



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

NOTA TÉCNICA 178/2020 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: **MMJD Dra. Rosana Ferri**
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5002794-87.2018.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **13/10/2020**
- 1.5. Data da Resposta:**19/10/2020**

2. Paciente

- 2.1. Nome: [REDACTED]
- 2.2. Data de Nascimento/Idade: 05/03/1993 – 27 anos
- 2.3. Sexo: feminino
- 2.4. Cidade/UF: São Paulo - SP
- 2.5. Histórico da doença: paciente é portadora de **atrofia muscular espinhal (AME) tipo 2**, uma vez que adquiriu a posição sentada entre 8 a 9 meses de vida e apresenta a forma grave da doença. Foi para ventilação em torno de 5 anos de vida e posteriormente foi traqueostomizada e gastrostomizada.
Solicita **Nusinersen** (Spinraza®)

3. Quesitos formulados pelo Magistrado

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: **medicamento - Spinraza**
- 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



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

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\$ 329.587,52

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 412.448,41

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA.

Referência Outubro/2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: PCDT (Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas) de outubro/2019 nº 492 recomenda o uso da medicação para o **subtipo I**. Os subtipos II e III devem estar condicionados a inclusão em protocolo terapêutico.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia/Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa rara com herança genética autossômica recessiva, causada por uma deleção ou mutação homozigótica do gene 1 de sobrevivência do motoneurônio (SMN1). A AME tipo II tem manifestação por volta dos 6 a 18 meses de vida, mas pode se manifestar mais precocemente. Os pacientes não adquirem a habilidade de andar independentemente. Esses pacientes podem ter dificuldades para tossir e limpar secreções provenientes da traquéia, 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 anos (1).



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

Todos os pacientes necessitam de seguimento multiprofissional incluindo fisioterapia respiratória, cuidados ortopédicos, terapia ocupacional, nutrição. A classe dos oligonucleotídeos antissentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das novas alternativas terapêuticas e tem o RNAmensageiro como alvo principal. O nusinersena é indicado para uso intratecal por punção lombar. Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de por via intratecal a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento, a critério médico. Na fase de manutenção serão 12 mg de nusinersena administrados por via intratecal a cada quatro meses. A medicação foi aprovada pelo *Food Drug Administration* (FDA) em dezembro de 2016 e em 2017 a ANVISA aprovou a medicação para tratamento da condição.

Uma revisão sistemática recente da Cochrane analisou as terapêuticas farmacológicas disponíveis para a AME dos tipos II e III. Com moderada força de evidência não houve benefício clínico de melhora da força muscular com o uso de creatina, ácido valproico e carnitina, comparados a placebo. Nesta revisão, o uso de nusinersena demonstrou melhora da função motora em pacientes com AME tipo II (2).

Não há outras medicações oferecidas pelo SUS com potencial terapêutico semelhante.

Alguns novos ensaios clínicos demonstraram melhora da função motora com o uso da medicação nusinersena em pacientes com AME de início tardio. O ganho motor foi avaliado pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle (3,4,5). Um recente estudo de coorte demonstrou melhora da função motora com bom perfil de segurança na AME de início tardio (6). Outro estudo observacional prospectivo nesta população demonstrou melhora na performance do teste de caminhada de 6 minutos, fluxo expiratório, porém sem melhora nas outras medidas funcionais. (7)

Os pacientes com AME evoluem com alterações ortopédicas como escoliose, fusões, contratura articular, além de insuficiência respiratória. Estas alterações



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

clínicas podem tornar desafiadora a punção lombar para administração da medicação. Estudo recente avaliou a segurança e viabilidade da aplicação de nusinersena em pacientes adultos, parecendo ser seguro nos 93 pacientes avaliados (8).

A CONITEC, em agosto de 2019, considerou haver poucos estudos avaliando as outras formas de AME tipos 2, 3 e 4, não sendo possível concluir sobre o seu real benefício e incluiu em seu relatório a incorporação da medicação **apenas para a AME tipo 1** (9). O Ministério da Saúde, em matéria datada de 31 de outubro de 2019, avalia oferecer a medicação em modalidade de compartilhamento de risco para as AME tipo II e III. (10, 11, 12 links)

Uma nota das Sociedades Brasileiras de Neurologia Infantil e de Genética Médica sobre uso de Nusinersena no cenário brasileiro para pacientes com Atrofia Muscular Espinal 5q faz considerações acerca dos custos da medicação, necessidade de infraestrutura e treinamento para a administração da medicação e inequidade de acesso ao sistema de saúde. Este grupo sugere que algumas situações clínicas deveriam ter prioridade de acesso à medicação, conforme segue:

“Serão consideradas situações de prioridade de acesso à Nusinersena, o qual deverá ser imediato.

