



NOTA TÉCNICA Nº 1220/2021 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5008385-25.2021.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **17/09/2021**
- 1.5. Data da Resposta: **27/09/2021**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 25/07/2017 – 04 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Amiotrofia Espinhal Progressiva - CID G12.1

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença do autor e com que resultados?

O medicamento pode ser utilizado para tratamento da AME tipo 1.

O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O medicamento é considerado o tratamento de escolha disponível no SUS.

Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Ver item 5. Discussão e Conclusão.



Referido medicamento é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando?

O medicamento é disponibilizado pelo SUS

O medicamento foi incorporado ao SUS para tratamento da doença que acomete o autor?

Sim.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento

SPIRANZA

4.2. Princípio Ativo: NUSINERSENA

4.3. Registro na ANVISA: 1699300080010

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: sim. Apenas para o tipo I.

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: não há

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não há.

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Nusinersena

4.7.2. Laboratório: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda

4.7.3. Marca comercial: Spinraza

4.7.3. Apresentação: 2.4 mg/ml sol inj ct fa vd trans x 5 ml

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 335.899,04

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: não adquirido

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1: Dose diária recomendada: vide receita

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA. Referência setembro de 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de outubro/2019, nº 492, recomenda o uso da medicação para o



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

subtipo I. Os membros da Conitec presentes na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec, no dia 12 de maio de 2021, deliberaram, por maioria simples, modificar parcialmente a recomendação final da 94ª reunião ordinária. Tendo em vista o exposto na Audiência Pública nº 1/2021, os membros da Conitec recomendaram **a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II**, com diagnóstico **até os 18 meses de idade**, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 619/2021.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa grave, autossômica recessiva, decorrente de um defeito no gene do neurônio motor SMN. Esse gene é duplicado em seres humanos (existe o SMN1 e o SMN2), tal que o SMN1 é o responsável pela produção funcional da proteína SMN, a qual é fundamental ao desenvolvimento e sobrevivência do neurônio motor. Crianças com AME tipo 1 apresentam: paralisia flácida simétrica e grave com incapacidade de sustentação do tronco e cabeça; dificuldade para chorar e sugar; fasciculações da língua; dificuldade para respirar progressiva; deformidade progressiva da caixa torácica e dos membros devido à paralisia da musculatura. Essas crianças requisitam suporte nutricional com sondas e gastrostomia, além de suporte ventilatório com o uso de ventilação mecânica e aspiração de líquidos e resíduos presentes na faringe. Algumas crianças apresentam uma sobrevida mais longa, mas muitas falecem por volta dos dois anos de idade por complicações respiratórias.

Este parecer trata do caso de um paciente com 4 anos de idade com AME tipo 1, o qual é restrito à cadeira de rodas, dependente de auxílio para atividades diárias e com traqueostomia e gastrostomia. Para emissão deste parecer, não foi enviado nenhum documento que indique o momento do diagnóstico, a pesquisa



genética realizada, os tratamentos prévios que o paciente recebeu e a evolução clínica a partir dos tratamentos instituídos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Existem dois ensaios clínicos principais envolvendo pacientes com AME e o medicamento nusinersen.

Ensaio clínico de fase 3 publicado por Finkel et al em 2017 teve as seguintes características:

- Critérios de inclusão sumarizados: diagnóstico homozigótico de deleção ou mutação do gene SMN1, 2 cópias do gene SMN2, surgimento de sintomas consistentes com AME até os 6 meses de idade, tinham menos de 7 meses de idade, possuíam saturação periférica de oxigênio normal.
- Critérios de exclusão sumarizados: presença de saturação periférica de oxigênio menor que 96%, outras doenças que pudessem interferir com os procedimentos para administração do medicamento no SNC
- Tempo de seguimento: cerca de 400 dias
- Desfechos primários: parâmetros motores no escore de HINE e sobrevida livre de eventos (eventos foram definidos como: morte ou uso permanente de suporte ventilatório)
- Desfechos secundários: parâmetros no escore CHOP INTEND; ausência de morte; ausência de uso de suporte ventilatório permanente; ausência de morte ou de uso de suporte ventilatório permanente
- Sumário dos resultados: Pacientes que receberam o nusinersen tiveram melhores resultados motores que o grupo placebo; eles também tiveram melhores resultados ao se analisar a taxa de morte ou uso permanente de ventilação mecânica.
- Outras observações: o estudo foi interrompido precocemente pelos resultados encontrados

