

O Processo de Incorporação do Nusinersena ao Sistema Único de Saúde para Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal

The Nusinersen Incorporation into the Brazilian Public Health System for Spinal Muscular Atrophy Treatment

Larissa Santos de Mattos^a; Felipe de Lara Janz^a

^aUniversidade Anhanguera de São Paulo. SP, Brasil.

*E-mail: felipe.l.janz@anhanguera.com

Resumo

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa, na qual o gene *SMN1* não é expresso, caracterizada por fraqueza muscular, paralisia e dificuldades respiratórias. Trata-se de uma doença crônica que não possui prognóstico de cura, porém existe um fármaco chamado nusinersena em processo de incorporação junto ao Sistema Único de Saúde (SUS), que traz avanços ao seu tratamento. Este trabalho tem como objetivo compreender a necessidade e o processo de incorporação do nusinersena ao SUS, através de revisão bibliográfica feita em bancos de dados científicos eletrônicos. A AME apresentava tratamento paliativo de difícil acesso, contudo o nusinersena promove melhorias no quadro clínico dos pacientes. Anteriormente à padronização deste no SUS, os pacientes tinham que entrar com ação judicial para conseguir o acesso ao medicamento, o que era um processo demorado em função de questões burocráticas, porém através da portaria nº 24, de 24 de abril de 2019 houve a incorporação deste ao SUS. A análise deste processo mostra que o fármaco é de alto custo e visto o impacto que este pode gerar no orçamento do SUS, permitiu-se o uso do fármaco para pacientes com diagnóstico genético obrigatório, que não estejam fazendo uso de ventilação mecânica e somente em centros de referência durante três anos, sendo o processo reavaliado após o prazo.

Palavras-chave: Atrofia Muscular Espinhal. Sistema Único de Saúde. Judicialização da Saúde. Farmacoeconomia.

Abstract

Spinal Muscular Atrophy (AME) is a neurodegenerative disease - SMN1 gene is not expressed - which causes muscle weakness, paralysis and breathing difficulties. It is a chronic disease that has no prognosis for cure, but there is a recent drug called nusinersen in the incorporation process with SUS that brings advances in its treatment. This work aims to understand the need and the process of incorporating nusinersen to SUS, through a bibliographic review made in electronic scientific databases. EBF presented palliative treatment that is difficult to access, however nusinersen promotes improvements in the patients' clinical conditions. Prior to its standardization in SUS, patients had to take legal action to obtain access to the medication, which was a lengthy process due to bureaucratic issues, however, through Ordinance No. 24, dated from April 24th, 2019, this was incorporated into SUS. The analysis of this process shows that the drug is of high cost and given the impact it can have on the SUS budget, the use of the drug was allowed for patients with mandatory genetic diagnosis, who are not using mechanical ventilation and only in referral centers for three years, the process being reassessed after the deadline.

Keywords: *Spinal Muscular Atrophy. Unified Health System. Health Judicialization. Economics, Pharmaceutical.*

1 Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal - AME é uma doença genética rara de característica neurodegenerativa, na qual o gene responsável pela sobrevivência dos neurônios motores não é expresso, o que acarreta em perda muscular progressiva, levando o paciente a um quadro de dificuldade de deglutição e sucção, fraqueza ou perda total de movimento dos membros superiores e inferiores, acúmulo de secreções pulmonares, incapacidade respiratória, paralisia e óbito (BAIONI e AMBIEL, 2010)

As pesquisas sobre o desenvolvimento de um fármaco eficaz para tratamento da AME sempre foram mais demoradas em função de escassez de evidências clínicas. No entanto, com o lançamento e utilização do fármaco nusinersena, os pacientes passaram a ter uma melhora em sua qualidade de

vida. Porém, por ser um medicamento órfão, o custo deste fármaco é demasiadamente elevado, sendo este um dos maiores argumentos para que o mesmo não tivesse sido padronizado no SUS até então (PIRES *et al.*, 2011).

Entre os princípios mais importantes do Sistema Único de Saúde (SUS) estão a universalidade e a integralidade, ambos garantem acesso pleno ao Sistema Único de Saúde ao tratamento de qualquer doença, porém as patologias consideradas “raras”, em alguns casos, não possuem este tipo de atendimento no SUS. Dentro deste contexto se fazem necessários estudos específicos e a padronização de um possível novo medicamento para tais doenças a fim de que o mesmo possa ser incorporado ao rol do SUS. Enquanto isso não ocorre, os pacientes dependem de ações judiciais morosas e de importações de alto custo para ter acesso a algum tipo de tratamento (MATTA, 2007).

Mesmo a AME sendo uma doença rara e com valor de tratamento elevado, é direito de todo cidadão brasileiro ter acesso a nova terapia disponível, visto que a mesma foi testada e teve sua eficácia, segurança e qualidade aprovadas. Quando algum paciente fica sem acesso a este tratamento, os princípios da universalidade e integralidade que norteiam o sistema de saúde estão sendo descumpridos juntamente com as leis que o embasam. Sem contar as consequências físicas e psicológicas que a falta de acessibilidade ao fármaco nusinersena geram para a vida de pacientes acometidos pelo AME.

