PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS – FEDERAL Nº 0934/2020

Rio de Janeiro, 23 de dezembro de 2020.

Processo nº 5003344-83.2020.4.02.5116, ajuizado por [redacted] neste ato representado por [redacted]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas da **1ª Vara Federal** de Macaé, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com os documentos médicos do Instituto Neurológico de Diagnóstico e Tratamento – INDT (Evento 1_LAUDO10_Páginas 1/2), emitidos em 01 de dezembro de 2020 pelo médico [redacted] o Autor, 1 ano e 5 meses apresenta **amiotrofia espinhal tipo I**. O diagnóstico foi confirmado através de análise molecular pelo método MLPA, o qual resultou em ausência de cópias do gene SMN_1 e quatro cópias do gene SMN_2. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (**CID-10**): **G12.0 – Atrofia muscular espinal infantil tipo I**. O médico solicita, com urgência, o medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) – 01 ampola.

2. Em Evento 1, EXMMED8, Páginas 1/2, encontra-se exame laboratorial em impresso do Mendelics Análise Genômica, liberado em 26 de fevereiro de 2020 evidenciando deleção em homozigose no gene SMN_1, resultado que confirma o diagnóstico de **amiotrofia espinhal** (**AME**).

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, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Portaria nº 2.979, de 12 de novembro de 2019, institui o Programa Previne Brasil, que estabelece o novo modelo de financiamento de custeio da Atenção Primária à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde.

5. 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).

6. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento 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.

7. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.

8. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, na forma do Anexo XXXVIII.

DO QUADRO CLÍNICO

1. **A atrofia muscular espinhal (AME)** é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. A doença é causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN_1), localizado na região telomérica do cromossomo 5q13, sendo que o número de cópias de um gene semelhante a ele (SMN_2), localizado na região centromérica, é o principal determinante da severidade da doença. Essa alteração genética no gene SMN_1 é responsável pela redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN). O gene SMN_2 não compensa completamente a ausência da expressão do SMN_1 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 branda[1].

2. A **AME tipo I** ou doença de Werdnig-Hoffmann, tem início precoce geralmente se manifesta entre 0 – 6 meses. É a forma mais comum, com 58% dos casos e

[1] BAIONI M.T.C., AMBIEL C.R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. J Pediatr, v. 86, n. 4, p; 261-270, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v86n4/a04v86n4.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2020.

também a mais grave. As crianças apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses. 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, graças à melhora dos cuidados clínicos nos últimos anos, tem sido observado um aumento da sobrevivência[2].

DO PLEITO

1. **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) uma suspensão para infusão intravenosa. É uma terapia gênica baseada em um vetor viral adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME), com: mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN_1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I; ou mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN_1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN_2)[3].

III – CONCLUSÃO

1. Refere-se a Autor com diagnóstico laboratorial apontando **atrofia muscular espinhal tipo I (AME I)**, com solicitação de **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) – 01 ampola.

2. Neste ponto, cabe elucidar que a dose recomendada de **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) é de $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg). O kit de **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) consiste em 2 volumes de frasco (5,5 mL ou 8,3 mL). Todos os frascos possuem uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$gv/mL. A dose e o kit apropriados de **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) são determinados pelo peso corporal do paciente. Apresenta-se como_uma suspensão para infusão intravenosa destinado ao tratamento de dose única[3].

3. Ressalta-se que o medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) é fornecido como um kit personalizado para atender às necessidades de dosagem para cada paciente e cada kit contém: dois (2) a nove (9) frascos de **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®)[3].

4. Isso posto, para que este Núcleo possa inferir com segurança a respeito da indicação do medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®), **solicita-se**

---

[2] 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/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572010000400004>. Acesso em: 16 dez. 2020.

[3] Bula do medicamento Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351030622202065/?nomeProduto=zolgensma>. Acesso em: 16 dez. 2020.

emissão de documento médico recente, datado, legível que contemple o plano terapêutico do Autor e que esclareça detalhadamente o esquema posológico a ser administrado, mencionando ainda, o número de kits necessários para o tratamento.

5. No que tange à disponibilização do medicamento pleiteado no âmbito do SUS, cabe informar que:

- **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componente Básico, Estratégico e Especializado) dispensados pelo SUS, no âmbito do município de Macaé e do estado do Rio de Janeiro.

6. Para o tratamento da **atrofia muscular espinhal tipo I**, o Ministério da Saúde publicou a Portaria Conjunta nº 15, de 22 de outubro de 2019, que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a referida doença[4] e, por conseguinte a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) disponibiliza também por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), aos pacientes que se enquadrem nos critérios do referido Protocolo, bem como nos das Portarias de Consolidação nº 2/GM/MS e nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que definem as regras de execução e financiamento do aludido Componente, o medicamento Nusinersena 12mg/5mL.