Ensaio clínico de fase 3 publicado por Mercuri et al em 2018 teve as seguintes características:



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

- Critérios de inclusão sumarizados: deleção ou mutação homozigota do gene SMN1, início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, idade entre 2 a 12 anos, habilidade de sentar sozinho, incapacidade de deambular sozinho, escore de HFMSE entre 10 e 54
- Critérios de exclusão sumarizados: contraturas que impedissem ou falseassem o escore HFMSE, escoliose significativa, insuficiência respiratória (definida como uso de ventilação invasiva ou ventilação não-invasiva por mais de 6 horas), uso de nutrição por tubo gástrico
- Tempo de seguimento: 6 meses
- Desfechos primários: modificação no escore HFMSE
- Desfechos secundários: porcentagem de crianças com incremento no escore HFMSE; alcance de um parâmetro motor determinado pela OMS; modificação no escore RULM
- Sumário dos resultados: o nusinersen promoveu melhores escores no HFMSE ao ser comparado com o placebo
- Outras observações: o estudo foi interrompido precocemente pelos resultados encontrados

A maior parte dos estudos que avaliam pacientes com AME analisa em seus desfechos testes de parâmetros motores, assim como a dependência de medidas de suporte, tal como a gastrostomia e a ventilação mecânica não-invasiva ou invasiva.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O paciente em questão apresenta marcos de evolução da doença (“restrito a cadeira de rodas, de forma irreversível, apresenta diminuição de força em membros inferiores e superiores que a impede de andar, é dependente da ajuda de terceiros para atividades diárias, traqueostomizado, gastrostomizado”)



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

que foram definidos como desfechos clínicos dos estudos envolvendo medicamentos para o tratamento da AME.

Os medicamentos disponíveis para tratamento da AME não são capazes de reverter os prejuízos neuromotores da doença, nem impedir por completo que eles ocorram. Os medicamentos aprovados tiveram evidência de benefício para retardar a instalação dessas manifestações mais graves. Por isso, a portaria ministerial estabelece que o tratamento medicamentoso seja realizado até que esse momento clínico ocorra.

Sendo assim, infelizmente, não é possível estabelecer que o medicamento mantém um papel terapêutico relevante ao momento clínico do paciente.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- () SIM, com potencial risco de vida
- () SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
- (X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_CP_12_2019.pdf

http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf

Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752. PMID: 29091570.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

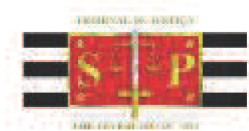
Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504. PMID: 29443664.

Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, Castro D, Ramirez-Schrempp D, Gambino G, Sun P, Farwell W. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*. 2021 May;63(5):668-677. doi: 10.1002/mus.27187. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33501671; PMCID: PMC8248061.

Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, Schultz M, Schroth M, Halanski MA. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *J Child Neurol*. 2020 Apr;35(5):322-330. doi: 10.1177/0883073819900463. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32009500.

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec 11;12(12):CD006281. doi: 10.1002/14651858.CD006281.pub5. PMID: 31825542; PMCID: PMC6905354.

Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, Vrancken AF. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 6;1(1):CD006282. doi: 10.1002/14651858.CD006282.pub5. PMID: 32006461; PMCID: PMC6995983.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
SECRETARIA DE GESTÃO DE PESSOAS – SGP
SUPERVISÃO DE SERVIÇO MÉDICO – 5.5.1
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001 - Fones: 3256-3394 / 3258-9084

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP