conforme observado no item acima, foi relatado em documentos acostados ao Processo que o Autor faz uso de ventilação mecânica (Evento60_ANEXO2_pág. 1; Evento60_ANEXO3_págs. 1 e 2). Contudo, não é possível para este Núcleo abordar as questões solicitadas nos subitens [11.1, 11.2, 11.3 e 11.4 (Evento58_PET1_pág. 2)].

8.12. Não relatado nos documentos médicos acostados ao Processo.

8.13. Não relatado nos documentos médicos acostados ao Processo.

8.14. Conforme relatado em documento médico acostado ao Processo (Evento60_ANEXO3_pág. 1), o Autor apresenta dificuldade para deglutição e é alimentado por gastrostomia.

8.15. Não relatado nos documentos médicos acostados ao Processo.

8.16. De acordo com relato da fisioterapeuta que acompanha o Autor (Evento60_ANEXO2_pág. 1), o mesmo possui a parte cognitiva preservada, entendendo estímulos e comandos verbais. Segundo relato da médica assistente (Evento60_ANEXO3_pág. 1), o Autor apresenta grave atraso motor, não sustentando o segmento cefálico.

8.17. Não relatado nos documentos médicos acostados ao Processo.

8.18. Foi acostado ao Processo documento médico elaborado por profissional fisioterapeuta (Evento60_ANEXO2_pág. 1). Não é possível para este Núcleo verificar se o Autor recebe assistência de profissionais fonoaudiólogo, psicólogo ou enfermeiro.

⁴ MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 16 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

8.19. Não é possível para este Núcleo o acesso aos estudos realizados pelo laboratório BIOGEN no desenvolvimento e posterior aprovação do medicamento, portanto não é possível ter conhecimento se os mesmos incluíram pacientes que faziam uso de respirador mecânico.

8.20. No relatório da CONITEC foi descrito o estudo clínico ENDEAR[®], tendo sido relatado que o estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. No entanto, não foi mencionado se o estudo incluiu pacientes que já possuíam escoliose⁴.

8.21. No relatório da CONITEC foi descrito o estudo clínico ENDEAR[®], tendo sido relatado que o estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. No entanto, não foi mencionado se o estudo incluiu pacientes com contraturas⁴.

8.22. No relatório da CONITEC foi descrito o estudo clínico ENDEAR[®], tendo sido relatado que o estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. No entanto, não foi mencionado se o estudo incluiu pacientes que necessitavam de sonda gástrica para alimentação⁴.

8.23. No relatório da CONITEC foi descrito o estudo clínico ENDEAR[®], tendo sido relatado que o estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. O estudo foi realizado com crianças com diagnóstico genético de AME com início dos sintomas até os seis meses de idade⁴ (os sintomas do Autor se iniciaram aos 3 meses de idade, conforme relato médico – Evento60_ANEXO3_pág. 1). Contudo, neste ensaio clínico foram incluídas crianças com sete meses ou menos de idade⁴, enquanto o Autor atualmente apresenta 4 anos de idade.

8.24. Estudo de revisão publicado em 2019 abordou os ensaios clínicos já realizados relativos ao uso do Nusinersena no tratamento da **atrofia muscular espinhal**. Em relação à **atrofia muscular espinhal tipo I**, situação clínica apresentada pelo Autor, Foi mencionada a realização do estudo de fase 3 ENDEAR[®], com 121 pacientes (80 em uso de Nusinersena e 40 controles) e outro estudo de fase 2, com 20 pacientes, estudos publicados até 10 de abril de 2018, quando foi realizada a busca pelos autores do artigo. Na mesma data, 11 ensaios clínicos estavam registrados no site clinicaltrials.gov. Foi relatado que todos os ensaios clínicos realizados com Nusinersena foram financiados pela empresa Ionis Pharmaceuticals/ Biogen. O estudo de fase 3 foi randomizado, e a sobrevida livre de evento, definida pelo não uso de ventilação invasiva ou uso de ventilação não invasiva por mais de 16h ou morte, foi maior no grupo tratado, especialmente naqueles pacientes tratados com menor duração da doença⁵.

8.25. Estudo de revisão publicado em 2019 abordou os ensaios clínicos já realizados relativos ao uso do Nusinersena no tratamento da atrofia muscular espinhal. Em relação à atrofia muscular espinhal tipo I, situação clínica apresentada pelo Autor, Foi mencionada a realização do estudo de fase 3 ENDEAR[®], com 121 pacientes (80 em uso de Nusinersena e 40 controles) e outro estudo de fase 2, com 20 pacientes, estudos publicados até 10 de abril de 2018, quando foi realizada a busca pelos autores do artigo. No estudo de fase 3, foram considerados pacientes com menos de 7 meses de idade, e no estudo de fase 2, entre 3 semanas e 7 meses. Portanto, o perfil dos pacientes não era o mesmo do Autor.

⁵ NEIL, E. E.; BISACCIA, E. K. Nusinersen: a novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. J Pediatr Pharmacol Ther, v. 24, n. 3, p. 194-203, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31093018>>. Acesso em: 16 out. 2019.



GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

- 8.26. O uso do **Nusinersena** (SpinrazaTM) não gerará a cura da enfermidade que acomete o Autor.
- 8.27. Não é possível para este Núcleo inferir se para o caso do Autor o medicamento **Nusinersena** (SpinrazaTM) gerará melhora ou evolução na situação clínica.
- 8.28. Não é possível para este Núcleo inferir se para o caso do Autor o medicamento **Nusinersena** (SpinrazaTM) gerará melhora ou evolução na situação clínica.
- 8.29. Não é possível para este Núcleo inferir sobre a expectativa de ganho de força muscular que o uso do medicamento promoverá.
- 8.30. Não se aplica.
- 8.31. Fontes científicas utilizadas:
- Bula do medicamento Nusinersena (SpinrazaTM) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
 - BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Abril/2019. Relatório nº 449.
 - NEIL, E. E.; BISACCIA, E. K. Nusinersen: a novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. J Pediatr Pharmacol Ther, v. 24, n. 3, p. 194-203, 2019.
- 8.32. Conforme relatado em bula², foram observados eventos adversos associados à administração de Nusinersena por punção lombar no contexto pós-comercialização, incluindo infecções graves, tais como meningite. Também foram reportadas hidrocefalia, meningite asséptica e hipersensibilidade (reações como angioedema, urticaria e erupções cutâneas). Foi destacado ainda que este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos².
- 8.33. Não se aplica.
- 8.34. Não se aplica.
- 8.35. Não se aplica.
- 8.36. Não se aplica.
- 8.37. Não se aplica.
- 8.38. Não se aplica.
- 8.39. Não é possível para este Núcleo inferir se **Nusinersena** garantirá controle definitivo da doença.
- 8.40. Não se aplica.
- 8.41. As respostas fornecidas estão de acordo com evidências científicas às quais foi possível o acesso por este Núcleo.



**GOVERNO DO ESTADO
RIO DE JANEIRO**

Subsecretaria Jurídica
Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde

8.42. Não se aplica.

9. Por fim, elucida-se que demais informações encontram-se descritas no PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 0771/2019 (Evento45_PARECER1_págs. 1 a 4), emitido em 13 de agosto de 2019.

É o parecer.

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


JULIANA FERREIRA DE CASTRO
Farmacêutica
CRF-RJ 22.383


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

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