



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

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1210/2017

Rio de Janeiro, 18 de dezembro de 2017.

Processo nº 0215221-74.2017.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]
[REDACTED] neste ato
representado por [REDACTED]
[REDACTED]

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **23ª Vara Federal**, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™).

I – RELATÓRIO

1. De acordo com relatório médico do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (fl. 39), emitido em 28 de setembro de 2017, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) o Autor, atendido pela primeira vez no referido serviço em 03/03/2016, na ocasião com idade de 14 anos, com início de dificuldades motoras observadas à idade de 01 ano e 08 meses, tem diagnóstico confirmado de **Atrofia Muscular Espinhal tipo 2** por exame genético que mostrou deleção do éxon 7/8 do gene SMN1. Atualmente apresenta quadro de fraqueza muscular importante, necessitando de apoio de terceiros para a sua locomoção e atividades diárias. Há comprometimento de musculatura respiratória, com provas de função mostrando um distúrbio ventilatório restritivo acentuado. Além disso, apresenta deformidades articulares importantes (em especial escoliose).

2. Há indicação de uso noturno de BIPAP, além de períodos diurnos; Salbutamol, atualmente na dose de 2mg de 8/8 horas; reposição de vitamina D; avaliação neurológica, pneumológica e clínica regular, assim como exames de função pulmonar e laboratoriais regulares; **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) 12mg/5mL por administração, sendo 04 doses de indução nos primeiros 02 meses e depois em manutenção a cada 04 meses. Haverá necessidade de exames e avaliações periódicas antes de cada aplicação de forma a acompanhar benefícios e eventuais efeitos colaterais e, desta forma, manter ou não a indicação de seu uso. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G12 – Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas** e **G12.0 – Atrofia muscular espinal infantil tipo 1 [Werdnig – Hoffmann]**.

3. Apensado à folha 40 encontra-se laudo de exame laboratorial em impresso da Associação das Pioneiras Sociais Rede Sarah de Hospitais de Reabilitação, realizado em 03/09/2003, no qual consta como resultado a detecção de deleção dos éxons 7 e/ou 8 do gene SMN, responsável pela **Atrofia Muscular Espinhal - AME**.

4. Na folha 74 consta relatório médico do Hospital supracitado, emitido em 07 de dezembro de 2017, pela médica [REDACTED] (CREMERJ [REDACTED]) onde o Autor, atendido pela primeira vez no referido serviço em 03/03/2016 com idade de 14 anos, com início de dificuldades motoras observadas com idade de 01 ano e 08 meses, tem diagnóstico confirmado de **Atrofia Muscular Espinhal tipo 2** por exame genético que mostrou deleção do éxon 7/8 do gene SMN1. Relata que o Autor já realizou todas as modalidades terapêuticas disponibilizadas pelo SUS para tratamento da **Atrofia Muscular Espinhal**, apresenta quadro clínico motor grave, com importante fraqueza de músculos apendiculares, axiais e respiratórios. O medicamento **Nusinersena 12mg/5mL** (Spinraza™) demonstrou através de trabalhos científicos benefícios clínicos principalmente relacionados a morbidade respiratória, reduzindo velocidade de perda de força muscular. Os benefícios pretendidos com



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

o referido medicamento relacionam-se à redução da progressão de fraqueza muscular e, portanto, a melhoria da qualidade de vida. Foram citadas as Classificações Internacionais de Doenças (CID-10): **G12 – Atrofia muscular espinal e síndromes correlatas** e **G12.0 – Atrofia muscular espinal infantil tipo 1 [Werdnig – Hoffmann]**.

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

¹BAIONI M.T.C., AMBIEL C.R., ET AL., Atrofia muscular espinal: 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: 19 dez.2017.



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

2. **AME tipo I** (também denominada AME severa, doença de Werdnig-Hoffmann ou AME aguda) se caracteriza pelo início precoce (de 0 a 6 meses de idade), pela falta de habilidade de sentar sem apoio e pela curta expectativa de vida (menor que 2 anos). 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 (menos de 2 anos), graças à melhora dos cuidados clínicos nos últimos anos, tem sido observado um aumento da sobrevivência¹.

