



## NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO DO JUDICIÁRIO – NAT JUS GOIÁS

### PARECER TÉCNICO

# Spinraza<sup>®</sup> (nusinersen)

**Assunto: indicação do medicamento Spinraza<sup>®</sup> para o tratamento da amiotrofia muscular espinhal.**

#### 1. Considerações Iniciais

Trata-se de pedido de esclarecimento a respeito do uso do medicamento Spinraza<sup>®</sup> para o tratamento da doença amiotrofia espinhal progressiva.

#### 2. Da Doença

A atrofia muscular espinhal (SMA) é uma condição neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É causada por uma exclusão homozigótica do gene do neurônio motor de sobrevivência (SMN1). Essa alteração genética resulta na redução dos níveis de proteína do neurônio motor de sobrevivência (SMN), levando à degeneração dos neurônios motores da medula espinhal, resultando em fraqueza e paralisia muscular simétrica progressiva proximal. A SMA é diagnosticada através de testes genéticos. Um teste inicial avalia a deleção homozigótica de 5q no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1), que identifica 95% dos casos. Se negativo, o sequenciamento do gene SMN1 é realizado como uma segunda etapa.<sup>1</sup>

Eles são classificados como tipo I (doença de Werdnig-Hoffman), tipo II (doença de Dubowitz), tipo III (doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma adulta). O tipo I é fatal na

---

<sup>1</sup> SILVINATO, Antonio; BERNARDO, Wanderley M. Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 64, n. 6, p.484-491, jun. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.64.06.484>



infância, o tipo II tem um início tardio na infância e está associado à sobrevivência até a segunda ou terceira década. O tipo III começa na infância, é lentamente progressivo e compreende cerca de 10% a 20% de todos os pacientes com SMA7. A AME tipo IV é o fenótipo adulto da AME, caracterizado por leve fraqueza muscular, geralmente iniciando na segunda ou terceira década de vida. Os bebês com início dos sintomas durante o pré-natal ou na primeira semana de vida são classificados com AMS tipo 0, fenótipo muito raro (<1%) . SMA Tipo III: (também chamada de SMA juvenil ou doença de Kugelberg-Welander), aparece após 18 meses, mas a idade de início varia muito. O início da doença antes dos 3 anos de idade é classificado como AME tipo IIIa, enquanto, após essa idade, é classificado como AME tipo IIIb. O que diferencia ambos é a capacidade de caminhar, com indivíduos com tipo IIIa sendo capazes de caminhar até os 20 anos de idade, enquanto pacientes com tipo IIIb da mesma idade nunca perdem essa capacidade. Dificuldades na deglutição, tosse ou hipoventilação noturna são menos frequentes do que nos pacientes do tipo II, mas podem ocorrer. Ao longo dos anos, esses indivíduos podem desenvolver escoliose. A expectativa de vida desses pacientes é indefinida<sup>1</sup>.

### 3. Do Tratamento

Em 23/12/2016 a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do Spinraza<sup>®</sup> para o tratamento da atrofia espinhal progressiva e também foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 28/08/2017.

Além dos Estados Unidos da América e Brasil, o Spinraza<sup>®</sup> também possui registro para o tratamento da atrofia espinhal progressiva na União Europeia, Japão e Canadá.

O Spinraza<sup>®</sup> é atualmente classificado como medicamento órfão, ou seja, o único com aprovação pelas agências reguladoras para o tratamento da atrofia espinhal progressiva.

As terapias existentes antes deste medicamento são classificadas como terapia de suporte, que são utilizadas para se evitar a piora do quadro clínico do paciente.

### 4. Dos estudos de eficácia



A avaliação da eficácia do medicamento Spinraza<sup>®</sup> foi feita por meio de três estudos: ENDEAR, CHERISH E NURTUNE.

ENDEAR foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com simulação, conduzido em 121 lactentes sintomáticos com  $\leq 7$  meses de idade, diagnosticados com SMA (aparecimento dos sintomas antes dos 6 meses de idade). Foi concebido para avaliar o efeito de Spinraza<sup>®</sup> na função motora e na sobrevida. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para receberem Spinraza<sup>®</sup> (de acordo com o regime posológico aprovado) ou o controle com simulação, com uma duração de tratamento que variou entre 6 a 442 dias.

CHERISH é um estudo de fase 3, aleatorizado, duplo-cego, controlado com procedimento simulado, conduzido em 126 doentes sintomáticos com SMA de início tardio (aparecimento dos sintomas após 6 meses de idade). Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 para Spinraza<sup>®</sup> (doseado com três doses de carga e doses de manutenção a cada seis meses) ou para o controle com simulação, com uma duração de tratamento que variou entre 170 a 470 dias.

NURTUNE é um estudo sem ocultação em lactentes pré-sintomáticos geneticamente diagnosticados com SMA, que foram recrutados às seis semanas de idade ou menos. Considerou-se que os doentes neste estudo tinham uma maior probabilidade de desenvolver SMA de Tipo I e II. A idade mediana quanto a primeira dose era de 19 dias.

