



Instituto Nacional de Cardiologia
Coordenação de Ensino e Pesquisa
Programa de Pós-Graduação
Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde

Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q

Vanessa da Silva Gomes
Outubro / 2019

Sumário

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA.....	3
2. TECNOLOGIA/INTERVENÇÃO.....	6
3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	9
4. RESULTADOS.....	12
5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS	29
6. RECOMENDAÇÃO	30
7. REFERÊNCIAS	31

1. CONDIÇÃO DE SAÚDE OU DOENÇA

1.1 - Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença rara de origem genética autossômica recessiva que ocorre devido à deleção ou mutação (92%) no gene do neurônio motor - SMN1 (Survival Motor Neuron), localizado no braço curto do cromossomo 5, na região denominada 5p13, resultando em pouca ou nenhuma função da proteína SMN. Em casos raros (aproximadamente 4%) a doença é causada por uma mutação em outro gene (non-5q SMA). Se caracteriza pela degeneração do neurônio motor, com acometimento do corpo do neurônio no corno anterior da medula espinhal e no tronco cerebral inferior, ocasiona hipotonia e fraqueza musculares difusas simétricas de predomínio nas porções proximais dos membros e arreflexia tendínea profunda (1,2,3).

Em 1990 com o mapeamento do gene no cromossomo 5q13 e a identificação em 1995 do gene SMN o diagnóstico da doença tornou-se mais preciso. Dois genes homólogos se encontram no locus do SMN – SMN1 e SMN2. O gene SMN1 é responsável pela síntese completa da proteína SMN, na ausência de um gene SMN1 funcional, é utilizado seu gene homólogo SMN2 para produzir a proteína SMN, contudo este não é capaz de sintetizar completamente a proteína, sendo apenas responsável por uma parte de sua produção. A quantidade da cópia SMN2 determina a gravidade da AME, assim, quanto maior o número de cópias de SMN2 maior a quantidade da proteína produzida e menor a gravidade da doença. Essa descoberta tornou-se um parâmetro para o diagnóstico da AME ((3),4,(4).

A doença tem início na infância, conforme a época do início da doença e a gravidade do comprometimento motor, divide-se a AME em quatro subtipos principais (Quadro 01): Tipo I (doença de Werdnig-Hoffmann, ou infantil grave / aguda), tipo II (infantil intermediária / crônica), tipo III (juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma do adulto) (2,5).

Quadro 1: classificação da AME e a gravidade dos fenótipos

Classificação Tradicional	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Prevalência ao nascimento	58%	29%	13%	<5%
Idade de início dos sintomas	Até 6 meses	> 6 meses	> 6 meses	> 18 anos
Cópia SMN2	1,2,3	2,3,4	2,3,4	4,5
História natural	Não senta de forma independente, óbito ou ventilação permanente antes dos 2 anos	Senta de forma independente, não anda de forma independente	Anda de forma independente, mas pode perder essa habilidade com a progressão da doença	Desenvolve fraqueza muscular
Expectativa de vida	2 anos sem suporte respiratório	~25-30 anos	Normal	Normal

Fonte: Darras BT, 2015 (5).

A AME tipo I é a forma mais grave da doença, com pouca produção da proteína SMN, apresenta um início precoce, antes dos 6 meses de vida, com grave comprometimento motor e respiratório. O aparecimento precoce inviabiliza o desenvolvimento de habilidades motoras, as crianças não chegam a sentar sem apoio. Cerca de 50% dos lactentes morrem em torno dos sete meses de vida e 95% até os 17 meses, a causa habitual de morte é a insuficiência respiratória. Se caracteriza por déficit motor grave associado a hipotonia simétrica importante, com acometimento dos músculos do quadril, cintura escapular, pescoço, membros superiores e inferiores. As extremidades tornam-se flácidas, ocorrem fasciculações, especialmente na língua, contrações fibrilares, diminuição dos reflexos profundos, acometendo a musculatura bulbar nas fases finais da doença (1,2).

