NOTA TÉCNICA 2019

Tecnologia: nusinersena (Spinraza®)
Autor (a):
Processo n°:
Comarca/Subseção Judiciária:
Réu (s): União e Estado de Santa Catarina
Processo recebido em:
Nota técnica emitida em:

É importante ressaltar que esta Nota Técnica foi elaborada com base no caso concreto do (a) autor (a), considerando suas comorbidades, tratamentos prévios e medicamento pleiteado. A utilização desta Nota Técnica para casos semelhantes deve ser avaliada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO CONCRETO

A parte autora é do sexo feminino, possui sete meses de idade e segundo médica geneticista (Evento 1, COMP14, Páginas 2-4) tem o diagnóstico de atrofia muscular espinhal tipo 1 (CID10 G12.0), "*apresenta sinais de hipoventilação, com dificuldades de sucção. Apresentou uma bronquiolite com necessidade de internação na UTI (…). Não está em ventilação invasiva até o momento. Faz uso de BIPAP"* (tipo de respirador mecânico usado no suporte ventilatório por pressão e que são tipicamente empregados para a ventilação não invasiva) *"de 18 a 19 h por dia com baixas pressões. Encontra-se estável".* Além disso, aos autos consta exame (Evento 1, COMP13, Página 2) com resultado "*compatível com o estado afetado, uma vez que o paciente não apresenta qualquer cópia dos éxons 7 e 8 do gene SMN1. Foram detectadas três cópias para o pseudogene SMN2. O paciente também não apresenta qualquer cópia do gene NAIP. A deleção do NAIP pode indicar uma forma mais grave de atrofia muscular espinhal tipo 1 (SMA)".* Aos autos foi anexada a receita médica (Evento 1, COMP14, Página 1) com a prescrição do medicamento "*nusinersena (Spinraza®) 12 mg/5 mL, 4 frascos para a dose de carga dos primeiros 2 meses (dias 0, 14, 28 e 63). Após, manter um frasco a cada 4 meses)*".

PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA

P - população/problema	Atrofia muscular espinhal tipo 1
I - intervenção	Nusinersena
C - controle	Placebo
O - desfechos (*outcomes*)	Melhora dos sintomas respiratórios e motores

DESCRIÇÃO DA DOENÇA

CID10 G12.0 – Atrofia muscular espinhal infantil tipo I [Werdnig-Hoffman]

As Atrofias Musculares Espinhais (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas causadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, manifestando-se clinicamente em fraqueza muscular progressiva. Outras partes do sistema nervoso periférico, como a junção neuromuscular e, possivelmente, o músculo, também podem ser afetadas por ruptura na maturação e desenvolvimento, o que é provavelmente secundário à deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês *Survival Motor Neuron*). A AME do tipo I, também chamada de doença de Werdnig-Hoffman, é causada por mutações no gene SMN1 (5q11.2) e é transmitida de forma autossômica recessiva. A AME do tipo 1, além de ser a mais grave, é a forma mais comum de AME[1].

HISTÓRICO DE SOLICITAÇÕES DO (A) AUTOR (A)

Possui investida no SUS via CEAF*?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:
Possui investida judicial?	**Não (X)** **Sim ( )**	Se sim, qual:

*Componente Especializado de Assistência Farmacêutica.

DESCRIÇÃO E CONSIDERAÇÕES DA TECNOLOGIA SOLICITADA

DCB: nusinersena	**Forma farmacêutica:** solução injetável
Classe terapêutica: outros medicamentos para transtornos do sistema músculo-esquelético	**Posologia:** 4 frascos para a dose de carga dos primeiros 2 meses (dias 0, 14, 28 e 63). Após, manter um frasco a cada 4 meses.
Tempo de tratamento: indeterminado	**Concentração:** 12 mg/5 mL
Indicação em bula: indicado para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q (AME)[2].	
Registros: (X) ANVISA[3] (X) FDA[4] (X) EMA[5] (X) CANADÁ[6] (X) REINO UNIDO[7] (X) AUSTRÁLIA[8]	
Uso *off-label*? ( ) SIM (X) NÃO	

Cuidados no armazenamento: ( ) Não (X) Sim, qual? Conservar em temperatura entre 2 a 8 ºC. Não congelar. Manter dentro da embalagem original. Proteger da luz[2].				
Receituário de controle especial: (X) Não ( ) Sim, qual?				
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO INICIAL				
PF (ICMS 17%)	**PMC* (ICMS 17%)**	**PMVG* (ICMS 17%)**	**Custo médio mensal (PMVG)**	**Custo médio total (PMVG)**
R$ 367.022,45	R$ -	R$ 293.030,72	R$ 586.061,44	R$ 1.172.122,88
CUSTO ESTIMADO DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO				
PF (ICMS 17%)	**PMC* (ICMS 17%)**	**PMVG* (ICMS 17%)**	**Custo médio mensal (PMVG)**	**Custo médio anual (PMVG)**
R$ 367.022,45	R$ -	R$ 293.030,72	R$ 73.257,68	R$ 879.092,16
PF: Preço Fabricante. **PMC:** Preço Máximo ao Consumidor. **PMVG:** Preço Máximo de Venda ao Governo * Tabela CMED atualizada em 11/12/2018				

Fonte: Bula profissional do medicamento[2] e receituário médico anexado aos autos (Evento 1, COMP14, Página 1).

