



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 169

Solicitante: Juíza Joriza Magalhães Pinheiro da 9^a. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0152385-58.2018.8.06.0001

Data: quinta-feira, 1 de novembro de 2018.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	03
4) Considerações sobre o caso específico -----	07
5) Sobre o registro pela a ANVISA -----	08
6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC -----	08
7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	09
8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	09
9) Custo do tratamento -----	09
10) Conclusões -----	09
11) Referências -----	11

NOTA TÉCNICA

1) Tema: o uso do Spinraza (nusinersen) em um caso específico de atrofia medular espinhal.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença caracterizada pela degeneração das células do corno anterior na medula espinhal e núcleos motores no tronco cerebral inferior, o que resulta em atrofia e consequente fraqueza muscular progressiva. Sua incidência varia de 4 a 10 por 100.000 nascidos vivos, e a frequência de portadores de mutações do gene tipo SMN1, causadoras de doenças, varia de 1/90 a 1/47.

A AME só se manifesta clinicamente quando a pessoa tem duas cópias mutantes do gene SMN1, que deixa de produzir uma proteína vital para o corpo. O gene SMN2 passa a ser, então, o único a produzi-la, mas de forma insuficiente. A proteína em questão é a responsável por manter vivo o neurônio motor da medula.

A gravidade da doença varia de acordo com a quantidade de proteína que a pessoa consegue produzir. Por este motivo, a AME é atualmente classificada nos subtipos de 1 a 4, dependendo da idade de início, de sua gravidade e do seu curso clínico:

AME tipo 1 (subtipos a, b e c) – manifesta-se antes dos seis meses de vida. Corresponde à forma mais grave da doença. As crianças apresentam hipotonia severa e precoce, sendo incapazes de sentar sem apoio. A expectativa de vida é em média de 24 meses.

AME tipo 2 – manifesta-se entre os 6 meses e os 18 meses de vida. É uma forma de gravidade intermediária. Em geral os pacientes são capazes de sentar, mas não de andar. A expectativa de vida pode se estender até os 18 anos.

AME tipo 3 (subtipos a e b) – manifesta-se a partir dos 18 meses de vida. Os pacientes são capazes de andar até a vida adulta mas perdem essa habilidade de forma gradativa com o processo do envelhecimento.

AME tipo 4 – manifesta-se na segunda ou terceira década de vida. É a manifestação mais branda e gradativa da doença, com perda mais tardia da função motora.

Embora não especificado pela médica assistente, o caso do paciente em questão deve se enquadrar no tipo 2 de AME (menos provavelmente no tipo 3), uma vez que os sintomas do paciente se apresentaram por volta de 1 ano de idade.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas.

O Spinraza (nusinersen) é um medicamento que leva o gene SMN-2 a produzir uma proteína que normalmente é produzida apenas pelo gene SMN-1, substituindo-o. Assim, este medicamento é usado para tratar os casos de atrofia muscular espinhal, que se desenvolve devido à falta ou defeito do gene SMN-1 no organismo.

As evidências científicas atuais apontam para uma resposta parcial - em alguns casos relevante e em outros mais limitada - do medicamento em pacientes selecionados, podendo em alguns deles, inclusive, promover melhora do seu prognóstico e da qualidade de vida.

Ainda que realmente benéfico em casos selecionados – sendo, de fato, a única terapia disponível pela ciência médica no sentido de modificar a evolução natural da AME na atualidade - os critérios para o fornecimento do nusinersen para o tratamento da AME tem sido discutidos pelos diversos sistemas de saúde pública e privada ao redor do mundo em decorrência do seu elevado impacto financeiro e questionável relação de custo-efetividade.

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do CADTH recomenda o reembolso do medicamento nusinersen para tratamento da AME, desde que alguns critérios sejam seguidos, tais como, comprovação genética, duração da doença de menos de 26 semanas com início dos sinais e sintomas clínicos compatíveis com AME após a primeira semana do nascimento, ou antes dos sete meses de idade. Além disso, o paciente não pode estar em uso de ventilação invasiva permanente. Ademais, o tratamento deve ser descontinuado se, antes da quinta dose ou de todas as doses subsequentes, não houver demonstração de manutenção ou de melhora da função do marco motor ou se

for necessária ventilação invasiva permanente. Ressalte-se também que o paciente deve estar sob cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da AME, sendo este profissional o responsável pela coleta de dados de evidências de mundo real do uso do nusinersen para tratamento do AME. As condições impostas para o fornecimento do nusinersen também incluíam a redução substancial no preço do medicamento. No Canadá o fornecimento dos medicamentos é de responsabilidade das províncias, que podem ou não acatar as recomendações do CADTH e podem ou não realizar acordo de confidencialidade de preços.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, ainda está avaliando o medicamento nusinersen. A data de publicação prevista seria para novembro de 2018 (NICE, 2018). O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendou o uso de nusinersen restrito a pacientes com AME tipo I, mediante um acordo de confidencialidade de preços que tornou a relação de custo-efetividade satisfatória para o *National Health System* (NHS) da Escócia (SMC, 2018). Ressalte-se que os pacientes do Reino Unido e Irlanda têm acesso ao medicamento por meio de um programa no qual foram estabelecidos critérios de inclusão, exclusão e de interrupção de tratamento bem definidos. Os resultados do programa serão utilizados para a avaliação pelo NICE. Nesse programa a administração e o fornecimento do nusinersen seriam financiados pelo NHS (NHS, 2018).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália recomendou a listagem do nusinersen na seção 100 (programa de medicamentos de alta especialidade) para tratamento de pacientes com AME dos tipos I, II e III, com 18 anos ou menos ao início do tratamento, que tenham apresentado sinais e sintomas de AME antes dos 3 anos de idade, que são considerados os mais necessitados de terapia devido à gravidade de sua condição. Anteriormente, em novembro de 2017, o PBAC já avaliara a tecnologia, no entanto, considerou que as análises econômicas apresentadas nessa nova submissão, em 2018, eram mais informativas sobre o custo-efetividade do tratamento com o nusinersen para AME. Apesar disso, anunciou que, embora a redução de preço proposta pelo demandante fosse substancial, não foram suficientes para abordar as incertezas quanto à extensão e durabilidade do tratamento. Assim, o PBAC informou que maiores negociações

com o fabricante seriam necessárias para que uma listagem de custo efetividade fosse realizada para tal (PBAC, 2018). Ressalta-se que os pacientes da Austrália têm acesso ao medicamento por meio de um programa de acesso estabelecido.

Aqui no Brasil, a CONITEC avaliou (ainda de forma preliminar) o uso do nusinersen (Spinraza) apenas para os casos de AME tipo 1 (tipos b e c). Após analisar 2 ensaios clínicos randomizados e 3 estudos de coorte sem braço de comparação, e levando em consideração os aspectos econômicos/orçamentários e impacto financeiro, a CONITEC, em sua 69ª. reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação ao SUS do nusinersen (Spinraza) **para o tratamento de crianças com AME tipo I**. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas seriam frágeis e os resultados obtidos com o tratamento, observados no ensaio clínico pivotal, não demonstrariam aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença. A análise de custo-efetividade teria demonstrado que o medicamento não teria apresentado resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que estimou gastos na ordem de R\$ 1 bilhão, evidenciou que a incorporação do medicamento poderia comprometer a própria sustentabilidade do SUS.

Apesar desta avaliação da CONITEC, a Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil estabeleceu **“situações de prioridade”** de acesso imediato ao nusinersen. Tais situações refletiriam grupos de pacientes com potencial de benefício maior e para os quais o acesso ao nusinersen deveria ser garantido. Segundo a Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil são consideradas situações de prioridade de acesso ao nusinersen, o qual deveria ser imediato:

I) Casos de 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

II) Casos de 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)

III) Casos de 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)

IV) Casos de 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 deve ser documentada por instrumentos clínicos validados tais como o tempo para realizar a manobra de Gowers, o teste de caminhada de 10 metros etc.