Com início antes dos 18 meses de vida, as crianças com AME tipo II são capazes de sentar sem apoio, porém não chegam a deambular de forma independente. Fraqueza bulbar combinada com dificuldade de deglutição pode levar a um ganho de peso reduzido. Além disso podem ocorrer fasciculações, escoliose e contraturas. A expectativa de vida é cerca de 10 a 40 anos (1).

Um quadro clínico mais brando identifica a AME tipo III, a idade do aparecimento dos sintomas pode variar, quando se manifesta antes dos 3 anos de idade é classificada como IIIa, quando o início é posterior é classificada como IIIb. A diferença entre as

duas classificações é a capacidade de andar. Pacientes com AME IIIa são capazes de caminhar até os 20 anos de idade, enquanto os acometidos de AME IIIb podem caminhar durante toda a vida. Podem ser observados, com menos frequência no tipo II, problemas de deglutição, tosse ou hipoventilação noturna. À medida que envelhecem os pacientes podem vir a desenvolver escoliose. A expectativa de vida é indeterminada (4).

Não há consenso sobre a idade de início da AME tipo IV, alguns autores descrevem o início após os 10 anos de idade, enquanto outros afirmam que a fraqueza surge durante a segunda ou terceira década de vida. O envolvimento da função motora é leve e não há problemas com deglutição ou respiração. Os pacientes são capazes de andar normalmente e a expectativa de vida é normal (4).

Estima-se que a AME apresente uma incidência anual de 1 em 6.000 a 10.000 nascimentos a nível mundial. A AME tipo I é a forma mais prevalente da doença (6). Nos últimos anos a frequência da AME tem sido extensivamente estudada, indicando diferença entre etnias não apenas na frequência de portadores, mas também no número de cópias dos cromossomos (7).

1.2 - Tratamento recomendado

Por ser uma doença neurodegenerativa progressiva, a base do tratamento é paliativo e preventivo. Os pacientes com AME necessitam de vários cuidados especiais durante toda a vida, visando estacionar o progresso da doença e melhorar a qualidade de vida. A terapia é realizada por equipe multidisciplinar que atua na prevenção e tratamento das complicações da doença, incluindo terapia de suporte respiratório, nutricional, fisioterapêuticos e ortopédicos (5,7).

As doenças pulmonares são a principal causa de morbidade e mortalidade entre os pacientes com AME I e II e um pequeno número de AME tipo III. Devido a fraqueza muscular os pacientes ficam impossibilitados de tossir e remover as secreções do trato respiratório inferior, tornando-os propensos a infecções recorrentes, podendo ocorrer atelectasias e colapso pulmonar. Esses pacientes devem possuir acesso rápido a intervenção clínica e suporte respiratório quando necessário (ventilação não invasiva, traqueostomia e ventilação mecânica). Os cuidados fisioterapêuticos são importantes para favorecer a umidificação das vias aéreas, as manobras de desobstrução e higiene brônquica facilitam a eliminação de secreção. É necessário acesso rápido à antibioticoterapia e imunização, incluindo algumas vacinas. (5,(9).

Os cuidados nutricionais são de extrema importância, uma dieta hiperprotéica e normocalórica é fundamental nesses pacientes. Também são necessários o uso de medicamentos que atuem nas diversas complicações do trato gastrointestinal. Em casos graves, mediante o surgimento de dificuldade de deglutição e sucção, indica-se a alimentação por sonda e posteriormente a realização de gastrostomia (5, 9).