DISPONIBILIDADE DA TECNOLOGIA NO SUS E/OU AVALIAÇÃO PELA CONITEC

Em agosto de 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) emitiu um relatório com a **recomendação preliminar <u>desfavorável</u> à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I**. Segundo o referido relatório, considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e os resultados obtidos com o tratamento, observados no ensaio clínico pivotal, não demonstram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença. A análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos na ordem de R$ 1 bilhão, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS[9]. Esta temática esteve em consulta pública até 17/09/2018 (Consulta Pública nº 45)[10] e, até o momento da elaboração desta Nota Técnica, o relatório final ainda não havia sido publicado.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Em 2017, Finkel e colaboradores realizaram um estudo de fase III, multicêntrico (31 centros), duplo-cego, controlado por placebo e randomizado (2:1) com 121 crianças com AME tipo 1. Nas crianças do grupo nusinersena (n=80) as doses foram administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e doses de manutenção nos dias 183 e 302. No grupo controle (n=41), os procedimentos foram realizados nos mesmos dias. A eficácia foi avaliada nos dias 64,

183, 302 e 394 (± 7 dias para cada visita). Visitas de monitoramento de segurança ocorreram nos dias 16, 30, 65, 184 e 303. O acompanhamento após o procedimento consistiu em avaliações semanais por telefone e uma visita ao centro de estudos no dia 394 (± 7 dias). Na análise final, 51% dos bebês do grupo nusinersena e nenhum dos bebês do grupo controle tiveram uma resposta à escala motor-milestone HINE-2 (do inglês *Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2*). No entanto, os autores não analisaram a diferença estatística dos grupos sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina. Nessa análise, 22% dos pacientes do grupo nusinersena alcançaram o controle da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% puderam sentar-se sozinhos e 1% conseguiu ficar em pé, enquanto no grupo controle nenhum participante atingiu esses marcos. Os autores relataram também que a sobrevida livre de evento foi estatisticamente maior no grupo que recebeu nusinersena, comparado ao controle (61% *versus* 32%). Para as crianças com duração da doença superior a 13,1 semanas, a diferença entre nusinersena e controle não foi estatisticamente significante para o risco de morte ou ventilação mecânica permanente. Mais crianças do grupo nusinersena apresentaram resposta à escala CHOP INTEND (do inglês *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*), quando comparado ao grupo controle (71% *versus* 3%). No que diz respeito à ventilação mecânica permanente, 23% das crianças que receberam nusinersena e 32% do grupo controle necessitaram de tal suporte, sendo que não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos[11]. Os autores declararam conflito com a indústria farmacêutica.

Aragon-Gawinska e colaboradores (2018) publicaram os resultados de um estudo prospectivo de coorte, o qual teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia clínica do medicamento nusinersena em pacientes com AME tipo 1 acima de sete meses de idade. Para tanto, 33 crianças entre 8,3 e 113,1 meses de vida foram acompanhadas por seis meses. No sexto mês todos os pacientes tratados estavam vivos e continuaram o tratamento. A necessidade de suporte ventilatório aumentou significativamente ao longo do tempo, sendo que oito pacientes pioraram o estado respiratório no sexto mês comparado a início do estudo. Não houve mudança significativa no suporte nutricional. O progresso médio no escore modificado HINE-2 foi de 1,5 ponto no sexto mês. Cinco pacientes (16,6%, 5 de 30) adquiriram uma posição sentada estável (> 30 segundos), sem apoio. O progresso médio na escala do teste CHOP INTEND foi de quatro pontos no sexto mês. Embora os pacientes que marcaram ≥2 pontos no HINE-2 modificado no início do estudo apresentassem uma melhora duas vezes maior do que os pacientes com pontuação <2, a

diferença não alcançou significância estatística. Dezessete hospitalizações sobre nove pacientes foram registradas. Treze foram devidos a eventos respiratórios e três resultaram em insuficiência respiratória. Os demais foram causados por febre, vômitos, gastroenterites e inserção de alimentos. Nenhum outro evento importante ou anormalidades laboratoriais foram relatados[12]. Os autores declararam conflito com a indústria farmacêutica.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

A medicina se propõe a promover a saúde e preservar a vida dos pacientes, tendo como objetivo dos tratamentos instituídos a restituição da saúde e do bem-estar, aliviando a dor e qualquer tipo de sofrimento.