O objetivo geral deste trabalho foi compreender a importância e como ocorreu o processo de incorporação do fármaco nusinersena junto ao SUS para o tratamento da AME. Também foram analisadas a fisiopatologia, as classificações e os sintomas da mesma.

2 Desenvolvimento

2.1 Metodologia

Foi realizada uma revisão bibliográfica em bancos de dados eletrônicos, tais como: PubMed, Google Acadêmico e Scielo. O período de publicação dos artigos selecionados foi de 2000 a 2018 e foram empregadas como descritores na busca os termos: atrofia muscular espinhal, nusinersena, Spinraza[®], doenças raras, medicamento órfão e incorporação ao SUS.

A pesquisa resultou em 43 artigos, dos quais 25 foram utilizados neste estudo. Os critérios de exclusão utilizados foram: artigos em idioma diferente do português e inglês, período de 10 anos de publicação e presença de resultados inconclusivos.

2.2 Atrofia Muscular Espinhal

A Atrofia Muscular Espinhal - AME é caracterizada por desordens neuromusculares causadas por herança recessiva

autossômica. Nessa ocorre degeneração de neurônios motores do tipo alfa que são os maiores neurônios, presentes na medula espinhal e no tronco encefálico, responsáveis por inervar a musculatura (SPITZER *et al.*, 2013).

A AME 5q tipo I é um distúrbio que afeta cerca de 1 a 2 em cada 100.000 pacientes nascidos vivos, sendo considerada uma doença rara, mesmo assim, é a causa mais comum de mortalidade infantil de origem genética (OGINO *et al.*, 2002). Nessa ocorre a perda da proteína SMN (*Survival Motor Neuron*) relacionada à sobrevivência dos neurônios motores, isto ocorre, principalmente, por meio da deleção homocigótica do gene SMN1. Assim, sendo a AME 5q caracterizada pela mutação no cromossomo 5q 11-13 (REED; ZANOTELI, 2018).

O gene SMN2 é exclusivo do gênero humano e possui uma sequência genética semelhante ao gene SMN1, tendo como diferença uma base nucleotídica no éxon 7; este gene produz um RNA mensageiro (RNAm) que codifica uma proteína SMN instável e de fácil degradação (HAN *et al.*, 2012).

O fenótipo da AME é determinado pelo número de cópias do gene SMN2, sendo que este pode chegar a até oito cópias (RUSSMAN, 2007). Porém nota-se que os níveis de proteínas no sangue e tecidos periféricos são variáveis e não necessariamente estão relacionados a quantidade de cópias ou com os níveis de RNAm (CRAWFORD *et al.*, 2012; WADMAN *et al.*, 2016).

Segundo Groen, Talbot e Gillingwater (2018), pacientes com o mesmo número de cópias do gene SMN2 apresentam variados fenótipos, levando ao surgimento de outros mecanismos relacionados à condição clínica. Dessa forma, os níveis de proteína podem resultar em defeitos de tipos celulares variados. Os tipos de classificação da AME são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Classificações dos diferentes tipos de AME baseadas na incidência, idade e características gerais da patologia

Subtipo AME	Incidência	Idade de Início	Características
Tipo I - Doença de Werdnig Hoffman	58%	0 a 6 meses	Fase aguda, alta gravidade, precoce, dificuldades em funções locomotoras e dificuldade de sentar ou andar, a expectativa de vida é até 24 meses
Tipo II	29%	7 a 18 meses	Fase crônica, gravidade intermediária, pacientes capazes de sentar, com função locomotora comprometida e expectativa de vida até os 18 anos
Tipo III - doença de Kulgelberg	13%	> 18 meses	Função locomotora normal até a vida adulta, possuindo perda gradativa e expectativa de vida normal
Tipo IV	--	Após segunda década de vida	Manifestação branda, perda de função motora gradativa e expectativa de vida normal

Fonte: Cristina (2019).

A degeneração dos neurônios motores pode gerar quadros sintomáticos como a fraqueza muscular, evoluindo para paralisia de membros tanto inferiores quanto superiores, falha respiratória e, por fim, o óbito (DUBOWITZ, 1999). Outra manifestação clínica preocupante é a escoliose, derivada da limitação das funções motoras do tronco e dos membros, que pode aumentar os níveis de dor e o índice de fraturas ósseas (SHANMUGARAJAN *et al.*, 2007).

De acordo com Russman (2017), o diagnóstico laboratorial da AME é complicado e muitas vezes inconclusivo. Esse se baseia em sinais e sintomas clínicos que o paciente venha apresentar, podendo ser realizado também mediante pesquisa eletrofisiológica, histológica e grau de inervação muscular. É necessário realizar testes para quantificar número de cópias do gene SMN1 (para fins diagnósticos) e do gene SMN2 (para determinar o prognóstico e avaliar o quadro clínico

do paciente). As técnicas utilizadas para este propósito são: MLPA (amplificação de sonda multiplex dependente de ligação), qPCR (reação em cadeia da polimerase quantitativa) e NGS (sequenciamento de próxima geração); visto que estes

exames são extremamente específicos e detectam cerca de 95 a 98% das alterações genéticas (MERCURI *et al.*, 2018). A avaliação clínica da AME é realizada através de escalas (Quadro 2).

