



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1319/2020

Vitória, 11 de novembro de 2020

Processo n° [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 3ª Vara Federal Cível – MM. Juiz de Direito Dr. Eduardo Francisco de Souza – sobre o medicamento: **Spinraza® (nusinersen)**.

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a inicial e laudo médico emitido pelo Dr. Marcelo Masruha e anexado aos autos, a paciente possui diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo 2, e necessita iniciar com urgência o tratamento com o medicamento Spinraza® (nusinersen), sendo a única terapêutica com possibilidade de interromper a progressão da doença, e quanto maior for a demora para início desse tratamento, menores as chances de um prognóstico favorável. Restrita à cadeira de rodas, com força muito diminuída nos membros superiores, que piora progressivamente a cada dia que passa. Com o uso da medicação poderá parar de evoluir e evitar que evolua com necessidade de traqueostomia e assistência ventilatória mecânica. Cita em laudo as informações sobre a doença e o referido tratamento.
2. Consta exame que comprova o diagnóstico de AME.
3. Consta prescrição do medicamento pretendido.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1. O disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria nº 533/GM/MS, de 28 de março de 2012 estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no SUS.
4. A **Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013**, em seu art. 1º regulamenta e aprova as normas de financiamento e de execução do Componente Básico do Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, como parte da Política Nacional de Assistência Farmacêutica do SUS. De acordo com o art. 3º, os financiamentos dos medicamentos deste Componente são de responsabilidade das três esferas de gestão, devendo ser aplicados os seguintes valores mínimos: União R\$ 5,10/habitante/ano; Estados no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano; e os Municípios no mínimo R\$ 2,36/habitante/ano para a aquisição de medicamentos. Ainda, os recursos previstos na referida portaria não poderão custear medicamentos não-constantes da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, a Secretaria de Saúde do Estado do Espírito Santo e as Secretarias de Saúde dos Municípios desse estado pactuaram na CIB, através da **Resolução CIB nº 200/2013 de 02 de setembro de 2013**, o repasse e as normas para aquisição dos medicamentos pelos



Poder Judiciário

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

municípios. Conforme art. 2º, o incremento no financiamento estadual e municipal para o incentivo à assistência farmacêutica na atenção básica será realizado por adesão dos Municípios e seguirá proposta elaborada pela Secretaria de Estado da Saúde (SESA), conforme anexo I desta resolução. O valor total tripartite passa a ser de R\$ 12,00 habitante/ano para os Municípios que já aderiram ou que aderirem à proposta de aumento do financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.

6. A Portaria SCTIE nº 24, de 24 de abril de 2019, torna pública a decisão de incorporar o medicamento Nusinersen para atrofia muscular espinhal AME 5q tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde, assim como foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, que estabelece os critérios para o diagnóstico; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

DA PATOLOGIA

1. As **Atrofias Musculares Espinhais** 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. Com um diagnóstico difícil e geralmente determinada por sinais clínicos, a doença é caracterizada por prejudicar os movimentos voluntários mais simples, como sustentar a cabeça, sentar ou andar. A AME é dividida em quatro tipos, sendo o primeiro de maior gravidade e o último, menos agressivo, com manifestação tardia e perda de função motora gradativa.

2. Essas atrofias 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.

3. A AME 5q pode ser clinicamente subclassificada em duas categorias, de início precoce



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 doença.**

- AME tipo I: Idade de início: 0 – 6 meses. Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses.
 - **AME tipo II. Idade de início: 07 – 18 meses. Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.**
 - AME tipo III. Idade de início: >18 meses. Pacientes capazes de andar até a vida adulta, com perda gradativa dessa habilidade ao longo do tempo; expectativa de vida normal.
 - AME tipo IV. Segunda ou terceira década de vida. Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa e lenta; expectativa de vida normal.
4. A AME 5q de início precoce, cujos pacientes geralmente se enquadram no tipo I, é a mais grave e também a mais comum, com 58% dos casos (LEFEBVRE et al., 1995). A AME 5q tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic.
5. A AME 5q tipo 2 corresponde a 29% dos casos, o tipo 3 afeta cerca de 13% dos portadores da mutação, enquanto o tipo 4 atinge menos de 5% dos pacientes. De uma forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de SMN2, com início dos sintomas após os 6 meses de vida. Nesses subtipos, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos.

DO TRATAMENTO



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

1. Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos atualmente disponíveis para AME são paliativos, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes.

