

Parecer - CoBi 004/2019 – Aplicação intratecal de medicação em paciente menor(amiotrofiaespinal)

Análise do pedido de parecer sobre a aplicação intratecal da medicação SPINRAZA (Nusinersena) em paciente menor MSBC internada com amiotrofia espinal no Instituto da Criança do HCFMUSP (ICr).

A avaliação foi solicitada à Cobi em 12 de agosto de 2019 pela Diretora Clínica, Prof^a Dra. Eloísa Bonfá, enviada para minha análise em 22/08/2019, e revisão pela Dra. Maria Luiza Gorga.

Iniciamos com excertos do relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) que foi tornado público em abril de 2018, para um breve esclarecimento sobre a doença e o fármaco (acessado <http://conitec.gov.br> em 04/09/2019):

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento nusinersena para tratamento da amiotrofia espinal tipo I, de agora em diante referida como AME 5q tipo I.

AME 5q tipo I: este fenótipo da amiotrofia espinal o paciente tem 1 a 2 cópias dos genes SMN2,. As manifestações clínicas iniciam antes dos 6 meses de vida e o fenótipo mais grave de manifestação da doença e de pior prognóstico. As crianças apresentam hipotonia severa e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de 24 meses

*Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos atualmente disponíveis são **paliativos**, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida. Estudos da história natural da doença relacionam os últimos consideráveis aumentos da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos com AME 5q tipo I com a disponibilidade de tecnologias de manejo desses pacientes (MERCURI et al.,2012; OSKOUI et al.,2007). Na década de 90, a média de expectativa de vida desses pacientes era de oito meses, com probabilidades de mortalidade de 70 a 90% entre o primeiro e segundo ano de vida, enquanto nos pacientes nascidos a partir do ano de 1995, os riscos de morte reduziram 70%, quando comparados aos nascidos na década anterior (ZERRES et al., 1997; THOMAS et al.,1994; IGNATIUS, 1994; FUJAK et al., 2013). Esses manejos abrangem os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. Estima-se que esses manejos da AME 5q sejam responsáveis por um gasto de quase um bilhão de dólares ao ano nos EUA, sendo 65% desse custo referente a AME 5q tipo I (THE LEWIN GROUP COST, 2012).*

Experiência Internacional: O NICE (Inglaterra) ainda está em processo de avaliação do medicamento, apenas para AME tipo I e em crianças com idade inferior a 6 meses. O SMC (Escócia) recomendou nusinersena para pacientes com AME 5q tipo I, mediante redução de preços realizada por meio de um acordo de confidencialidade. O PBAC (Austrália) recomendou nusinersena para pacientes com AME tipo I, II e III, diagnosticados antes dos três anos de idade, após negociação e redução de preços. O CADTH (Canadá) recomendou às províncias o reembolso do nusinersena para tratamento da AME 5q tipo I com critério rígido de comprovação genética e descontinuação em caso de uso permanente de VM, desde que houvesse redução substancial no preço.

Precauções: Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presente em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos (SPINRAZA, 2018). Eventos adversos da classe medicamentosa: Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar, como infecções graves, durante os estudos clínicos, entretanto, no contexto pós comercialização, foram reportados EA incluindo complicações como infecções graves (SPINRAZA).

Considerações finais: Nusinersena apresenta resultados de eficácia modestos e incertos para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I, portadoras de duas cópias do gene SMN2, e início do tratamento em até 6 meses de idade. Em um contexto de incorporação do nusinersena, recomenda-se fortemente estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, com critérios de inclusão e interrupção bem definidos, e adoção de programa de monitorização da efetividade clínica visando possibilitar a avaliação do desempenho da tecnologia para reavaliação da decisão e renegociação de preços. A relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, fazendo-se estritamente

necessário o uso de métodos mais precisos e uniformes de avaliação do desempenho do nusinersena, de forma a se confirmar os resultados dos ensaios clínicos.

Recomendação preliminar da CONITEC: *Os membros do Plenário presentes em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I. 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.*

A despeito desse relatório, que ao nosso ver é francamente desfavorável ao uso do fármaco, o Governo brasileiro incorporou o uso através da Portaria n. 24, de 24 de abril de 2019 do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. Ressalte-se que já na Portaria há previsão de reavaliação da decisão em 03 anos. Uma possível explicação para essa atitude é que são casos de doença que causam grande angústia nos familiares, frente ao prognóstico ruim. Quando não há nada a fazer, qualquer esperança vã reveste-se de importância.

