



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Eduardo Monção Nascimento

PROCESSO Nº.:01141761420188130231

SECRETARIA: 2ª Vara Criminal e Infância e Juventude

COMARCA: Ribeirão das Neves

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: S.A.T.

IDADE: 5 anos

PEDIDO DA AÇÃO: Medicamento Spinraza (princípio ativo Nusinersen)

DOENÇA(S) INFORMADA(S): G 12.0

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Tratamento da Doença de Amiotrofia Muscular Espinhal Tipo 1 Degenerativa dos Neurônios do Corno Anterior da Medula

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 5364

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2017.000642

II – PERGUNTAS DO JUÍZO: O medicamento Spinraza (princípio ativo Nusinersen) é indicado para o tratamento da doença de Amiotrofia Muscular Espinhal Tipo 1 Degenerativa dos Neurônios do Corno Anterior da Medula? Há outro medicamento paleativo para tratamento da referida doença? Se houver, o Estado fornece? Há outra forma de tratamento?

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme os relatórios médicos, trata-se de SAT, de 5 anos com diagnóstico de amiotrofia muscular espinhal tipo I,II, III desde 17/09/2013 Não há descrição de tratamentos anteriores; atualmente necessitando de traqueostomia e ventilação mecânica, além de gastrostomia para alimentação.

O termo Atrofia Muscular Espinhal (AME) refere a um grupo de



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

distúrbios genéticos neurológicos, todos caracterizados por degeneração de células do corno anterior da medula espinhal, com resultante atrofia e fraqueza muscular. Mais de 95% dos casos são secundários a uma doença autossômica recessiva resultante da deleção ou mutação homocigótica no gene 5q13 do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) que determina diminuição da proteína SNM e a morte de neurônios motores. A gravidade clínica da AME tem relação inversa com o número de cópias do gene SMN2. A história natural da AME é complexa e variável, indo de fraqueza extrema e paraplegia na infância à leve fraqueza proximal na idade adulta. Por esta razão, a doença é dividida em 4 subgrupos clínicos definidos segundo a melhor performance motora (máxima função motora adquirida sentado ou em pé) de acordo com a idade do início da doença durante o desenvolvimento. Modificações subsequentes dividiram a categoria do tipo 3 pela idade do início, adicionaram o tipo 4 para os casos com início em fase adulta, e incluíram um tipo 0 para os pacientes com início pré-natal e morte dentro das primeiras semanas de vida. Na AME tipo 0 acomete neonatos que apresentam fraqueza e hipotonia graves com histórico de diminuição dos movimentos fetais. Neste caso, a fraqueza é provavelmente de início pré-natal. No exame, os bebês com tipo 0 podem ter arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo atrial e contraturas articulares. A insuficiência respiratória é uma grande preocupação inicial. A expectativa de vida é reduzida, e a maioria dos neonatos não consegue sobreviver além dos seis meses de idade. O tipo I, também conhecido como doença de Werdnig Hoffman ocorre em lactentes que apresentam profunda fraqueza, e cognição normal. Caracteriza-se pela hipotonia, deficiência do controle da cabeça e ausência ou redução dos reflexos tendinosos antes dos seis meses de idade. Por definição, estes bebês nunca alcançam a capacidade de se sentar sem ajuda. A fraqueza facial se desenvolve, porém, geralmente não se manifesta no