2. Uma abordagem multidisciplinar é o elemento-chave no cuidado de pacientes com atrofia muscular espinhal. A AME é um transtorno complexo envolvendo diferentes aspectos do cuidado e profissionais de saúde. O manejo desses pacientes abrange os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. O suporte nutricional se faz necessário, uma vez que as crianças com AME 5q perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral. Também podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado a morbimortalidade desses pacientes por estar associado a aspiração silenciosa e, conseqüentemente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipações graves.

3. As complicações respiratórias são as principais causas de morbimortalidade na AME. Dessa forma, para o manejo da insuficiência respiratória nesses pacientes, são indicados dispositivos para facilitar a tosse, promovendo liberação das vias aéreas; ventilação não invasiva, noturna ou contínua, de acordo com a necessidade do paciente; e ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia. Os broncodilatadores inalatórios podem ser considerados em crianças com AME e asma ou hiperresponsividade brônquica. Além disso, os medicamentos para controle da salivação também têm indicação em alguns casos, uma vez que muitos pacientes com AME apresentam salivação excessiva.

4. Até o momento, os tratamentos farmacológicos são escassos. Dentre as alternativas terapêuticas já testadas, pode-se citar o riluzol para o tratamento de pacientes com AME tipo I. Já para a AME tipos II e III, há a creatina, a hidroxíureia, o fenilbutirato, a gabapentina, o hormônio tiotropina-estimulante e a associação entre L-carnitina e ácido valpróico. Ainda não há consenso sobre o uso desses medicamentos, nem evidência científica suficiente para embasar a tomada de decisão. No entanto, em virtude do progresso no entendimento das



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

bases genéticas e da fisiopatologia da AME, há a possibilidade de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos.

5. Atualmente, os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. A classe dos oligonucleotídeos antissentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiu recentemente e que tem o RNAm como alvo principal.

6. **As terapias atualmente disponíveis são paliativas e restringem-se aos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.** Registrado no Brasil em agosto de 2017, o Nusinersena é o primeiro medicamento para tratamento da doença disponível no país atualmente. **As evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersena para AME 5q demonstram 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. Pacientes com AME de início tardio, avaliados no ECR CHERISH, em uso de nusinersena apresentaram melhor escore na escala CHOP INTEND ao final do estudo, em relação ao controle. Para os demais desfechos, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

DO PLEITO

1. **Spinraza® (nusinersen)** – É um oligonucleótido anti-sentido sintético (um tipo de material genético) que permite que o gene SMN2 produza a proteína de comprimento completo, a qual pode funcionar normalmente. Esta substitui a proteína em falta, aliviando, desta forma, os sintomas da doença. Está indicado para o tratamento da Atrofia Muscular



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Espinal (AME) em doentes pediátricos e adultos. É administrado por injeções no líquido espinal (intratecal). O esquema de dosagem começa com três doses em intervalos de 14 dias, seguida por uma dose 30 dias mais tarde, e depois uma em cada quatro meses.

2. **Possui indicação aprovada na ANVISA para tratamento de Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q.**

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. O medicamento **Spinraza® (nusinersen)** foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS para atrofia muscular espinal 5q tipo I, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente, de acordo com Relatório de Recomendação da CONITEC nº 449/2019 e Portaria SCTIE nº 24, de 24 de abril de 2019, assim como foi publicado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipo I, que estabelece os critérios para o diagnóstico; o tratamento preconizado, as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

2. **Assim, informamos que o medicamento Nusinersen está padronizado na RENAME 2020 e contemplado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinal 5q tipo I, sendo o seu fornecimento de responsabilidade da rede estadual de saúde, através da Farmácia Cidadã, em conformidade com os critérios definidos em tal protocolo.**

3. No presente caso, conforme informações relatadas nos documentos médicos juntados aos autos, a **paciente apresenta atrofia muscular espinal tipo II**, confirmada por genética molecular, portanto não contemplado no protocolo ministerial supracitado.

4. Em relação ao medicamento **Nusinersen**, informamos que é o primeiro medicamento



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

para tratamento da doença disponível no país atualmente. No entanto, **as evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersena para AME 5q demonstram 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.**

5. No entanto, no caso de pacientes que não se enquadrem nos protocolos ministeriais, informamos que a Secretaria Estadual de Saúde, por meio da Comissão Estadual de Farmacologia e terapêutica, avalia os processos abertos junto as Farmácias Cidadãs Estaduais, quando há solicitação de medicamento não padronizado ou padronizado, mas para um CID não contemplado, como no caso em tela. Caso comprovada a necessidade de uso do medicamento, prontamente providenciam a sua aquisição/dispensação. Entretanto não consta nos autos documentos comprobatórios da solicitação administrativa, tampouco negativa de fornecimento. Consta somente a digitalização de sítio eletrônico “Ouvidor SUS”, com descrição de que foi recebida na data 18/12/2019 manifestação por meio da ouvidoria geral do SUS que a paciente necessita da medicação Spinraza e informação de que não possuía prescrição.