Ainda segundo a Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil, a prescrição de nusinersen para pacientes com AME5q tipo I, Tipo II e Tipo III não contemplados nos critérios de prioridade acima citados deveria ser individualizada, utilizando escalas motoras e de avaliação respiratória. De acordo com tais avaliações outros pacientes também poderiam ser considerados prioritários para acesso imediato, especialmente com objetivo de manutenção de funções motoras essenciais para atividades de vida diária, bem como, para a 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.

4) Considerações sobre o caso específico

Não está claro, pelas informações constantes no processo, o tipo de AME que acomete o paciente em questão. Esta seria uma informação relevante. Provavelmente deve se enquadrar no tipo 2 de AME, uma vez que os sintomas do paciente teriam se manifestado por volta de 1 ano de idade (um relato do advogado do paciente, mas não de sua médica). Como a CONITEC avaliou esta tecnologia apenas para paciente com AME do tipo 1, não é possível estabelecer uma visão oficial da CONITEC específica para o caso em questão.

Assim sendo, e levando em consideração que 1) o medicamento já fora aprovado pela ANVISA para o tratamento da AME, 2) as recomendações dos principais Sistemas de Saúde Pública dos demais países, 3) as recomendações da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil e 4) as evidências científicas atuais, acreditamos que se faria necessária uma análise do caso em questão por uma junta médica especializada antes de se aventar a possibilidade de concessão (se a opção pela concessão for o entendimento jurídico) do medicamento para uso clínico.

O paciente deve ser avaliado por escala de função motora antes do início do tratamento, devendo esta avaliação ser repetida semestralmente. O especialista definiria, inclusive, se o paciente preenche ou não os critérios para a realização da terapia. Ao final de 1 ano, seria o tempo indicado para avaliar a resposta e manutenção ou suspensão do tratamento.

As escalas sugeridas para seguimento são: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND), Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSSE) e Revised Upper Limb Motor Performance (RULM).

Tais avaliações devem ser realizadas em centros de referência ou por pessoas previamente treinadas em centros de referência.

A função ventilatória deve ser avaliada detalhadamente:

- Tempo de VNI
- Oximetria noturna ou polissonografia, em crianças menores de 5 anos
- Capacidade vital e pico de fluxo de tosse (em crianças maiores que colaborem, geralmente após 6 anos)

A avaliação da função ventilatória deverá ser feita durante o tratamento e ao final de 1 ano para avaliar a resposta e manutenção do tratamento. A frequência desta avaliação poderá ser individualizada de acordo com os achados, dado o grande impacto das questões respiratórias na evolução da doença.

O acompanhamento dos aspectos nutricionais e ortopédicos também deve ser realizado, seguindo diretrizes internacionais.

5) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. Este fármaco já foi registrado pela ANVISA para uso no Brasil.

6) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

O plenário da CONITEC em seu relatório de recomendação PRELIMINAR – mas não definitiva desta tecnologia - recomendou inicialmente pela não incorporação ao SUS do nusinersen para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME) TIPO I 5q, o que provavelmente não se enquadra no subtipo de AME do paciente em questão. **NÃO FOI PUBLICADO AINDA O RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO DEFINITIVA DA CONITEC SOBRE ESTE TEMA.** **Ademais, o tipo de AME do caso em questão muito provavelmente não deve ser o tipo 1.**

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público.

Não existe um protocolo clínico e/ou diretriz terapêutica do Ministério da Saúde para o tratamento da Atrofia Medular Espinhal.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza apenas terapia de suporte para o caso em questão. Não existem alternativas outras ao nusinersen que modifiquem o curso da doença disponíveis no SUS ou mesmo em parte alguma no mundo, uma vez que a única terapia disponibilizada pela ciência médica com potencial – mas sem qualquer certeza de benefício real para este caso específico - de modificar o curso da doença seria esta.