Quadro 2 - Diferentes instrumentos para avaliação do desenvolvimento motor utilizados para análise clínica dos pacientes com AME e suas descrições

Instrumentos	Descrição
HINE-2 (<i>Hammersmith Infant Neurological Exam 2</i> - Exame Neurológico Infantil de Hammersmith 2)	Avalia a função motora em crianças de 2 a 24 meses de idade com AME. Essa escala contém oito itens: capacidade de apertar, capacidade de chutar, capacidade de controlar a cabeça, capacidade de rolar, capacidade de sentar, capacidade de engatinhar, capacidade de ficar em pé e de andar.
Avaliação de acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde)	Avalia o crescimento e desenvolvimento em crianças desde o nascimento até 5 anos de idade. São contemplados seis marcos motores, a saber: sentar sem apoio, engatinhar, ficar em pé com ajuda, caminhar com ajuda, ficar em pé sozinho e caminhar sozinho
CHOP INTEND (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> - Teste infantil de doenças neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia)	Utilizado na avaliação motora de crianças com AME tipo I. Consiste em 16 itens e a escala varia de 0 a 64, sendo que maiores pontuações indicam melhor função motora. Inclui movimentos reflexos ativos (direcionados por objetivos) e estimulados; mas não avalia função respiratória nem capacidade de alimentação
CMAP (<i>Compound Muscle Action Potential</i> - Potencial de ação muscular composto)	Mede o grau de inervação muscular, determinado pela amplitude máxima do potencial de ação do músculo ulnar e pela estimativa do número de unidades motoras. Correlaciona-se bem com a função motora e com a gravidade da doença em pacientes com AME
HFMSE (<i>Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded</i> - Escala motor funcional de Hammersmith - expandida)	Avalia a função motora de crianças com AME tipos II ou III (idade > 24 meses). Essa escala varia de 0 a 66 e, quanto maior a pontuação, melhor a função motora. O teste possui 33 itens, divididos em 7 grupos: capacidade de sentar, capacidade de rolar, capacidade de engatinhar, capacidade de ficar em pé, capacidade de ajoelhar, capacidade de agachar/pular e capacidade de subir escadas
RULM (<i>Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy</i> - Módulo de membro superior para atrofia muscular espinhal revisado)	Usado para expandir a escala HFMSE, avalia a função motora dos membros superiores e é capaz de detectar a evolução da doença em crianças mais fracas. A escala varia de 0 a 37 e consiste em 20 itens que contemplam mãos, punhos, cotovelos e ombros

Fonte: Cristina (2019).

Durante o início da década de 1990, a expectativa de vida desses pacientes era de cerca de 8 meses de idade, sendo que cerca de 70 a 90% dos sobreviventes chegavam somente até o segundo ano de vida. A partir de 1995 as taxas de mortalidade começaram a decair com utilização de novas técnicas e medicamentos paliativos (FUJAK *et al.*, 2013).

As crianças afetadas pela AME não possuem capacidade de se alimentar por via oral e podem, ainda, apresentar problemas gastrointestinais como: refluxo, constipações e complicações como pneumonia em função de aspiração enteropulmonar. Dessa maneira, o acompanhamento nutricional é de suma importância nestes pacientes. Intervenções ortopédicas também podem ser realizadas durante o tratamento para que diminuam ou até mesmo evitem problemas de controle postural e as dores (WANG *et al.*, 2007).

Os medicamentos broncodilatadores inalatórios são normalmente indicados para pacientes com AME em decorrência de complicações respiratórias que também podem ser tratadas através de outras medidas, tais como: a ventilação mecânica. Medicamentos para controle de salivação excessiva também são comumente utilizados (WANG *et al.*, 2007).

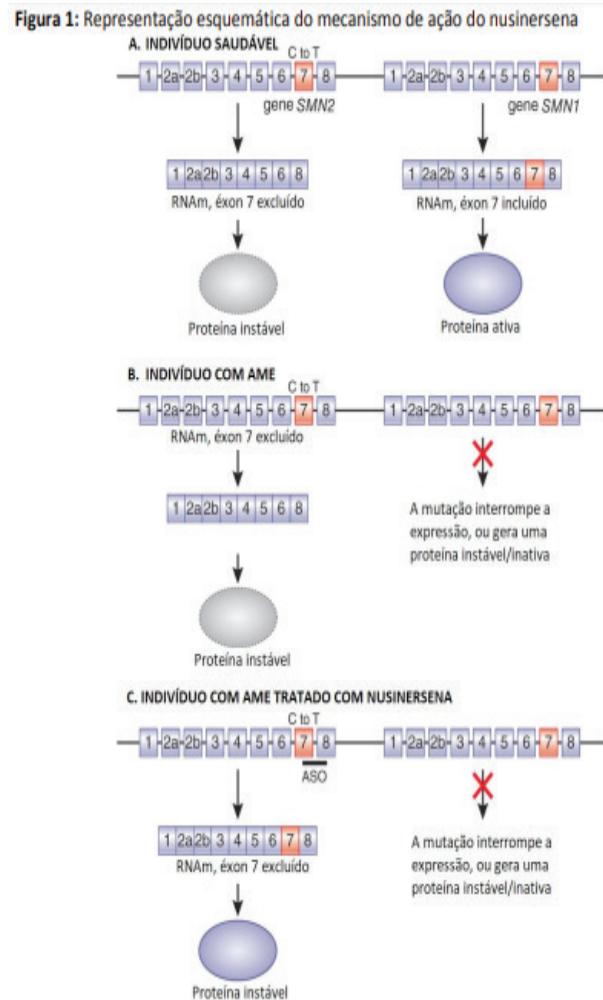
Russman, Iannaccone e Samaha (2003) salientam que o tratamento farmacológico para a AME tipo I ainda é escasso, porém algumas alternativas estão sendo testadas, como o fármaco riluzol, entretanto, ainda faltam maiores evidências científicas de sua eficácia. A única molécula desenvolvida, testada e eficaz para o tratamento, até o momento, é o nusinersena.

2.3 Características do tratamento farmacoterapêutico

O medicamento Spinraza[®] (Biogen, EUA) possui o princípio ativo chamado nusinersena em sua forma de apresentação sendo uma solução injetável com concentração de 12mg/5ml. Esse possui indicação clínica aprovada pela ANVISA para tratamento da AME 5q (ANVISA, 2019).

De acordo com Cristina (2019), o nusinersena é um fármaco do tipo oligonucleotídeo antisense (ASO), que tem a função de se ligar ao RNAm do gene SMN2 impedindo a exclusão do éxon 7 e, dessa forma, promover a síntese da proteína SMN melhorando o quadro clínico dos pacientes, conforme demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Mecanismo de ação do nusinersena. Nusinersena é um oligonucleotídeo anti-sentido que aumenta a proporção de inclusão do exón 7 na transcrição do RNAm mensageiro SMN, ligando-se a um local de silenciamento intrônico encontrado no íntron 7 do RNA pré-mensageiro SMN2. Por ligação, o ASO desloca os fatores de silenciamento. O deslocamento desses fatores leva à retenção do exón 7 no RNAm SMN2 e, portanto, quando o RNAm SMN2 é produzido, ele pode ser traduzido para a proteína SMN funcional



SMN: Survival Motor Neuron; ASO: oligonucleotídeo antisense; C: citosina; T: timina; RNAm: ácido ribonucleico mensageiro.

Fonte: Os autores.

O nusinersena é administrado por via intratecal (IT – na parte inferior das costas, injetado diretamente na medula espinhal). Após o diagnóstico, o tratamento deve ter início breve, pois requer 4 doses de ataque. As primeiras doses devem ser administradas nos dias 0, 14 e 28 (o intervalo das mesmas deve ser de 14 dias) e a quarta dose precisa ser administrada no dia 63. Após este procedimento, as doses de manutenção ocorrem a cada quatro meses (BIOGEN 2018; ANVISA, 2019).

As contraindicações para utilização do nusinersena são: hipersensibilidade a algum componente da fórmula e o uso por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Os eventos adversos relatados são cefaleia, emese e dor nas costas. Deve-se ter precaução com fatores que podem ser desencadeados após sua utilização como:

trombocitopenia e anormalidades dos fatores de coagulação, além de toxicidade renal (BIOGEN 2018; ANVISA 2019).

Pacientes tratados com nusinersena bloquearam a paralisação da degeneração muscular característica da patologia, desenvolveram movimentos que anteriormente não conseguiam executar e tiveram aumento significativo nos seus índices de sobrevivência (AMEBRASIL, 2017).

Para assegurar a qualidade do fármaco, foram realizados diversos estudos, entre esses o ENDEAR, uma pesquisa de fase III, randomizada e controlada por simulação. Participaram 149 crianças diagnosticadas com AME que apresentaram os sintomas até os seis meses de idade. Elas possuíam duas cópias do SMN2 e nunca haviam passado por nenhum tipo de tratamento (FINKEL *et al.*, 2017).

Durante este estudo foram realizadas duas análises: a primeira interina (até junho 2016) e a análise final (dezembro 2016); a análise interina constatou que 41% dos pacientes que usaram nusinersena obtiveram melhora em pelo menos uma categoria na escala *motor – milestone* HNE2; na análise final, este número subiu para 51%. Nesta análise, cerca de 22% dos pacientes desenvolveram controle da estabilidade de cabeça, 10% realizaram movimento de “rolar”, 8% conseguiram se sentar sozinhos e 1% pôde ficar em pé. No grupo controle (sem nusinersena) nenhum participante alcançou estas melhoras motores. Notou-se também que 39% dos pacientes do grupo tratado com nusinersena contra 68% do grupo controle foram a óbito ou receberam ventilação permanente (FINKEL *et al.*, 2017; CRISTINA 2019).

Mercuri *et al.*, (2018) realizaram em estudo de fase III denominado CHERISH que analisou 126 crianças diagnosticadas com AME. Elas apresentavam 2 a 4 cópias do SMN e idade entre 2 a 12 anos, com início das manifestações clínicas após os 6 meses de vida e que nunca tinham caminhado de forma independente. No desfecho da pesquisa, 57% das crianças tratadas com nusinersena e 26% do grupo controle apresentaram aumento da pontuação na escala HFMSE.