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

início da doença. Evoluem com fraqueza dos músculos da na língua e faríngeos prejudicando a deglutição, gerando risco de aspiração e de desenvolvimento inadequado. Os lactentes com AME do tipo I geralmente apresentam insuficiência respiratória antes de dois anos de vida. Na AME tipo II as crianças apresentam cognição normal e são capazes de sentar-se sem assistência em algum momento durante o seu desenvolvimento, porém nunca são capazes de andar de forma independente. Esta forma intermediária tende a manifestar-se como fraqueza progressiva da perna proximal que é maior do que a fraqueza nos braços. Há hipotonia e arreflexia no exame. Muitas das comorbidades nesta população de pacientes estão relacionadas com as complicações ortopédicas do desenvolvimento ósseo e articular. Assim é comum a fraqueza muscular e escoliose progressiva, contraturas articulares e anquilose da mandíbula que podem se desenvolver. A combinação de escoliose e fraqueza muscular intercostal também pode resultar em doença pulmonar restritiva significativa. A AME tipo III, também conhecida como doença de Kugelberg Welander, ocorre em as crianças e adultos que têm cognição preservada e são capazes de caminhar sem ajuda em algum momento durante sua vida. Eles se apresentam com progressiva fraqueza proximal das pernas que é maior do que nos braços. A fraqueza da perna pode exigir a necessidade de uma cadeira de rodas em algum momento da vida. Ao contrário da AME do tipo II, estes indivíduos são poupados na maior parte das comorbidades da escoliose e têm pouca ou nenhuma fraqueza do músculo respiratório. A expectativa de vida não é alterada neste grupo. Na AME tipo IV, o prejuízo motor dos indivíduos é suave e não ocorrem problemas de deglutição ou respiratórios. Esses pacientes conseguem andar normalmente e possuem uma expectativa de vida normal. Eles representam <5% dos casos de AME e têm a forma mais suave da doença. Estes indivíduos são ambulatoriais e são semelhantes ao tipo III, no entanto o início



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

é na idade adulta, muitas vezes aos 30 anos ou mais, mas pode ser de início juvenil.

O tratamento da AME ainda não permite a cura da doença Os tratamentos farmacológicos e as terapias de suporte existentes não recuperam os motoneurônios ou as células musculares que já foram perdidas. Eles tem como objetivo retardar a progressão da doença e melhorar função motora residual, oferecendo uma melhor qualidade e expectativa de vida. A terapia de suporte envolve cuidados respiratórios que envolve suporte ventilatório e fisioterapia; cuidados nutricionais com tratamento do refluxo gastroesofágico, da constipação intestinal e suplementação calórica com nutrição enteral; cuidados ortopédicos com controle da postura, da dor e contraturas, além de adaptação que permitam a mobilidade.

O medicamento Spinraza®, produzido pela empresa Biogen, é o único tratamento indicado para AME em pacientes pediátricos e adultos nos EUA pela Food and Drug Administration FDA. Possui como substância ativa o Nusinersena, um oligonucleótido *antisense* (*antisense oligonucleotide* - ASO) que aumenta a proporção de inclusão do extensão 7 em transcrições do ácido ribonucleico mensageiro (ARNm) do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) pela ligação a um local de silenciamento de *splicing* intrónico (ISS-N1) que se encontra no intrão 7 do ácido ribonucleico pré-mensageiro (ARNpré-m) do SMN2. Assim permite, um **aumento temporário** na produção da proteína para sobrevivência dos neurônios motores proteína funcional de SMN de extensão total.

É uma droga nova, que se encontra ainda com dois estudos SHINE e CHERISH de fase III em andamento, segundo o NIH, com previsão de conclusão do SHINE em 2023. O estudo CHERISH tem o objetivo principal de avaliar a eficácia clínica de nusinersen administrada por via IT aos