7. Em consulta ao Sistema Informatizado de Gestão e Monitoramento de Medicamentos Especializados (SIGME) da Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro verificou-se que o Autor **encontra-se cadastrado** no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), para a retirada do medicamento Nusinersena 12mg/5mL, com LME em vigência até 31/12/2020.

8. Elucida-se que o medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®), de acordo com o banco de dados da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), **não foi avaliado** para o tratamento da **AME**.

9. Conforme busca em outras agências internacionais de avaliação de tecnologias, constatou-se que:

- Em setembro de 2018, o *National Institute of Clinical Excellence* (NICE) iniciou o processo de avaliação do **Onasemnogene abeparvovec** no Reino Unido, com previsão de publicação do documento final para Março de 2021;
- Em março de 2020, houve uma solicitação de reembolso pelo medicamento em questão ao *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) com previsão de publicação da recomendação final para novembro/dezembro de 2020.

10. Destaca-se que segundo Parecer Técnico-Científico do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HSL), que através de uma busca e análise sistemáticas de evidências científicas disponíveis avaliou a eficácia e segurança do medicamento **Onasemnogene abeparvoveque** no tratamento da **atrofia muscular espinhal**, **as evidências são insuficientes** para qualquer conclusão válida, de forma que a recomendação

[4] BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Portaria Nº Portaria Conjunta nº 15, de 22 de outubro de 2019. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/Portaria/2019/PortariaConjunta_SCTIE_SAS_15_2019.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2020.

para seu uso é **incerta** e os resultados dos seis estudos em andamento podem mudar qualquer conclusão[5].

11. Em atenção ao despacho judicial (Evento 4_DESPADEC1_Página 2), informa-se que não há contraindicações **descritas em bula** para o tratamento com o medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®)[3].

12. Faz-se importante destacar que o **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) é transportado e fornecido congelado (≤ -60 °C) em frascos transparentes. Após o recebimento, deve-se colocar o kit imediatamente em um refrigerador entre 2°C a 8°C. **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) é estável por até 14 dias após o recebimento, quando armazenado entre 2°C a 8°C. Não pode ser recongelado e deve ser utilizado até 14 dias após o recebimento. Após descongelado, **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) deve ser administrado assim que possível. Após preparo da seringa, deve ser infundido em até 8 horas. Cada frasco é para uso único[3].

13. A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença rara e, nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras[6] tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos.

14. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. Na Proposta de Priorização para a elaboração de PCDT, atrofia muscular espinhal **consta** dentre as anomalias congênitas ou de manifestação tardia[7]. Cumpre reiterar que o PCDT da referida doença foi aprovado segundo a Portaria Conjunta nº 15, de 22 de outubro de 2019, conforme item 6 da conclusão.

15. No que concerne ao valor dos medicamentos no Brasil considerando as regras atualmente vigentes, antes que um medicamento possa ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que é divulgado no site da ANVISA. A metodologia de precificação adotada pela CMED busca garantir que os preços máximos de entrada de medicamentos novos no país

---

[5] Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS-HSL). Parecer Técnico-Científico. Avaliação da eficácia e segurança do medicamento Onasemnogene abeparvovec no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=c6d4955ad871f5916322d01c693f3bb259b9cd9d>. Acesso em: 16 dez. 2020.

[6] BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 16 dez. 2020.

[7] CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatrio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf >. Acesso em23 out. 2020.

não sejam superiores ao menor preço encontrado numa cesta de nove países e que também não acarretem custo de tratamento mais alto, em comparação às alternativas terapêuticas já existentes para a mesma enfermidade, a não ser que seja comprovada sua superioridade em comparação a elas[8].

16. De acordo com publicação da CMED[9], para as aquisições públicas de medicamentos, existem em vigor dois tetos máximos de preços: o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), onde o PF é o teto de preço pelo qual um laboratório ou distribuidor pode comercializar um medicamento no mercado brasileiro e o PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o PF. O PF deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011. Já o PMVG é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013[9].

17. Assim, salienta-se que o medicamento **Onasemnogeno abeparvoveque** (Zolgensma®) ainda não tem preço estabelecido pela CMED condição necessária para que seja comercializado no país e/ou ter o pedido de incorporação no SUS, caso ocorra, avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)[10].

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.

GABRIELA CARRARA
Farmacêutica
CRF- RJ 21.047

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

[8] BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmed/apresentacao>. Acesso em: 23 out. 2020.

[9] BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5932738/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_07_v1.pdf/041d92c5-e6f8-458f-b176-a2f9ca9a3ac2 >. Acesso em: 23 out. 2020.

[10] CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Monitoramento do horizonte tecnológico. Medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME). Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/20200904_informe_AME.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2020.