3. **AME tipo II** (ou AME crônica) é sintomática por volta dos 6 a 18 meses de vida, mas pode se manifestar mais precocemente. Alguns pacientes assim classificados conseguem sentar sozinhos enquanto outros o fazem somente quando posicionados. Os pacientes melhor desenvolvidos conseguem ficar em pé quando apoiados, entretanto, não adquirem a habilidade de andar independentemente. A fraqueza bulbar, combinada com dificuldade de engolir, pode levar a baixo ganho de peso em algumas crianças. Além disso, esses pacientes podem ter dificuldades para tossir e limpar secreções provenientes da traqueia, ter tremores finos (chamados de miofasciculações) e ser acometidos por escoliose e contraturas ao longo dos anos. A expectativa de vida gira em torno de 10 a 40 anos¹.

DO PLEITO

1. O **Nusinersena** (SpinrazaTM) é um oligonucleotídeo anti-senso ou anti-sentido (ASO) que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNA_m) 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 12mg/5mL** (SpinrazaTM) **possui indicação clínica³ que consta em bula³** para o tratamento do quadro clínico que acomete o Autor - **Atrofia Muscular Espinhal**, conforme consta em documentos médicos (fls. 39, 40 e 74).

2. Trata-se de medicamento com registro concedido em agosto/2017 junto à ANVISA, com regularização recente da comercialização do produto junto à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Por isso, o referido medicamento não é padronizado no SUS, bem como não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, emitido pelo Ministério da Saúde⁴ que verse sobre a **Atrofia Muscular Espinhal**.

²Bula do medicamento Nusinersena (SpinrazaTM) por Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25031942017&pldAnexo=10380823>. Acesso em: 19 dez. 2017.

³Pechmann A, Langer T, Wider S, Kirschner J. Single-center experience with intrathecal administration of Nusinersen in children with spinal muscular atrophy type 1. European Journal Paediatric Neurology. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29208343>>. Acesso em: 19 dez. 2017.

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>> Acesso em: 19 dez. 2017.



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

3. Com a regularização da situação do medicamento Spinraza, que teve seu preço máximo definido pela CMED em novembro, o Ministério da Saúde solicitou a avaliação da incorporação do medicamento no SUS pela Conitec.⁵

4. Um estudo conduzido com 121 pacientes com Atrofia Muscular Espinhal de início na infância, foi interrompido em junho de 2016, devido ao benefício convincente do medicamento **Nusinersena** (SpinrazaTM) no grupo tratado (41% dos pacientes mostraram melhora na função motora no grupo tratado, contra 0% no grupo controle). **Nusinersena** (SpinrazaTM) **demonstrou uma redução significativa de 47% no risco de morte** ou ventilação mecânica permanente, com 68% dos pacientes no grupo controle dependentes de ventilação ao final do estudo, comparado com 39% das crianças no grupo tratado⁶.

5. Elucida-se que o Autor apresenta deleção no gene SMN1, que é indicativo das formas mais graves da doença¹.

6. Estão disponíveis informações limitadas sobre a longa duração da eficácia e segurança do **Nusinersena** (SpinrazaTM) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuidade da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento². Assim, destaca-se **a importância do Autor realizar avaliações médicas periodicamente visando atualizar o quadro clínico e a terapêutica realizada, uma vez que pode sofrer alterações.**

7. Importante ainda destacar que conforme orientação do médico assistente, o Autor deverá utilizar o **Nusinersena 12mg/5mL** (SpinrazaTM) 12mg/5mL em 04 doses de indução nos primeiros 02 meses e depois em manutenção a cada 04 meses, ou seja, não se trata de medicamento de uso regular.

É o parecer.

À 23ª Vara Federal, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS
Farmacêutica
CRF-RJ 14680

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

MARCELA MACHADO DURAO
Farmacêutica
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

LUCIANA MANHENTE DE
CARVALHO SORIANO
Médica
CRM RJ 52.85062-4

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

⁵ Ministério da Saúde. Disponível em: <http://portalmis.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42215-ministerio-da-saude-comprara-medicamento-spinraza-pela-metade-do-preco>. Acesso realizado em 19/12/2017

⁶ New drug Transforming Outlook in spinal muscular atrophy, British Pediatric Neurology Association 2017 Annual Conference. Presented January 13, 2017. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/874531>> Acesso em: 19 dez. 2017.