



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

PARECER TÉCNICO/TJES/NAT Nº 1486/2020

Vitória, 22 de dezembro de 2020

Processo nº [REDACTED]  
impetrado por [REDACTED]  
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da 1ª Vara da Fazenda Pública Municipal Cariacica – MM. Juiz de Direito Dr. Jorge Luiz Ramos – sobre o medicamento: **Spinraza® (nusinersen)**.

## I – RELATÓRIO

1. De acordo com inicial, já nos primeiros meses de vida, os médicos suspeitavam que o autor sofria de AMIOTROFIA ESPINHAL PROGRESSIVA TIPO III (Ame – tipo III), uma vez que o mesmo apresentou demora para começar a andar (19 meses), com desenvolvimento motor atrasado em relação as outras crianças. No ano de 2000, quando o autor tinha apenas 2 anos de idade, seu quadro clínico se agravou bruscamente, uma vez que as quedas começaram a ser constantes, além de que o mesmo não conseguia mais subir escadas ou levantar-se de cadeiras e muito menos do chão. Nesta oportunidade, o autor passou em consulta particular na Clínica Schmidt S/C LTDA, onde, após ser submetido a exame anatomopatológico muscular (estudo imuno-histoquímica), foi diagnosticado com Amiotrofia Espinhal Infantil do tipo II. Nos anos de 2000 e 2001, os exames confirmaram a patologia. O autor, portanto, é portador de AMIOTROFIA ESPINHAL PROGRESSIVA TIPO III, ou Síndrome de Werning-Hoffman (CID10:G12.2), moléstia que foi diagnosticada pelos exames mencionados, e atestado por diversos médicos. Em 2012, ainda, o autor desenvolveu quadro de depressão, conforme documento médico “Encaminhamento ao Cardiologista”. Devido à complexidade do quadro clínico do Requerente, o médico assistente (Dr. Carlos Alberto M. Peixoto – CRM/ES 3664) prescreveu a utilização do



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

- medicamento SPINRAZA (NUSINERSEN) (Doc. 11 e 12 – Prescrição Spinraza), como ÚNICA terapêutica capaz de corrigir o defeito genético e bloquear a degeneração neuronal, de modo a proporcionar à paciente ganhos motores e funcionais progressivos.
2. Consta resultado de exame anatomopatológico muscular (estudo imuno-histoquímica), com resultado de padrão histológico sugestivo de Atrofia espinhal infantil tipo III.
  3. Consta resultado de medidas de neurocondução do Santa Rita Diagnóstico.
  4. Consta resultado de exame do Santa Rita Diagnóstico com conclusão de achados eletrofisiológicos compatíveis com doença do neurônio motor inferior (Atrofia Muscular Espinhal).
  5. Consta laudo emitido pelo Dr. Fabio Poton Furieri e descrição de CID G 12.1.
  6. Consta laudo emitido pelo Dr. Carlos Alberto M. Peixoto – CRM/ES 3664 em 2012, paciente com 13 anos portador de AME.
  7. Consta laudo emitido em 2012, com informação de que o paciente esteve internado na rede Sarah para reabilitação, que possui história de dispneia quando ansioso. Em tratamento para depressão com uso de sertralina. Apresenta ainda escoliose neuromuscular.
  8. De acordo com laudo emitido pelo Dr. Carlos Alberto M. Peixoto – CRM/ES 3664 em 28/10/2020, paciente possui indicação formal de Nusinersen por ser a única medicação capaz de transformar a evolução da doença.
  9. Consta documento em papel timbrado da Prefeitura de Nanuque com prescrição de Nusinersen intratecal, em 13/02/2020.



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

## II – ANÁLISE

### DA LEGISLAÇÃO

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-constantemente da RENAME vigente no SUS.
5. Com o objetivo de apoiar a execução do Componente Básico da Assistência



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 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.



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

2. Essas atrofia 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 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



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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**

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.



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

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 hidroxiureia, o fenilbutirato, a gabapentina, o hormônio tirotropina-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 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 score 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.





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

**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 Espinhal (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 Espinhal (AME) 5q.**

**III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

1. O medicamento **Spinraza® (nusinersen)** foi incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS para atrofia muscular espinhal 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 Espinhal 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 Espinhal 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**





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

**protocolo.**

3. No presente caso, conforme informações relatadas nos documentos médicos juntados aos autos, o **paciente apresenta atrofia muscular espinhal tipo III**, confirmada por genética molecular, portanto não contemplado no protocolo ministerial supracitado.
4. Em relação ao medicamento **Nusinersen**, informamos que é o primeiro medicamento para tratamento da doença disponível no país atualmente. No entanto, as evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersen 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.
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



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 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.**



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

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 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 da negativa de fornecimento, sugere-se que em casos semelhantes ao que se configura a situação em questão seja solicitada a abertura de processo administrativo, previamente ao pleito judicial.





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

**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](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf).

Acesso em 22 de dezembro 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 Saúde – SUS. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio\\_Nusinersena\\_AME5q\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf).

Acesso em 22 de dezembro 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](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatrio_-Atrofia-Muscular-espinhal_CP_46_2019.pdf). Acesso em 22 de dezembro 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](http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1496927424.pdf). Acesso em 22 de dezembro 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](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf).

Acesso em 22 de dezembro 2020.



## **Poder Judiciário**

Estado do Espírito Santo

Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

EMA. SPINRAZA (nusinersen). Disponível em:

<http://www.initiative-sma.de/wp-content/uploads/2017/04/Spinraza-INN-nusinersen.pdf>.

Acesso em 22 de dezembro 2020.