6. De acordo com dados de um estudo clínico aberto de fase II, sem grupo controle, com apenas 20 pacientes, nusinersen pode melhorar a função motora em comparação com o baseline e demonstrou ser tolerável. Os dados de sobrevida apresentados no estudo devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram comparados com uma série de casos de história natural da doença, o que não garante a comparabilidade entre os grupos. Estudos mais robustos são necessários para suportar o uso de nusinersen, principalmente com um período maior de acompanhamento, um número maior de pacientes, em outros subtipos da doença e comparado a um grupo controle.

7. O estudo de fase III, CHERISH foi completado em março de 2017 com 15 meses de acompanhamento de 121 crianças de dois a 12 anos que sofreram início de sintomas com mais



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

de 6 meses de idade. Foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de SPINRAZA em crianças com SMA de início posterior.

8. Tal estudo serviu de base para o registro do medicamento pela agência europeia em abril de 2017. A EMA concluiu as crianças em uso de Spinraza demonstraram uma melhoria estatisticamente significativa e clinicamente significativa na função motora, conforme observado pela diferença de tratamento de 4,9 pontos na mudança média da linha de base na Escala (HFMSE). O HFMSE é uma ferramenta validada especificamente projetada para avaliar a função motora em crianças com SMA. Ao medir as alterações da linha de base, as crianças que receberam SPINRAZA (n = 84) obtiveram uma melhoria média de 3,9 pontos, enquanto as crianças que não estavam em tratamento (n = 42) sofreram um declínio médio de 1,0 ponto. Spinraza demonstrou um perfil de segurança favorável. A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento (AEs), foi considerada como relacionada à doença, eventos comuns na população geral ou eventos relacionados ao procedimento de punção lombar. Nenhuma criança descontinuou o estudo devido a AEs.

9. Ressalta-se que todos os registros encontrados são de estudos financiados pela Biogen, fabricante do medicamento.

10. **Assim, esclarecemos que nos estudos identificados Nusinersen pode melhorar a função motora em comparação com o placebo e demonstrou ser tolerável. Entretanto, baseado nas evidências científicas disponíveis, considera-se que o Nusinersen apresenta resultados de eficácia e segurança plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME 5q tipo I, sendo que para as demais populações portadoras de AME 5q as evidências são mais incipientes.**

11. Ressalta-se que de acordo com síntese de evidências o medicamento em referência não promove a cura do paciente, trazendo apenas a sua estabilização.

12. Assim, frente ao exposto e considerando que o medicamento Nusinersen foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS para atrofia muscular espinhal 5q



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

tipo I, considerando que as evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do desse medicamento para AME 5q demonstram uma melhora na função motora e ganho de sobrevida livre de evento para pacientes com AME **tipo I**, **sendo que para as demais populações portadoras de AME as evidências são mais incipientes, este Núcleo entende que o uso e as consequências clínicas de utilização do medicamento ora pleiteado, para o caso em tela, são de responsabilidade do médico assistente.**

13. No entanto, considerando que o medicamento Nusinersen está padronizado no SUS para tratamento de pacientes portadores de Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I, considerando que não consta comprovante de solicitação via administrativa ou negativa de fornecimento, sugere-se que o representante da paciente solicite a abertura de processo administrativo antes de recorrer à via judicial.

REFERÊNCIAS

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

Relatório de Recomendação CONITEC nº 449/2019. “Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q”. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf.
Acesso em 11 de novembro 2020.

Portaria nº 24, de 24 de abril de 2019. Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Saúde – SUS. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf.

Acesso em 11 de novembro 2020.

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipo 1.

Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_-Atrofia-Muscular-espinhal_CP_46_2019.pdf. Acesso em 11 de novembro 2020.

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES - Nusinersen para o tratamento da atrofia muscular espinhal. Disponível em: http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1496927424.pdf. Acesso em 11 de novembro 2020.

FDA. SPINRAZA (nusinersen) injection, for intrathecal use Initial U.S. Approval: 2016.

Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf.

Acesso em 11 de novembro 2020.

EMA. SPINRAZA (nusinersen). Disponível em: <http://www.initiative-sma.de/wp-content/uploads/2017/04/Spinraza-INN-nusinersen.pdf>.

Acesso em 11 de novembro 2020.