Castro *et al.* (2018) apresentaram os resultados do estudo SHINE que analisou pacientes que participaram do ENDEAR realizado para verificar fatores de tolerância e segurança do fármaco. Foram analisados 89 pacientes, destes 65 tratados com nusinersena e 24 do grupo controle. Constatou-se que todos os pacientes apresentaram efeitos adversos, porém nenhum de elevado grau de complexidade, sendo os mais frequentes: a febre e infecção no trato respiratório superior.

Um estudo de coorte realizado na Alemanha, contou com 61 pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, utilizando nusinersena e com início dos sintomas antes dos seis meses de vida. Como resultado foram identificadas melhoras de 9-8 pontos na escala CHOP INTENDE aquelas crianças que iniciaram o tratamento com menos de 7 meses foram mais responsivas. Crianças que necessitavam de suporte ventilatório permanente não obtiveram melhoria ao final do estudo (PERCHMANN *et al.*, 2018).

Farrar (2018) detalhou outro estudo de coorte realizado

com 16 pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I e que utilizaram o nusinersena. Todos os participantes ao final da pesquisa se alimentavam por via oral e não necessitavam de nenhum tipo de ventilação mecânica permanente (FARRAR *et al.*, 2018).

Os resultados clínicos acerca da eficácia do nusinersena para o tratamento da AME 5q evidenciam a melhoria da função motora, o ganho de sobrevida dos pacientes acometidos e a isenção do uso de suporte ventilatório para aqueles pacientes que possuem 2 cópias do gene SMN2 e são diagnosticados em até seis meses de vida (CRISTINA, 2019). Para pacientes que iniciaram o tratamento tardio com nusinersena houve melhoria na escala CHOP INTEND (MERCURI *et al.*, 2018).

Embora nem todos os pacientes sejam responsivos ao tratamento com nusinersena, sua eficácia foi comprovada em diferentes fenótipos da patologia, para tanto a decisão de realizar o tratamento deve ser embasada em uma avaliação especializada e individualizada do fator risco-benefício, além disso, a necessidade de continuidade do tratamento deve ser sempre revisada (EFCARPDIS, 2018).

2.4 Farmacoconomia e princípios do SUS

Segundo Cristina (2019), foram analisados 2 estudos diferentes no processo de incorporação do fármaco ao SUS com a intenção de avaliar a relação custo-efetividade: uma simulação da evolução clínica dos pacientes com AME 5q tipo I de início precoce e outra de início tardio.

Para verificar o custo dos 13 primeiros meses de vida do paciente, foram utilizados dados de análise do estudo ENDEAR no qual se constatou que cerca de 41% dos pacientes que utilizaram nusinersena obtiveram melhora (FINKEL *et al.*, 2017). Os custos utilizados no processo foram listados no Quadro 3.

Quadro 3 - Custos por paciente no tratamento da AME (demonstrados em reais – R\$). Detalhamento dos custos estimados considerando os principais gastos pelo paciente

Origem:	Valor Estimado:
Custo de aquisição de nusinersena	R\$ 147.500 por dose
Custo de administração ambulatorial	R\$ 7,40
Custo de administração hospitalar	R\$ 35,50
Custo de suporte ventilatório permanente	R\$ 109.368,09
Custo da cirurgia de escoliose	R\$ 7.260,00
Custo de gastrostomia	R\$ 578,61

Fonte: Dados da pesquisa.

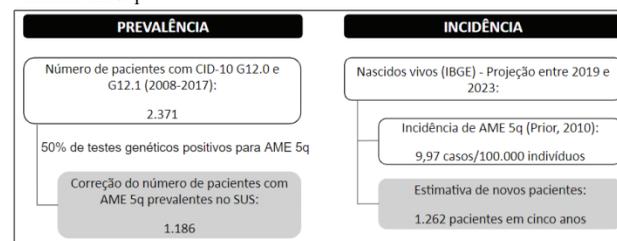
Segundo Cristina (2019), considerando os gastos com qualidade de vida do paciente e de seus cuidadores e, levando em conta as doses prescritas em bula de nusinersena, o gasto médio por paciente com início precoce da AME 5q tipo 1 é de R\$ 2.978.861,29.

Para pacientes que apresentam a AME 5q de início tardio a razão custo-efetividade incrementais (RCEI) é calculada no valor de R\$ 4.072.293,53 em que foram computados os mesmos gastos do Quadro 3, porém com a qualidade de vida e especificações desta modalidade (CRISTINA, 2019).

Referente ao CID-10 foram identificados cerca de 2.371 pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, entre os anos de 2008 a 2017, porém em função da dificuldade de acesso aos exames genéticos, este valor pode estar equivocado, implicando na análise de impacto orçamentário (IO) de adesão ao Nusinersena no SUS, realizando um fator de correção, foram computados cerca de 50% dos casos apenas, totalizando 1.186 indivíduos (BIOGEN, 2019).