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

participantes com AME de início tardio. O objetivo secundário é examinar a segurança e a tolerabilidade dos nusinersen. Este estudo foi **completado em março de 2017 com 15 meses de acompanhamento dos indivíduos de dois a sete anos**. O estudo SHINE está em andamento e encontra-se na fase de arrolamento dos pacientes. Tem por objetivo primário avaliar a segurança e a tolerabilidade à longo prazo de nusinersen administrado por via intratecal aos participantes com AME que participaram anteriormente em estudos de investigação de nusinersen. O objetivo secundário é examinar a eficácia à longo prazo de nusinersen. **O estudos atuais disponíveis demonstram que o medicamento não promove a cura do paciente, e não reverte as lesões existentes, mas é capaz de levar a estabilização da doença evitando sua progressão, o que é muito significativo. Tais estudos destacam que doentes com hipotonia profunda e insuficiência respiratória ao nascimento, nos quais Spinraza não foi estudado, poderão não ter um benefício clinicamente significativo devido à deficiência grave em proteína SMN (*Survival Motor Neuron – Sobrevivência do Neurônio Motor*). Ainda existem incertezas quanto a eficácia a longo prazo deste medicamento e os riscos do tratamento prolongado. Também ainda não existem protocolos para a locação e administração da droga, ou critérios claros de qual população de pacientes que realmente se beneficiarão com o tratamento, assim como estudos custo efetividade. Vale ressaltar que todos os estudos registrados são patrocinados pela fabricante Biogen. Estudos mais robustos são necessários para suportar o uso de nusinersena, principalmente com um período maior de acompanhamento, um número maior de pacientes, em outros subtipos da doença (AME dos tipos 0 a IV) para se comprovar o benefício clínico sugerido, principalmente em termos de sobrevida, e a indicação do medicamento para todos os subtipos da doença.**



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

Vale ressaltar que é uma das drogas mais caras do mundo e tem nos EUA o custo estimado do tratamento inicial em torno de US\$ 750 mil, seguida de manutenção anual em torno de US\$375 mil.

A decisão de tratar um paciente com nusinersena deve basear-se numa avaliação individualizada por um especialista dos benefícios esperados do tratamento para esse indivíduo, ponderados relativamente ao potencial risco do tratamento com esta **droga de aplicação intratecal**. A necessidade de continuar com a terapêutica deve ser revista regularmente e deve ser considerada numa base individual conforme a apresentação clínica do doente e a resposta à terapêutica.

No Brasil esta droga teve seu registro liberado pela ANVISA em agosto de 2017 e seu preço máximo de venda ao governo definido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de R\$ 239 mil, sendo o custo estimado de tratamento dos primeiros 2 anos de cada paciente em torno de R\$2,5 milhões. O Ministério da Saúde solicitou a avaliação da incorporação do medicamento no SUS pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) em maio de 2018, quando foi enviada pela Biogen o dossiê técnico para a incorporação da droga. O Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e **Excelência em Saúde CCATES concluiu em março de 2017 que os dados disponíveis do nusinersena são limitados e não permitem uma conclusão consistente em relação a utilização do medicamento no âmbito do SUS**. No SUS existem diversas alternativas para o tratamento de suporte neurológico, motor e respiratório da AME. De acordo com dados do SIGTAP, os procedimentos disponíveis são:

03.01.05.0015 acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva paciente/mês; 03.01.05.0066 instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar;



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

03.02.05.0027 atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras;
03.02.06.0014 atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neurocinéticofuncionais sem complicações sistêmicas; 03.02.06.0022 atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neurocinéticofuncionais com complicações sistêmicas; 03.02.06.0057 atendimento fisioterapêutico em paciente no pré/pós-operatório de neurocirurgia; 03.03.04.0190 tratamento de doença dos neurônios motores centrais com ou sem amiotrofias (tratamento clínico de complicação respiratória ou neurológica em pacientes com doença dos neurônios centrais); além de diversos tipos de órteses, cadeiras de rodas e medicamentos sintomáticos.

Conclusão:

- o **Paciente com AME doença neurológica degenerativa, progressiva com comprometimento do sistema respiratório necessitando de traqueostomia e ventilação mecânica, além de gastrostomia para alimentação.**
- o **O tratamento não ira reverter este quadro; pode levar a estabilização do quadro. Ainda não existe cura para a AME. Os tratamentos existentes tem como objetivos estabilizar a doença ou impedir sua progressão. Mesmo assim estes resultados podem ser questionáveis uma vez que os estudos são financiados pela empresa que produz o medicamento.**
- o Os estudos são recentes todos **patrocinados pela Biogen (que produz o medicamento)** sendo o CHERISCH terminado com 15 meses e o SHINE com previsão para término em 2023.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

