



PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL N°0826 /2021

Rio de Janeiro, 25 de agosto de 2021.

Processo n° 5090779-09.2021.4.02.5101,
ajuizado por [REDACTED] neste ato
representada por [REDACTED]
[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 **Onasemnogeno Abeparvoveque (Zolgensma®)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com documento em impresso da Rede SARAH de Hospitais de Reabilitação (Evento 1, ANEXO8, Página 1) emitido pelo médico [REDACTED] em 11 de agosto de 2021 e documentos em impresso do Hospital Universitário Pedro Ernesto – HUPE (Evento 1, ANEXO9, Páginas 1 a 3) emitidos pela médica [REDACTED] em 27 de julho de 2021, a Autora, 4 anos e 6 meses, 18kg, apresenta diagnóstico compatível com **atrofia muscular espinhal tipo II (AME II)**, confirmada por exame de DNA (Evento 1, ANEXO7, Página 1) que demonstrou deleção em homozigose do gene SMN1 em éxon 7 e 8 e 3 cópias do SMN2. A Suplicante tem histórico de regressão do desenvolvimento motor aos 9 meses de idade, que levou à hipotonia axial e apendicular, com redução de força. Para o manejo da AME, foi iniciado, em 07 de fevereiro de 2019, o tratamento com Nusinersena (Spirinza®). No momento, a Requerente está em fase de manutenção, com infusões a cada 4 meses. Desde a segunda infusão de Nusinersena (Spirinza®), notou-se melhora de força na sucção e expansão pulmonar, reduzindo engasgos e melhorando a eficiência da tosse. Agora é capaz de levantar objetos de maior peso com os braços e de ficar em pé sem apoio, trocando passos com apoio do andador e pedalando sem carga e começou a engatinhar alternando membros. Faz fisioterapia motora e respiratória como reabilitação. Atualmente, sua função cognitiva e linguagem estão preservadas e não são acometidas pela doença. Assim sendo, o tratamento com Nusinersena (Spirinza®) deve ser continuado para aquisição dos marcos motores adequados. Dado que a Autora tem AME tipo II e tem bom prognóstico das funções motoras e não tem acometimento ventilatório, apresentando deleção em homozigose do gene SMN1 e 3 cópias do SMN2, e, atualmente, 18Kg, foi prescrito o medicamento **Onasemnogeno Abeparvoveque (Zolgensma®)** (13 frascos), que será aplicado no HUPE, para infusão em dose única como terapia gênica da doença. O objetivo é introduzir uma cópia funcional do gene de sobrevivência do



neurônio motor (SMN1) nas células transduzidas para abordar a causa monogênica da doença. Foi mencionada a seguinte Classificação Internacional de Doenças (CID-10): **G12.1 – Outras atrofia musculares espinais hereditárias.**

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 Resolução SMS nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.
9. 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. As **atrofias musculares espinhais (AME)** são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de AME estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A AME 5q é a forma mais comum entre esse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico. A AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica, apresentando uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos¹.

2. A AME 5q é causada por alterações no locus do gene de sobrevivência do neurônio motor, localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene SMN1 estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, mutação de ponto em homozigose. É importante ressaltar que a perda completa de SMN é uma condição letal e que a SMA é causada por baixos níveis de SMN - não sua ausência total. É por isso que não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para a SMN1 quanto para a SMN2¹.

3. A AME é uma doença neuromuscular de manifestação clínica variável, genética e rara. É subdividida clinicamente em cinco tipos (AME tipos 0, 1, 2, 3 e 4), definidos pela idade de aparecimento dos sintomas e pelas habilidades motoras alcançadas. Assim, pessoas com a mesma doença podem apresentar níveis de acometimento e manifestações clínicas diferentes, como indivíduos que não conseguem se sentar de forma independente, indivíduos que se sentam, mas não andam, ou indivíduos que andam, mas que podem perder essa habilidade com a progressão da doença. Apesar das diferenças clínicas, pessoas com todos os tipos de AME têm a mesma doença, os sinais e sintomas são causados pela disfunção e morte de neurônios motores devido à diminuição da quantidade funcional de proteína SMN. A AME tipo 2, ou doença de Dubowitz, é a forma intermediária da doença em que os sintomas geralmente se iniciam entre os seis e dezoito meses de idade. Atinge cerca de 29% dos casos reportados na literatura. Os pacientes podem desenvolver hipoventilação, inicialmente durante o sono, requerendo o uso de suporte para respirar no período noturno, além de manobras para remoção de secreção. Pessoas com AME tipo 2 desenvolvem a capacidade de se sentar sem a necessidade de suporte, mas podem perder essa habilidade com a progressão da doença. Alguns pacientes conseguem ficar em pé, mas não conseguem andar de maneira independente. Muitos apresentam contraturas e deformidades articulares, incluindo escoliose grave. Com a progressão da doença, podem desenvolver disfagia e fraqueza na musculatura responsável pela mastigação e deglutição. Estudos de história natural mostram que pacientes com AME tipo 2 chegam à idade adulta, no entanto, mostram mortalidade precoce em relação à população em geral².

¹BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta Nº 15, de 22 de outubro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.

²IQVIA. Guia de discussão sobre a Atrofia Muscular Espinhal (AME) no Brasil. <https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_images/Livro_Brasil_novembro2019.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.