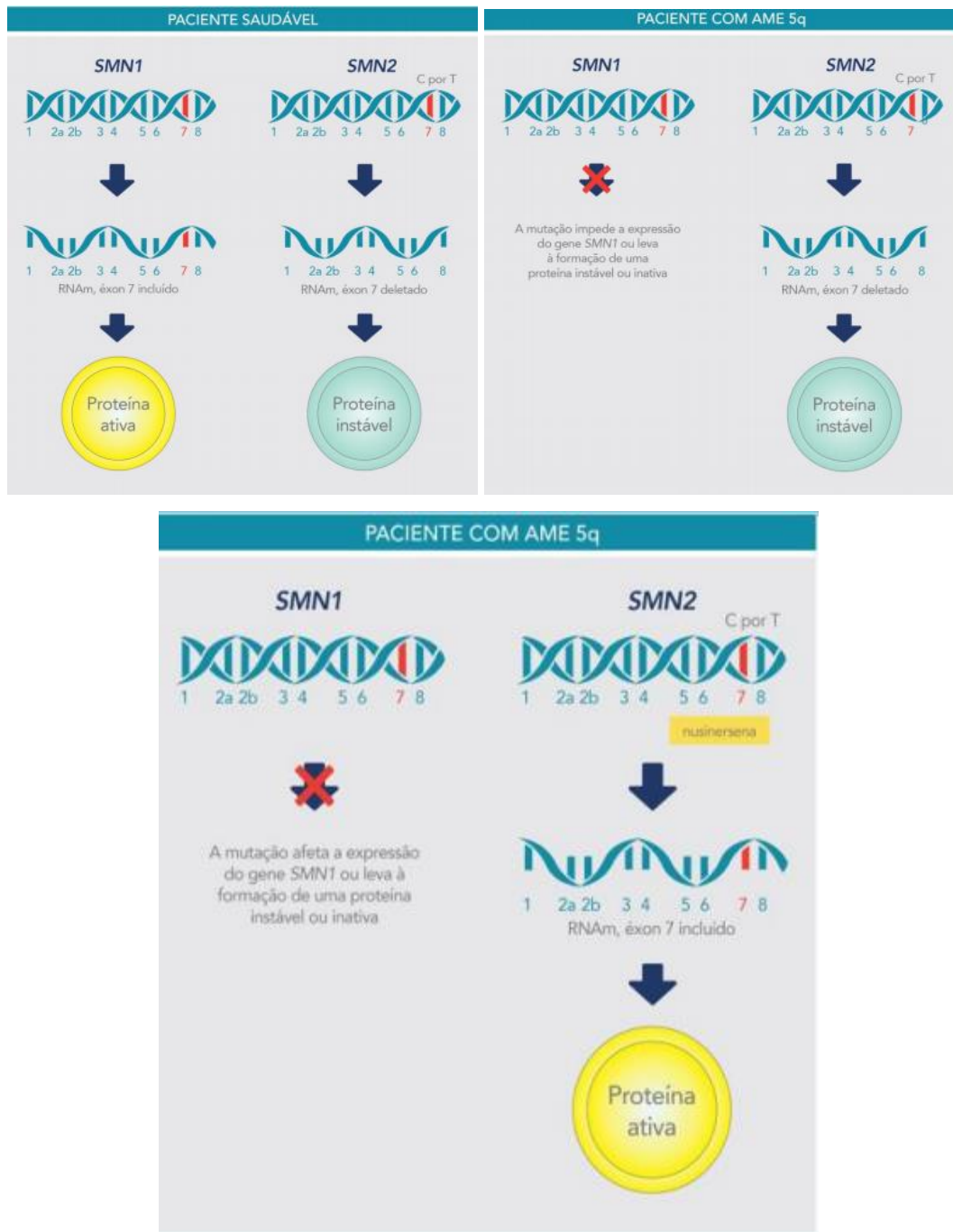
O suporte ortopédico inclui o controle postural, controle da dor, da contratatura, adaptação de atividades diárias, mobilidade em cadeira de rodas, órteses para membros e terapias que estimulem o desenvolvimento da mobilidade. Exercícios físicos ou terapêuticos regulares são importantes para recuperar a autoestima das crianças e introduzi-las no contexto social. Também são importantes para o desenvolvimento de músculos e articulações, aumento da densidade óssea e melhora da mobilidade intestinal, manutenção da flexibilidade e distensibilidade dos tecidos, objetivando a prevenção ou o retardo de contraturas e deformidades (5,7) .