Os estudos apresentados podem ser considerados de curto prazo. Os critérios de inclusão para participar da EAP foram a presença da análise genética com 5qSMA e início dos sintomas clínicos antes dos seis meses de idade<sup>2</sup>.

## 5. Do Custo do Medicamento

---

2 Evolution of Children with SMA type 1 under treatment with nusinersen within the Expanded Access Program in **Germany Journal of Neuromuscular Diseases** 5 2018: 135-143)



A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED da ANVISA, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. Tal fato tem como propósito a diferenciação dos preços praticados entre os segmentos público e privado. Por exemplo, o medicamento nifedipino 10 mg, embalagem contendo 30 comprimidos possui preço máximo de venda ao governo de R\$ 16,02 (dezesesseis reais e dois centavos), enquanto o preço máximo de venda ao consumidor é de R\$ 27,91 (vinte e sete reais e noventa e um centavos).

Conforme informações obtidas na página eletrônica da ANVISA, Tabela da CMED, consultada em **09/09/19**, sob ICMS 17%, os medicamentos possuem Preços Máximos de Venda ao Consumidor de:

<b>Medicamento</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Preço de Fábrica</b>
Spinraza <sup>®</sup> (nusinersena)	2.4 mg/mL solução injetável frasco ampola x 5 mL	R\$ 305.718,96

## 6. Considerações Finais

Atualmente o Spinraza<sup>®</sup>, cujo princípio ativo é nusinersen, é o único medicamento registrado na ANVISA para o tratamento da atrofia espinhal progressiva 5 q. Sendo assim, ele é considerado um medicamento órfão (quando só existe um medicamento para o tratamento de determinada doença).

Os estudos com Spinraza<sup>®</sup> enfatizam que o medicamento deve ser mais eficaz quando introduzido precocemente, de preferência nos primeiros sete meses de vida devido a rápida perda de motoneurônios. Como a medicação é muito cara, e administrada por via intra tecal, além de se tratar de uma doença progressiva, torna se importante uma revisão sistemática atualizada da situação clínica dos pacientes. Esse detalhe é importante, para avaliar um possível efeito positivo sobre os pacientes e se isso seria suficiente para justificar os custos e o procedimento invasivo sobre



pacientes gravemente afetados e fragilizados.

Nos estudos de fase 3 de nusinersena, alguns pacientes respondem muito melhor do que outros. Os únicos fatores identificados até agora que influenciam a resposta foram o tempo entre os primeiros sintomas e a primeira dose em pacientes com AME tipo 1 e a idade daqueles com tipo 2<sup>3</sup>.

A *American Academy of Neurology* reconhece o uso de nusinersena para o tratamento de crianças com atrofia espinhal dos tipos I e II, nos estágios médio e inicial da doença<sup>4</sup>.

É encontrado na forma farmacêutica solução injetável, devendo ser armazenado em temperatura compreendida entre 2° a 8°, ao abrigo da luz e umidade. A administração do medicamento deve ser feita por via intratecal por punção em ambiente hospitalar. A posologia recomendada é de 12 mg (5 mL) por administração.

Os resultados dos estudos de avaliação de eficácia do Spinraza<sup>®</sup>, apesar de terem demonstrado melhora na função motora e sobrevida dos pacientes, são considerados de baixa performance por alguns autores. Além disso, os estudos não consideraram a heterogeneidade da manifestação da doença. Na realização dos estudos foram observadas reações adversas<sup>5 6</sup>. Embora uma grande quantidade de dados tenha sido gerada durante os últimos cinco anos, ainda persistem lacunas na compreensão de uso do nusinersen na SMA<sup>7</sup>.

Cada ampola do medicamento possui Preço de Fábrica Registrado na CMED de R\$ 305.718,96 (trezentos e cinco mil setecentos e dezoito reais e noventa e seis centavos) para cada

3 GIDARO, Teresa; SERVAIS, Laurent. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental Medicine & Child Neurology*, [s.l.], v. 61, n. 1, p.19-24, 17 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14027>.

4 NEUROLOGY, American Academy Of. Nusinersen Use in SMA. 2018. Disponível em: <<https://www.aan.com/Guidelines/home/GetGuidelineContent/946>>. Acesso em: 02 set. 2019.

5 JAMA Pediatr. 2018 Feb 1;172(2):123-125. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4360.

6 JAMA Pediatr. 2018 Feb 1;172(2):188-192. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4409.

7 GIDARO, Teresa; SERVAIS, Laurent. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Developmental Medicine & Child Neurology*, [s.l.], p.1-6, 17 set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.14027>. Citação com autor incluído no texto: Gidaro e Servais (2018)



**PODER JUDICIÁRIO**  
Tribunal de Justiça do Estado de Goiás



Comitê Executivo de Goiás



Justiça Federal

frasco ampola de 5 mL. É importante considerar também os custos relacionados à aplicação do medicamento e com possíveis intercorrências relacionadas com as reações adversas.

Não está incorporado no SUS/Relação Nacional de Medicamento Essenciais, é fabricado por um único laboratório, não possui apresentações genérica e/ou similar, e o uso do medicamento para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinal é classificado como *on label*.

Goiânia, 03 de setembro de 2019.