DO PLEITO

1. O **Onasemnogeno Abeparvoveque** (Zolgensma[®]) 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 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME do tipo I, ou; mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) ³.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, segundo os documentos médicos acostados (Evento 1, ANEXO8, Página 1 e Evento 1, ANEXO9, Páginas 1 a 3), trata -se de Autora, 4 anos e 6 meses, 18kg, com diagnóstico de **atrofia muscular espinhal tipo II**, confirmada por exame de DNA que demonstrou deleção em homozigose do gene SMN1 e 3 cópias do SMN2. A Suplicante tem histórico de regressão do desenvolvimento motor aos 9 meses de idade, que levou à hipotonia axial e apendicular, com redução de força. Com o objetivo de introduzir uma cópia funcional do gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) nas células transduzidas para abordar a causa monogênica da doença, foi prescrito **Onasemnogene Abeparvoveque** (Zolgensma[®]), total de 13 frascos, dose única.

2. Conforme Resumo das Características do Medicamento **Onasemnogeno Abeparvoveque** (Zolgensma[®])⁴, aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), este fármaco destina-se a pacientes pediátricos com mutações hereditárias que afetam os genes conhecidos por SMN1, que tenham sido diagnosticados com AME de Tipo 1 (tipo mais severo) ou que tenham até 3 cópias de outro gene denominado SMN2. De acordo com as recomendações da EMA, a experiência em doentes com idade igual e superior a 2 anos ou com um peso corporal superior a 13,5 kg é limitada. Contudo, prevê a aplicação do medicamento em pacientes pediátricos com 2,6 kg a 21,0 kg de peso.

3. Diante do exposto, informa-se que o pleito **Onasemnogeno Abeparvoveque** (Zolgensma[®]) **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no entanto, **possui indicação clínica, que não consta em bula**³ aprovada pela referida Agência, para o tratamento do quadro clínico de pacientes pediátricos com mais de 2 anos de idade, até 21Kg, com até 3 cópias de outro gene denominado SMN2, que é o caso da Autora: 4 anos e 6 meses, 18kg, com diagnóstico de **atrofia muscular espinhal tipo II**, com deleção em homozigose do gene SMN1 e 3 cópias do SMN2. Nesse caso, a ANVISA caracteriza o uso como “*off label*”.

4. Elucida-se que o medicamento pleiteado **Onasemnogeno Abeparvoveque** (Zolgensma[®]), até o momento, **não foi submetido** à análise da Comissão Nacional de Incorporação

³Bula do medicamento Onasemnogeno Abeparvoveque (Zolgensma[®]) por Novartis Biociências S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Zolgensma>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

⁴Resumo das Características do Medicamento Onasemnogeno Abeparvoveque (Zolgensma[®]) por Agência Europeia de Medicamentos. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pt.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.



de Tecnologias do Ministério da Saúde (CONITEC)⁵ para o tratamento do quadro clínico da Autora – **Atrofia muscular espinhal infantil tipo II (CID-10: G12.1)**.

5. Para o tratamento da AME, o Ministério da Saúde publicou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da **Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I**¹. Por conseguinte, a Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ) atualmente disponibiliza através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão do referido protocolo e ainda conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (Título IV) e na Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS, o medicamento Nusinersena 12mg/5mL. Contudo, a Autora possui **AME do tipo**

II. Por conta disso, a dispensação do medicamento Nusinersena 12mg/5mL ainda não está contemplada para o tipo de AME apresentada pela Requerente, conforme as políticas públicas supracitadas.

6. Cabe resgatar o relato da médica assistente da Autora (Evento 1, ANEXO9, Página 1) de que esta iniciou o tratamento com Nusinersena (Spirinza[®]) em 07 de fevereiro de 2019, e, no momento, está em fase de manutenção com tal medicamento, com infusões a cada 4 meses. Tendo prescrito **Onasemnogeno Abeparvoveque** (Zolgensma[®]) (13 frascos), que será aplicado no HUPE, para infusão em dose única, com o objetivo de introduzir uma cópia funcional do gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) nas células transduzidas para abordar a causa monogênica da doença.

7. Acrescenta-se ainda que **AME tipo II** é uma doença neuromuscular de manifestação clínica variável, genética e rara. Nesse sentido, o Ministério da Saúde 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 SUS e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁶ 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.

8. No que concerne ao valor do medicamento **Onasemnogene Abeparvoveque** (Zolgensma[®]), no Brasil para um medicamento 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)⁷.

9. De acordo com publicação da CMED⁸, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os

⁵Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

⁶BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 25 ago. 2021.

⁷BRASIL 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/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 25 ago. 2021.

⁸BRASIL. 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/374947/5866895/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2020_05_v1.pdf/3a41630f-7344-42ec-b8bc-8f98bba7c205>. Acesso em: 25 ago. 2021.



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, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemprar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

10. Em consulta a Tabela de Preços CMED, em relação ao medicamento **Onasemnogene Abeparvoveque** (Zolgensma[®]) consta que o preço das apresentações do medicamento Zolgensma e demais medicamentos marcados com a numeração (7) na coluna Análise Recursal aguardam análise de pedido de reconsideração ou recurso junto à CMED⁹.

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.**

ALINE ROCHA S. SILVA
Farmacêutica
CRF-RJ 14.429
ID. 4357788-1


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

⁹BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos/arquivos/lista_conformidade_gov_2021_08_v2.pdf>. Acesso em: 25 ago. 2021.