Nos últimos anos, propostas de tratamento com medicamentos que atuam especificamente na fisiopatologia da doença têm sido amplamente estudadas. O Nusinersena foi o primeiro medicamento a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratar a AME, em dezembro de 2016. Recebeu o registro na Europa e no Brasil no ano seguinte, em 2017 (11).

2. TECNOLOGIA

O nusinersena está indicado no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q. O fármaco é um oligonucleotídeo antissentido que permite a inclusão do exon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de SMN2, transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O nusinersena atua ligando-se, de maneira anti-sense ao RNAm de SMN2 a um sítio de silenciamento e remoção intrônico (ISS N1) presente no intron 7. Dessa forma, por ligação perfeita a região intrônica 7, o oligonucleotídeo impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o exon 7 do RNAm de SMN2. A retenção do exon 7 permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando a produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, proteína SMN (Figura 1) (12).

Figura 1: Esquema do mecanismo de ação do nusinersena



Fonte: Corey, 2017 (13).

Nome comercial: Spinraza®

Apresentação: solução injetável. 12mg/5mL. Cada embalagem contém 1 frasco-ampola com uma única dose de 5mL de solução.

Fabricado e embalado por: Vetter Pharma

Registrado por: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Posologia: o nusinersena possui via de administração intratecal por punção lombar. A dose deve ser de 12mg (5mL) por administração. O tratamento deve ser iniciado o mais rápido possível a partir do diagnóstico, iniciando com 4 doses de carga. As três primeiras doses devem ser administradas com intervalo de 14 dias, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira dose,. A partir daí, deve ser administrada uma dose de manutenção a cada 4 meses (12).

Tempo de Tratamento: até o momento as informações sobre a longa duração de eficácia e segurança do nusinersena após três anos de início do tratamento da AME são limitadas. A necessidade de continuação da terapia deve ser avaliada regularmente e de forma individualizada (12).

Reações Adversas: as reações adversas observadas foram relacionadas ao procedimento da punção lombar, dor de cabeça, vômito e dor nas costas. A maioria desses eventos foram reportados no período de 72 horas após o procedimento e já eram esperados por estarem relacionadas a punção lombar. Complicações graves relacionadas a punção lombar, como infecções graves, não foram observadas. Alguns desses eventos (dor de cabeça e dor nas costas) não puderam ser avaliados na população de bebês expostos ao nusinersena, devido à limitação de comunicação apropriada para essa faixa etária (12).

Contraindicações: hipersensibilidade ao nusinersena ou a qualquer excipiente da composição. Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento. Categoria de risco C (12).

Advertências e Precauções: foram observadas trombocitopenia aguda grave e anormalidades da via de coagulação. Também foi observada toxicidade renal após a administração do nusinersena. Não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina e no desenvolvimento embriofetal, nos estudos realizados em modelos animais (*in vivo*). As seguintes populações não foram estudadas: insuficientes renais, insuficientes hepáticos, mulheres em período de lactação, adultos com idade superior a 18 anos e os fenótipos clínicos Tipo 0 e Tipo IV (12).

2.1 - Custo Mensal do Tratamento

Considerando o Convênio ICMS 96/18, de 28 de setembro de 2018, que autorizou os Estados a concederem isenção do ICMS nas operações com medicamento destinado a tratamento da AME, em consulta a Lista de Preços de Medicamentos da

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em 02/09/2019, o preço de fábrica de cada caixa do nusinersena está no valor de R\$ 309.869,70. Em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS), a média dos registros de compras públicas do medicamento nusinersena nos últimos 18 meses, está no valor de R\$ 293.086,665 (consulta em 20/09/2019). No Quadro 2 está descrito o custo do tratamento com nusinersena.