- AME5q em pacientes pré-sintomáticos (diagnóstico realizado por exame antes do aparecimento de sintomas, como nos casos de filhos de casais que já tiveram outros filhos com este diagnóstico ou em contexto de triagem neonatal):
 - Crianças com ≤3 cópias de SMN2
 - AME5q tipo I com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças abaixo de um ano independentemente de estar ou não em ventilação mecânica invasiva - Crianças entre 1 e 2 anos em ventilação não invasiva (VNI)
 - AME5q tipo II com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças com menos de 5 anos em VNI ou sem suporte ventilatório (baseado em estudos de história natural da doença)



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

- AME5q tipo III com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças, adolescentes e adultos com AME5q tipo III que apresentarem piora significativa de função motora* com risco de perda da capacidade de deambulação detectada em pelo menos duas avaliações com intervalo mínimo de 6 meses. * a piora da função motora deverá ser documentada por instrumento clínico validado como o tempo para realizar a manobra de Gowers, o teste de caminhada de 10 metros, etc.)

A prescrição de nusinersena para pacientes com AME5q tipo I, Tipo II e Tipo III não contemplados nos critérios de prioridade acima citados deverá ser individualizada, utilizando escalas motoras e de avaliação respiratória. De acordo com tais avaliações também poderão ser considerados prioritários para acesso imediato, especialmente com objetivo de manutenção de funções motoras essenciais para atividades de vida diária, bem como, manutenção de função ventilatória. Para os demais casos, com as informações disponíveis no momento, a decisão sobre o uso do medicamento poderia aguardar a publicação de diretrizes nacionais de utilização” (13).

5.3. Conclusão Justificada:

Pelos dados do prontuário e relatório médico enviado, a paciente tem 27 anos de idade, já com grave comprometimento motor, alimentando-se por gastrostomia e respirando por traqueostomia. Recebeu algumas doses da medicação em serviço privado, porém não ficou claro se faz parte do projeto do Ministério da Saúde de compartilhamento de risco. Os ganhos motores com o uso da medicação não foram caracterizados a partir de escalas validadas como as utilizadas nos ensaios clínicos e as sugeridas em nota técnica das Sociedades Brasileiras de Neurologia Infantil e de Genética Médica sobre uso de Nusinersena no cenário brasileiro, que demonstrem a sua eficácia para esta paciente. No momento, a CONITEC não incorporou o uso da medicação para este grupo de pacientes, e nesta paciente não vemos justificativa para não acatar as determinações da CONITEC.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

5.4. Referências bibliográficas:

1. Baioni, M. T., & Ambiel, C. R. (2010). Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *Jornal de Pediatria*, 86(4), 261-270.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, Xia S, Bennett CF, Bishop KM, Shefner JM, Green AM, Sun P, Bhan I, Gheuens S, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ISIS-396443-CS2/ISIS-396443-CS12 Study Groups. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2492-e2506.
6. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Weiler M, Ziegler A, Kuttler J, Koch JC, Schneider I, Wunderlich G, Schloss N, Lehmann HC, Cordts I, Deschauer M, Lingor P, Kamm C, Stolte B, Pietruck L, Totzeck A, Kizina K, Mönninghoff C, von Velsen O, Ose C, Reichmann H, Forsting M, Pechmann A, Kirschner J, Ludolph AC, Hermann A, Kleinschnitz C.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

- Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020 Apr;19(4):317-325.
7. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, Stahl K, Pechmann A, Lochmüller H, Kirschner J, Schoser B. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. J Neuromuscul Dis. 2019;6(4):453-465
8. Wurster CD, Winter B, Wollinsky K, Ludolph AC, Uzelac Z, Witzel S, Schocke M, Schneider R, Kocak T. Intrathecal administration of nusinersen in adolescent and adult SMA type 2 and 3 patients. J Neurol. 2019 Jan;266(1):183-194.
9. CONITEC PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÉUTICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPO 1. Ago 2019 Ministério da Saúde.
10. <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/jpg/2019/outubro/30/spinraza--II.jpg>
11. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/quem-tem-ame-agora-tem-spinraza>
12. <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2019/10/pacientes-com-atrofia-muscular-espinhal-ame-contam-agora-com-novo-medicamento-1>
13. Nota das Sociedades Brasileiras de Neurologia Infantil e de Genética Médica sobre uso de Nusinersena no cenário brasileiro para pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q. <https://sbni.org.br/nota-do-grupo-de-trabalho-ame-sbni-e-sbgm/>
14. CAETANO, Rosângela; HAUEGEN, Renata Curi and OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Cad. Saúde Pública [online]. 2019, vol.35, n.8 [cited 2020-10-17], e00099619. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001005010&lng=en&nrm=iso>.



PODER JUDICIÁRIO
TRIBUNAL DE JUSTIÇA DO ESTADO DE SÃO PAULO
Secretaria de Gestão de Pessoas – SGP
Diretoria de Assistência e Promoção à Saúde – SGP 4
Coordenadoria de Assistência à Saúde – SGP 4.2
Rua Bela Cintra, nº 151 – 10º Andar – Sala 182 - Consolação – São Paulo – Capital
CEP 01415-001
Fones: 3258-9084 / 3259-0142

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

Equipe NAT-Jus/SP