De acordo com o diagnóstico, a conduta pode ser: tratamento curativo (restituição da saúde e do bem-estar completos do paciente) e/ou tratamento paliativo (não há cura nem restituição completa da saúde, mas há uma incansável busca pelo bem-estar pleno). Diante da progressão das tecnologias médicas disponíveis, é sempre importante a avaliação de forma bastante técnica e humanizada do custo x benefício das tecnologias implantadas. Os cuidados paliativos nada mais são do que ações que visam conferir ao paciente e seus cuidadores, principalmente àqueles com maior vulnerabilidade, as condições necessárias para estabelecer a isonomia inerente à pessoa. Por outro lado, garantem também que o paciente, embora tenha optado pela recusa de tratamento obsessivo e fútil, não se sinta abandonado e tenha à disposição recursos que irão conduzi-lo com a dignidade que reveste o ser humano.

A tecnologia em questão não aumenta a sobrevida dos pacientes, não é conhecido seu desfecho a longo prazo e, o mais relevante, não demonstrou, até o presente momento, uma melhora significativa na qualidade de vida das pessoas. Aumentar de forma leviana a expectativa de um paciente e seus familiares enlutados e em grande sofrimento, diante de uma doença incurável e tão cruel, é, no mínimo, um desserviço e uma conduta a ser revista pelos profissionais envolvidos.

Tecnologias que não trazem/devolvem qualidade de vida aos pacientes, mas prolongam suas vidas às custas de aparelhos, internações e muito sofrimento, devem ser descontinuadas e darem espaço a terapias de controle de sintomas e bem-estar, acolhimento de sofrimento e aceitação da morte como a evolução natural das doenças. A doença em questão paralisa progressivamente os músculos, “prendendo o paciente dentro do seu próprio corpo” e vai paralisando a respiração. Este é o momento em que se pode

oferecer a estes pacientes e seus familiares a aceitação do processo de morte, oferecendo conforto e controle impecável de sintomas, tratando intensivamente os sofrimentos físico, psicológico e espiritual, permitindo uma morte mais digna. No entanto, na contramão do conforto, se oferecem terapias prolongadoras do sofrimento, submetendo estes pacientes à ventilação artificial irreversível, internação em unidades de terapia intensiva, longe de suas famílias e das pessoas que amam, tratamentos de infecções recorrentes e, ao final, a morte, que não é evitável com as tecnologias disponíveis até o presente momento.

Por fim, cabe reiterar que a tecnologia solicitada não apresentou, até o momento, aumento de sobrevida dos pacientes e nem a reversão das paralisias limitadoras da vida. É cercada de muita expectativa e promessas midiáticas que geram mais angústia e decepções aos envolvidos. É justo com estes pacientes a instituição de tratamentos que acrescentam dores físicas e psicológicas? É papel do Estado, custear tal tecnologia prolongadora? Ou é papel do Estado garantir a estrutura para uma vida digna e uma morte sob os princípios da ortotanásia?

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em consonância ao relatório emitido pela CONITEC, em agosto de 2018, o qual apresentou recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do nusinersena (Spinraza®) para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I, as evidências clínicas disponíveis são frágeis e os resultados apresentados não demonstraram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença e que não utilizaram este medicamento.

Além disso, caso a parte autora seja contemplada com o medicamento pleiteado, o Núcleo sugere que o mesmo seja disponibilizado pela União, por se tratar de um tratamento de alto custo (cerca de 2 milhões de reais ao ano) e, principalmente, por ser o Ente Federal o responsável pela instituição da Política de Saúde no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Wadman RI et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD006281.pub4.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Bulário eletrônico. Bula do profissional do medicamento Spinraza®. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11897682018&pIdAnexo=10902530. Acesso em: 28/12/2018.
3. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Consulta de produtos. Registro do medicamento Spinraza®. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=spinraza. Acesso em: 28/12/2018.
4. Estados Unidos. FDA Approved Drug Products. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf. Acesso em: 28/12/2018.

5. União Europeia. European Medicine Agency. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_en.pdf. Acesso em: 28/12/2018.
6. Canadá. The Drug and Health Product Register. Disponível em: https://hpr-rps.hres.ca/details.php?drugproductid=2289&query=SPINRAZA. Acesso em: 28/12/2018.
7. Reino Unido. Eletronic Medicines Compendium. Disponível em: https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2715.pdf. Acesso em: 28/12/2018.
8. Austrália. Therapeutic Goods Administration. Disponível em: https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2017-PI-02575-1&d=201812281016933. Acesso em: 28/12/2018.
9. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Relatório de Recomendação. Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. 2018. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatrio_nusinersena_5q_tipo_I_2018_CP.pdf. Acesso em: 28/12/2018.
10. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Consultas Públicas 2018 – Encerradas. Consulta Pública nº 45. Disponível em: http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas. Acesso em: 28/12/2018.
11. Finkel RS et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. The New England Journal of Medicine, v. 377, n. 18, 2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
12. Aragon-Gawinska K et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months. Neurology, 2018. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006281.

Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário – *NAT-Jus/SC*
Portaria nº 643, de 12/07/2017
Convênio JF/SES/SC nº 04/2017