Quadro 2 – Custo do tratamento com o Nusinersena

Posologia	Custo
1º mês – 3 doses do medicamento	R\$ 879.259,995
2º mês – 1 dose do medicamento	R\$ 293.086,665
A cada 4 meses – 1 dose do medicamento	R\$ 293.086,665

Fonte: elaboração própria

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

3.1 Pergunta estruturada

A pergunta foi formulada com base no acrônimo PICOS (população, intervenção/exposição, comparador, *outcome* ou desfecho e *s*, *study type*), conforme se vê na Tabela 1.

Tabela 1. Tabela estruturada para elaboração do Relatório (PICOS).

População - Pacientes diagnosticados com atrofia muscular espinhal 5q
Intervenção – Nusinersena
Comparador – Terapias de suporte (respiratório, nutricional, fisioterapêutico e ortopédico), Placebo, história natural da doença.
Desfechos – Sobrevida Global, Sobrevida livre de eventos, Manutenção da função muscular, marcos motores do desenvolvimento.
Tipo de estudo – Ensaio Clínico Randomizado, Metanálises, Revisões Sistemáticas e Coortes.

Pergunta: O nusinersena é eficaz e seguro nos pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I, II e III para a manutenção da função muscular e prevenção das complicações, comparada com a terapia de suporte?

3.2 – Busca por evidências

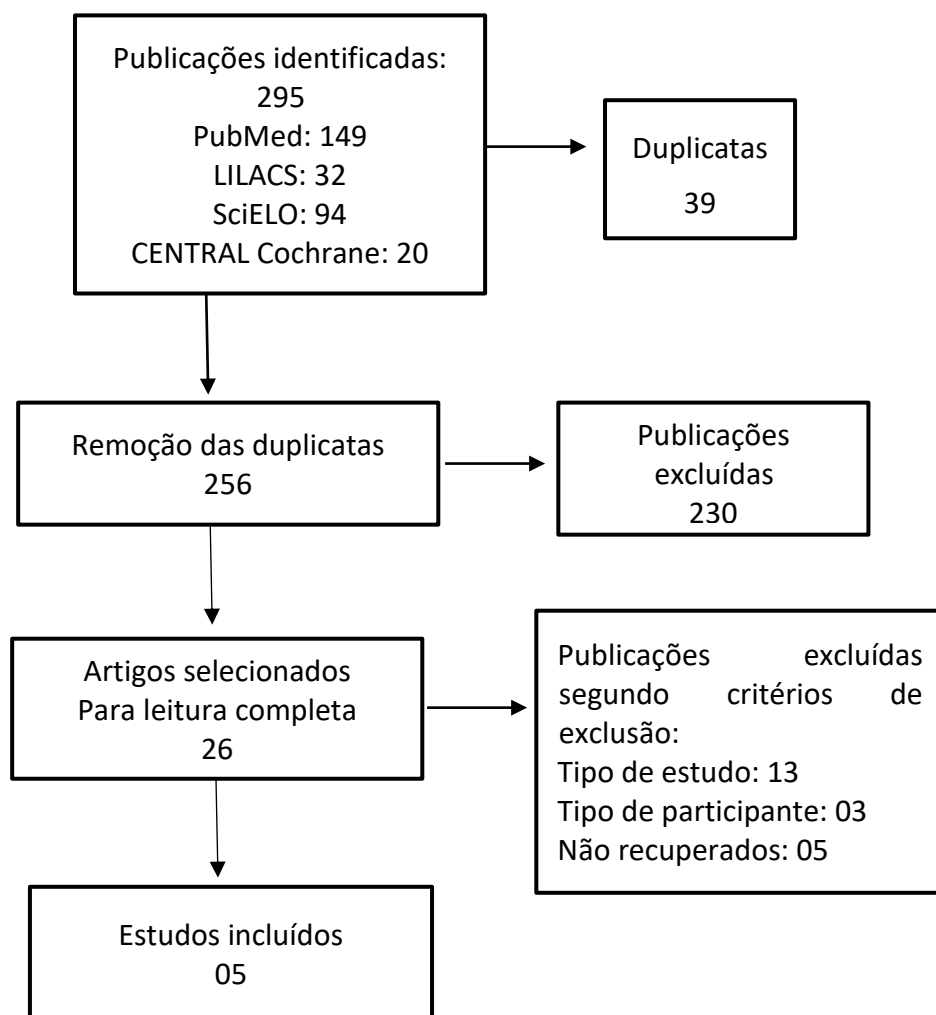
As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). A estratégia para cada base de dados está descrita no Quadro 3. Não houve restrição de data e de idioma.