O índice de prevalência da AME no prazo de 2008 a 2017 foi de 2.371 pacientes com CID-10 G12.0 e G12.1 e a estimativa de novos pacientes de 2019 a 2023 é de 1.262 em cinco anos como demonstrado na Figura 2 (CRISTINA, 2019).

Figura 2 - Prevalência e incidência do AME 5q tipo I. Representação esquemática do método de cálculo da população com AME 5q



CID: catálogo internacional de doenças; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

Fonte: Cristina (2019).

Cerca de 10% dos pacientes acometidos pela AME no Brasil hoje, estão em tratamento com nusinersena, referente aos casos de incidência se espera uma penetração rápida do tratamento, pois quando há introdução de um novo fármaco, eficaz e disponível pelo SUS há aumento do número de pacientes diagnosticados (BIOGEN, 2019).

Para os pacientes prevalentes, a adesão ao tratamento ocorre de maneira mais branda em função de diversos fatores, tais como: a resistência médica à adesão, do estágio de progressão da doença e, também, referente à forma de administração do fármaco (BIOGEN, 2019; CRISTINA, 2019).

Para os próximos anos se estima um impacto orçamentário de R\$122.656.657,97 a R\$217.119.898,83 no primeiro ano após o processo de incorporação, e no quinto ano se estima o valor de R\$ 359.276.382,22 a R\$ 456.823.487,47 a depender de diversas variáveis do processo (BIOGEN, 2019; CRISTINA, 2019).

Segundo a *Canadian Drug Expert Committee* - CDEC recomenda o tratamento com a nusinersena desde que:

Pacientes que são pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2, ou tiveram duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas após a primeira semana após nascimento e em ou antes dos sete meses de idade, ou têm 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançou a capacidade de andar independentemente; paciente que não está atualmente necessitando de ventilação invasiva permanente (CADTH, 2017).

O SUS obedece aos princípios da universalidade, que

determina que todo e qualquer cidadão brasileiro, independente de raça, sexo, orientação sexual, idade ou qualquer outro tipo de discriminação, tenha acesso ao serviço de saúde em todos os níveis de assistência, ou seja, todos os pacientes por lei possuem o direito de ter acesso ao tratamento, incluindo os pacientes com doenças raras, caso da AME; o princípio de integralidade de assistência, que é entendida como o conjunto de ações e serviços que possuem a função de prevenir e curar, tanto individualmente quanto coletivamente e em todos os níveis de complexidade, ou seja, todo e qualquer tratamento,

seja esse medicamentoso ou não, por lei deve ser ofertado a pacientes através do SUS; e o princípio da igualdade, que garante que todos os pacientes independente de sua patologia devem ter acesso ao tratamento adequado (LEI ORGÂNICA DA SAÚDE, 1990).

Dessa forma, os pacientes acometidos por AME têm os direitos básicos garantidos, como preconizado pelo SUS e, logo, a incorporação do nusinersena ao sistema de saúde nacional se faz necessário. As etapas deste processo estão listadas na Figura 3.

Figura 3 - Processo de incorporação do nusinersena. Descrição cronológica das principais etapas relacionados à incorporação do nusinersena para a atrofia muscular espinhal 5q tipo I no SUS

	DATA	EVENTO
1	28/Agosto/2017	Registro do nusinersena pela Anvisa.
2	27/Novembro/2017	Primeira atribuição de PMVG do nusinersena nas tabelas CMED.
3	23/Janeiro/2018	Protocolada demanda de avaliação pela CONITEC originária da SCTIE/MS.
4	02/Agosto/2018	69ª Reunião Ordinária da CONITEC - recomendação preliminar de não incorporação para AME 5q tipo I . Relatório preliminar CONITEC (sem nº), de agosto/2018, para consulta pública. Relatório para a Sociedade CONITEC nº 111, de agosto/2018.
5	29/Agosto a 17/Setembro/2018	Consulta Pública nº 45, de 2018.
6	08/Novembro/2018	72ª Reunião Ordinária da CONITEC - recomendação final de não incorporação para AME 5q tipo I .
7	Dezembro/2018	Despacho SCTIE/MS s/n (documento SEI "7088380") solicitando posicionamento da AGU e dando origem ao processo 25000.013521/2018-95.
8	18/Dezembro/2018	Parecer AGU nº 01377/2018/CONJUR-MS/CGU/AGU, recomendando que a SCTIE/MS, caso decida por não adotar a recomendação da CONITEC, submeta o caso à nova avaliação da Comissão.
9	22/Janeiro/2019	Protocolada demanda de avaliação pela CONITEC originária da Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.
10	14/Março/2019	75ª Reunião Ordinária da CONITEC - recomendação preliminar de incorporação para AME 5q tipo I . Relatório preliminar CONITEC (sem nº), de março/2019, para consulta pública. Relatório para a Sociedade CONITEC nº 145, de março/2019.
10	19/Março a 28/Março/2019	Consulta Pública nº 12, de 2019.
11	04/Abril/2019	76ª Reunião Ordinária da CONITEC - recomendação final de incorporação para AME 5q tipo I .
12	24/Abril/2019	Portaria SCTIE nº 24/2019 - decisão de incorporação para AME 5q tipo I . Relatório CONITEC de recomendação nº 449/2019.

PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; CGU: Controladoria Geral da União; AGU: Advocacia Geral da União; CONJUR: Consultor Jurídico; SCTIE-MS: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – Ministério da Saúde.

Fonte: Caetano, Curi e Garcia (2019).

Foi autorizado, por meio da portaria nº 24, de 24 de abril de 2019, a incorporação no SUS do Nusinersena para tratamento da AME 5q tipo I em pacientes que possuam o diagnóstico genético obrigatório, que não estejam em uso de ventilação mecânica invasiva e desde que o atendimento destes pacientes

ocorra exclusivamente em centros de referência, em que serão monitorados critérios como: avaliação de efetividade clínica, diretrizes terapêuticas, cuidados multidisciplinares e reavaliação de dados pela CONITEC no prazo de três anos (CRISTINA, 2019).

Quadro 4 - Diferentes pareceres emitidos pela CONITEC ao longo do tempo. Comparação das recomendações presentes nos documentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) relacionados à incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde (SUS)

Relatório preliminar enviado a consulta pública nº 45 (agosto de 2018)	Recomendou a não incorporação de nusinersena para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I visto que as evidências clínicas eram frágeis e não aumentavam a sobrevida para além da expectativa de vida dos pacientes. A análise de custo efetividade revelou um comprometimento da sustentabilidade do SUS.
Relatório nº 400 (dezembro de 2018)	Após consulta pública mantém-se por unanimidade a recomendação de não incorporação no SUS de nusinersena.
Relatório preliminar enviado à Consulta Pública nº 12 (março de 2019)	Indicação para que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nusinersena com condicionantes.
Relatório nº 449 (abril de 2019)	Recomendou-se por unanimidade a incorporação no SUS de nusinersena para pacientes com AME 5q tipo I com condicionantes.
Portaria nº 24 (abril de 2019)	Ministério da Saúde cria a portaria que determina a incorporação no SUS de nusinersena para pacientes com AME 5q tipo I com condicionantes.

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; PCDT: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Fonte: Caetano, Curi e Garcia (2019).

Segundo a portaria nº 1.297, de 11 de junho de 2019, o Ministério da Saúde aprovou um projeto piloto com compartilhamento de risco, em que o Governo se compromete a realizar o pagamento das doses utilizadas mediante avanços nos quadros clínicos dos pacientes, isto para o tratamento de AME tipo II e III, pois o nusinersena apresenta algumas incertezas nestes quadros, isto com objetivo de promover equilíbrio do custo do medicamento ao SUS (BRASIL, 2019).

3 Conclusão

A AME, uma doença rara, apresenta mal prognóstico por ser um distúrbio neurodegenerativo que afeta os neurônios motores, isto ocorre em função da deleção homocigótica do gene SMN1 através da mutação do cromossomo 5q 11 – 13, que afeta a síntese da proteína SMN. Trata-se, portanto, de uma patologia altamente incapacitante e com baixa taxa de sobrevivência dos pacientes acometidos.

A AME tipo I é a mais abordada neste trabalho por ser a forma mais agressiva, com início entre 0 – 6 meses de idade e expectativa de vida de 24 meses. Seu diagnóstico é de difícil conclusão, realizado com análise clínica através de escalas de marcos motores e de testes laboratoriais para quantificar os genes SMN1 e SMN2.

Pacientes acometidos pela AME, antigamente, faziam tratamentos paliativos, recebendo cuidados nutricionais, ortopédicos e medicamentos complementares em casos de necessidade, porém, através do avanço tecnológico farmacêutico, um novo fármaco foi desenvolvido e apresentou bons resultados na melhoria do quadro clínico dos indivíduos afetados. O nusinersena, um oligonucleotídeo antisense, liga-se ao RNAm do SMN2, promove a síntese da proteína SMN e evita a degeneração muscular, promovendo o desenvolvimento de movimentos corporais e aumento da sobrevida.

Por meio da portaria nº 24, de 24 de abril de 2019, o nusinersena foi incorporado ao SUS, e passou a ser fornecido, de forma gratuita, a todos os pacientes que tiverem a confirmação genética da AME, desde que não façam uso de ventilação mecânica e obedeçam a outros critérios já descritos. No entanto, este fármaco é o mais caro já incorporado na história do SUS, com custos que podem chegar de 5 a 50 mil reais por dose. Em decorrência deste alto custo, é necessário avaliar os impactos orçamentários que este pode trazer ao SUS, já que estamos em um país que vivencia subfinanciamento da saúde, o alto investimento em apenas um medicamento é algo problemático que deve ser analisado de forma criteriosa. A criação, em 11 de junho de 2019, através da portaria nº 1.297, de um plano piloto de compartilhamento de riscos é extremamente válida, visto que através desse o Ministério da Saúde se compromete a realizar o pagamento das doses para a indústria somente em casos em que houver a melhoria esperada do paciente.

Referências

AME BRASIL. Biogen apresenta novos dados ENDEAR

mostrando que o Spinraza[®] reduz significativamente o risco de morte ou ventilação permanente. Disponível em: <https://www.amebrasil.com.br/imagens/download/pdf/tratamentos/biogen-apresenta-novos-dados-ENDEAR-mostrando-SPINRAZA.pdf>. Acesso em: 27 abr. 2019.