9) Custo do tratamento

O custo anual da terapia, conforme especificado no processo, seria da ordem de R\$ 1.250.000,00 (um milhão duzentos e cinquenta mil reais) por ano.

10) Conclusões

- A atrofia medular espinhal é uma doença rara, progressiva, incapacitante e de prognóstico sombrio.

- Até 2016, não havia qualquer tratamento específico para a atrofia medular espinhal. O tratamento era exclusivamente de suporte.

- Em dezembro de 2016, o FDA liberou para uso terapêutico em determinados casos de atrofia medular espinhal o nusinersen. A droga manifestou benefício evidente em alguns pacientes. Em outros, não.

- O medicamento foi liberado para o tratamento da AME no Brasil pela ANVISA no dia 25/08/2017.

- A Conitec, em relatório preliminar, não recomendou a incorporação desta tecnologia pelo SUS para os casos de AME tipo 1.

- Embora não especificado no relatório da médica assistente do paciente em questão, provavelmente seu tipo de AME não é do tipo 1, mas do tipo 2 ou menos provavelmente o 3. Para esses tipos de AME não existe qualquer avaliação de incorporação da nova tecnologia pela CONITEC.

- Em virtude dos custos extremamente elevados do tratamento com o nusinersen, Sistemas de Saúde Pública em países como Canadá, Reino Unido e Austrália provêm o acesso a essa medicação a casos restritos – grupos com maior probabilidade de sucesso terapêutico - desde que monitorados por especialistas, os quais avaliam periodicamente se o tratamento está propiciando benefício e se a sua manutenção é ou não adequada.

- Estes países em geral negociam com o fornecedor uma tabela de preços diferenciada, com o objetivo de reduzir o impacto financeiro da terapia a ser fornecida.

- A Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil estabeleceu situações de prioridade para o tratamento com o nusinersen. Não está claro, pelos autos do processo, se o caso específico se enquadra ou não nestas situações de prioridade.

- Sugerimos a este juízo que em cogitando a possibilidade de concessão do medicamento (se a opção pela concessão for o entendimento jurídico), submeta antes o paciente a perícia médica e avaliação por especialista, com o intuito de verificar se o paciente do caso específico se encontra nas “situações de prioridade” definidas pela Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil e também de verificar se sua resposta terapêutica à medicação suporta a necessidade de manutenção da terapia.

- O especialista definiria, inclusive, se o paciente preenche os critérios (ou não) para a realização da terapia.

- No caso de efetivação da terapia, o paciente deveria ser avaliado por escala de função motora antes do seu início, devendo esta avaliação ser repetida ao menos semestralmente. Ao final de 1 ano, seria o tempo indicado para avaliar a resposta e manutenção ou suspensão do tratamento.

- O custo anual da terapia, conforme especificado no processo, seria da ordem de R\$ 1.250.000,00 (um milhão duzentos e cinquenta mil reais) por ano.

11) Referências

- Up to Date (www.uptodate.com) : Spinal muscular atrophy.
- Relatório de Recomendação da CONITEC: Nusinersena para o tratamento dos casos de atrofia medular espinhal 5q tipo 1.
- PRASAD V. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Are We Paying Too Much for Too Little? *JAMA Pediatrics*. 2018;172(2):123-125. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4360
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281> Acesso em 26 de março de 2018.
- NATIONAL HEALTH SYSTEM (NHS) ENGLAND. Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP). 9 Março 2018. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-statement-nusinersen-for-genetically-confirmed-spinal-muscular-atrophy-sma-type-1-for-eligible-patients-under-the-expanded-access-programme-eap/>
- FINKEL R.S.; MERCURI E.; DARRAS B.T., *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.
- 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.