- Os estudos apresentam limitações e incertezas quanto a duração do tratamento, os efeitos da droga a longo prazo e quanto a definição de critérios de eleição para indicação do tratamento e qual população realmente se beneficiará do uso da droga.
- **Esta droga é uma das drogas mais caras existentes no mundo e o seu tratamento inicial no EUA custa em torno de US\$ 750 mil, com custo anual de manutenção de US\$ 350 mil. No Brasil estima-se que o custo para tratar cada paciente chega a R\$ 2,5 milhões. Spinraza não preenche os critérios de custo/efetividade exigidos para incorporação no SUS.**
- **A recomendação da agência de saúde canadense CDEC esta é limitada a uma população subgrupo de pacientes com maior probabilidade de ter ou desenvolver tipo 1 e diagnosticada até sétimo mês de vida; e tratamento no primeiro ano de vida**
- **SUS não disponibiliza esta droga, mas disponibiliza drogas sintomáticas e diversas alternativas de suporte neurológico, motor e respiratório da AME.**
- **Não existem evidências suficientes para indicar o uso desta droga**

V – REFERÊNCIAS:

1) Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis /motor neuron disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Online Publication Date: January 2017. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011776.pub2/full>.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

2) Protocolo clínico e diretriz terapêutica da esclerose lateral aminotrófica. Ministério da Saúde Secretaria de Atenção a Saúde Portaria nº 1151 11 de novembro de de 2015. Disponível em:

<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/maio/20/Portaria-SAS-MS---1151--de-11-de-novembro-de-2015.pdf>

3) Advocacia Geral da União. Consultoria Geral da União Consultoria Jurídica Junto ao Ministério da Saúde CODEJUR Advogados da União. Parecer referencial J n. 00016/2017/CONJURMS/CGU/AGU -Spinraza-Nusinersen

4) Portaria nº 825, de 25 de Abril de 2016. Redefine a Atenção Domiciliar no âmbito do Sistema Único de Saúde(SUS) e atualiza as equipes habilitadas Disponível em:

http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0825_25_04_2016.html.

5) Finkel RS, Mercuri E, Darras T, 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, et al., for the ENDEAR Study Group* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **N Engl J Med** 2017; 377:1723-32. Disponível em:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702752>.

6) Ministério da Saúde comprará medicamento Spinraza para atender ações judiciais <http://portalms.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42215-ministerio-da-saude-comprara-medicamento-spinraza-pela-metade-do-preco>

7) European Medicines Agency. Information Management Division. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use Nusinersen. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170530137918/anx_137918_pt.pdf.



Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

.8) A Study for Participants With Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE). NHI U.S. National Library of Medicine. [ClinicalTrials.gov](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02475204). Disponível em: [file:///Volumes/NO%20NAME/CEMED/NT%20475%20Aminotrofia%20espinhal%20spiranza%20A%20Study%20for%20Participants%20With%20Spinal%20Muscular%20Atrophy%20\(SMA\)%20Who%20Previously%20Participated%20in%20Nusinersen%20\(ISIS%20396443\)%20Investigational%20Studies.%20-%20Full%20Text%20View%20-%20Clinical%20Trials.html](file:///Volumes/NO%20NAME/CEMED/NT%20475%20Aminotrofia%20espinhal%20spiranza%20A%20Study%20for%20Participants%20With%20Spinal%20Muscular%20Atrophy%20(SMA)%20Who%20Previously%20Participated%20in%20Nusinersen%20(ISIS%20396443)%20Investigational%20Studies.%20-%20Full%20Text%20View%20-%20Clinical%20Trials.html).

9) Nusinersen para o tratamento da atrofia muscular espinhal. Síntese de evidências 10/2017. CCATES Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Faculdade de Farmácia da UFMG. Belo Horizonte Março de 2017. Disponível em: [PUB_1496927424.pdf](#) .

VI – DATA:

11/07/2018

NATJUS - TJMG