BIOGEN. Spinraza[®] - Nusinersena para Atrofia Espinhal 5q. *Dossiê de avaliação de tecnologia em saúde*, 2019. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/41473/8310481_312373.pdf. Acesso em: 06 jul 2020.

BIOGEN. Spinraza[®] - Nusinersena. *Bula Paciente*. Anápolis, mar. 2019. Disponível em: https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/refresh_PDFs/SPINRAZA_nu_sinersena_Bula_Paciente.pdf. Acesso em: 15 jul 2020.

BRASIL. ANVISA. SPINRAZA – Nusinersena. *Bula aprovada pela ANVISA*. Rio de Janeiro Anvisa, 2019.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338 de 06 de maio de 2004. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html. Acesso em: 6 jul 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 8.080. Lei Orgânica da Saúde de 19 de setembro de 1990. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18080.htm. Acesso em: 06 jul 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria 1.297 de 11 de junho de 2019. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Disponível em: <http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948>. Acesso em: 6 jul 2020.

CAETANO, R.; HAUEGEN, R.C.; OSORIO-DE-CASTRO, C.G.S. 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*, v.35, p.e00099619, 2019. doi: 10.1590/0102-311X00099619.

CADTH-Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Nusinersen (Spinraza – Biogen Canadá INC), 2017. Disponível em: https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza.complete.Dec.22.17. Acesso em: 7 out. 2019.

CASTRO *et al.* Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): an Interim Analysis of the SHINE Study. American Academy of Neurology Annual Meeting. *Clinical Trials Plenary Session*, v. 90, n. 24, p. e2183, 2018.

CRAWFORD, T.O.; PARDO, C.A. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol. Dis.*, v.3, p.97-110, 1996. doi: 10.1006/nbdi.1996.0010.

CRISTINA, V. CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. *Relatório de recomendação*. Brasília, mai. 2019. Disponível em: http://conitec.gov.br/imagens/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AM_E5q_CP_12_2019.pdf. Acesso em: 6 jul. 2020.

EFCARPDIS, T. Amiotrofia Muscular Espinhal. Relatório CONITEC, 2019. Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/41473/8332644_312361.pdf. Acesso em: 11 jul 2020.

FARRAR, M.A.; TEOH, H.L.; CAREY, K.A. Nusinersen for SMA: expanded access programme. *J. Neurol.*, v. 89, p. 937-942, 2018. doi: 10.1136/jnnp-2017-317412.

FINKEL R.S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile – Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England J. Med.*, v. 377, p.1723-1732, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.

FUJAK, A. *et al.* Natural course of scoliosis in proximal

- spinal muscular atrophy type II and IIIa: Descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskeletal Dis.*, v.14, p.283, 2013. doi: 10.1186/1471-2474-14-283.
- GREGORETTI, C. *et al.* Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Rev. Pediatr.*, v.131, n.5, p.1509-1514, 2013. doi: 10.1542/peds.2012-2278.
- GROEN, E.J.N.; TALBOT, K.; GILLINGWATER, T.H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat. Rev. Neurol.*, v.14, p.214-224, 2018. doi: 10.1038/nrneurol.2018.4.
- HAN, K.J. *et al.* Ubiquitin-specific protease 9x deubiquitinates and stabilizes the spinal muscular atrophy protein Survival motor Neuron. *J. Biol. Chem.*, v.287, p.43741-52,437, 2012. doi: 10.1074/jbc.M112.372318.
- MERCURI, E. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England J. Med.*, v.378, p.625-635, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
- OGINO, S. *et al.* Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am. J. Med. Genetics*, v.110, p.301-307, 2002. doi: 10.1002 / ajmg.10425.
- PECHMANN, A.; LANGERAT, SCHORLING, A. D. Evaluation of Children with SMA type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in the Germany. *J. Neuromuscular Dis.*, v. 5, p. 135-143, 2018. doi: 10.3233.
- REED, U.C., ZANOTELI, E. Avanços terapêuticos na atrofia muscular espinhal ligação 5q. *Arq. Neuropsiquiatr.*, v.76, n.4, p.265-272, 2017. doi: 10.1590/0004-282x20180011.
- RUSSMAN, B.S. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J. Child Neurol.*, v.22, p.946-951, 2007. doi: 10.1177/0883073807305673.
- RUSSMAN, B.S.; IANNACCONE, S.T.; SAMAHA, F.J. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol*, v.60, p.1601-1603, 2019. doi: 10.1001/archneur.60.11.1601.
- SHANMUGARAJAN, S. *et al.* Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J. Child Neurol.*, v.22, p.967-973, 2007. doi: 10.1177/0883073807305663.
- SPITZER, N.C. *et al.* *Fundamental neuroscience*. California: Elsevier, 2013.
- WADMAN, R.I. *et al.* Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J. Neurol. Neurosurgery Psychiatr.*, v.88, p.365-367, 2017. doi: 10.1136/jnnp-2016-314292.
- WANG C.H. *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.*, v.22, n.8, p.1027-1049, 2007. doi: 10.1177/0883073807305788.