Discorrendo mais sobre o caso específico da paciente MSBC: a criança foi transferida de Cotia para a UTI do ICr em 25 de dezembro de 2017, quando estava com pouco mais de 5 meses de idade. Após avaliação da equipe de neurologia infantil foi feita a hipótese diagnóstica de AME 5q tipo I. Em janeiro de 2018, foi solicitado exame genético que ficou pronto em 30 de abril de 2018.

Em nenhum momento há referência da equipe médica do ICr aventar a possibilidade de uso da medicação SPINRAZA. Isto não ocorreu mesmo quando a medicação foi disponibilizada pelo SUS em abril de 2019. Não está explícito na consulta do ICr, mas a provável explicação é que os neurologistas da equipe tinham uma opinião semelhante ao do parecer da CONITEC. Clarificando: a medicação teria baixíssima possibilidade de conferir algum benefício à criança.

Outra ocorrência que chama a atenção é da família buscar, em dezembro de 2018, uma segunda opinião com facultativo fora da Instituição. A médica em questão trabalha na

ABDIM e foi esta quem prescreveu a medicação. Naquela ocasião a família entrou com uma ação judicial e em julho de 2019 recebeu a medicação.

A Diretora do Corpo Clínico do ICr-HCFMUSP, Dra. Aurora Pagliara Waetge, solicitou um parecer à equipe médica de Neuropediatria. Em sua resposta o Dr. Erasmo Casella, Gestor Médico do Serviço de Neuropediatria, considerou que: 1- A família já dispunha da medicação; e 2- Recordou a existência de caso idêntico recebendo a medicação no ICHC.

Infelizmente não está claro na manifestação se o Serviço de Neuropediatria julga o fármaco útil, ou não.

Ao se concordar com o uso do fármaco (e, portanto, sua recepção) criou-se um segundo problema. Tornou-se imperioso o acerto necessário com a Divisão de Farmácia para os trâmites necessários à recepção e administração do medicamento. Os medicamentos armazenados pela farmácia do HCFMUSP sofrem um controle severo de condições de armazenamento. Inversamente, é impossível à família da paciente garantir que a guarda do fármaco correu conforme os cuidados recomendados, pois a refrigeração doméstica prescinde de um controle estrito como num hospital, trazendo assim riscos à paciente e aos profissionais envolvidos na recepção e administração.

Outro ponto de relevo é o fato de a administração intratecal trazer riscos inerentes, que não estão sendo avaliados pelos profissionais do ICr em uma relação de custo-benefício ao paciente, já que a administração do medicamento vem mediante fornecimento e prescrição externa ao HCFMUSP.

O NUDI manifestou-se em 09 de agosto de 2019 (Parecer n. 316/2019) pela remessa da questão à Divisão de Farmácia para ser esta a responsável pelo recebimento da medicação e outras providências. Ainda, remeteu a questão à CoBi.

Sendo assim, **recomenda-se:**

1. Que em futuros pareceres de quaisquer serviços do HCFMUSP explicita-se a opinião da equipe a respeito da administração de fármaco prescrito externamente (pertinência, eficácia);
2. Que neste e em todos os casos futuros de recepção de medicamentos obtidos diretamente por pacientes (judicializados ou não) a entrada seja feita sempre pelo Setor de Farmácia e segundo o fluxo próprio do serviço; e

3. Que em casos nos quais os profissionais do serviço não concordem com a prescrição externa e considerem que os riscos se sobrepõem aos benefícios, inexistindo ordem judicial expressa para que a administração seja feita exclusivamente pelo HCFMUSP, possam elas exercer sua autonomia e referir o paciente a outro serviço que possua a mesma capacidade técnica para a administração.

Acreditamos que a divulgação deste parecer, como um retorno não apenas aos consulentes, mas para todos os médicos da Instituição, contribuirá para uma condução mais tranquila de situações similares.

Dr. Maurício Seckler
Relator
Membro CoBi

Dra. Maria Luiza Gorga
Revisora
Membro CoBi