Quadro 3: Bases de dados e estratégias de busca

Base de dados	Estratégia	Artigos recuperados
MEDLINE via PubMed	(Muscular Atrophy, Spinal[MeSH Terms]) OR Muscular Atrophy, Spinal[Title/Abstract] AND nusinersen[Title/Abstract] OR spinraza[Title/Abstract]	149
Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS)	(mh:(Muscular Atrophy, Spinal)) OR (tw:(Muscular Atrophy, Spinal)) AND (tw:(nusinersen)) AND (tw:(spinraza))	32
Scientific Eletronic Library Online (SciELO)	(Muscular Atrophy, Spinal) AND (nusinersen) OR (spinraza)	94
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	Muscular Atrophy, Spinal in Title Abstract Keyword AND nusinersen in Title Abstract Keyword OR spinraza in Title Abstract Keyword	20
Total		295

As buscas foram realizadas até dia 13/09/2019, conforme resumido na Figura 2. Foram encontrados 295 estudos, após a retirada das duplicatas, permaneceram 256 estudos para o processo de seleção. Desse total, 26 foram selecionados para a leitura completa. Ao final desse processo 5 estudos preencheram os critérios de inclusão e estão descritos no Quadro 4.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos



Quadro 4 – Estudos incluídos

Autor	Tipo de Estudo
Meylemans et al., 2019	Revisão Sistemática
Pechmann et al., 2018	Coorte
Aragon-Gawinska et al., 2018	Coorte
Pane et al., 2019	Coorte
Darras et al., 2019	Estudo aberto (CS2) Estudo de extensão (CS12)

Fonte: elaboração própria

4. RESULTADOS

4.1 - Resultados da análise das evidências

4.1.1 Coorte

Pechmann et al., 2018 (11)

Trata-se de um estudo realizado na Alemanha. O tratamento com nusinersena foi fornecido às crianças com AME tipo I de 11/2016 até 06/2017, antes do registro do medicamento no país, por meio do Programa de Acesso Expandido (EAP). Foram incluídas crianças com diagnóstico genético de AME tipo I, de início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, que não tinham a capacidade de sentar de forma independente. No total foram acompanhadas 61 crianças em 7 diferentes centros de tratamento. As características das crianças incluídas estão descritas na Tabela 2.

As aplicações de nusinersena foram realizadas nos dias 1, 15, 30, 60 e 180, como ainda não se tinha o registro do medicamento as doses eram dependentes dos ensaios clínicos realizados previamente, assim, as doses utilizadas foram: 9,6mg (0-90dias), 10,3mg (91-182 dias), 10,8mg (183-365 dias), 11,3mg (366-730 dias) e 12mg (>731 dias).

Tabela 2 – Características das crianças antes de iniciarem o tratamento com nusinersena

Total de crianças n = 61	
Sexo	31 masculinos/ 30 femininos
Idade início dos sintomas (meses)	2,78 (0-6)
Idade início do tratamento (meses)	21,08 (1-93)
Sem suporte ventilatório	26 (42,6%)
Suporte ventilatório não invasivo <16h/dia	17 (27,9%)
Suporte ventilatório não invasivo >16h/dia	6 (9,8%)
Traqueostomia	12 (19,7%)
Tubo de alimentação ou gastrostomia	34 (55,7%)
Peso corporal <-3º percentil	12 (19,7)
Peso corporal >-3º percentil	49 (80,3%)
Score CHOP INTEND	22,3 (1-50)
Score HINE-2	0,8 (0-0,8)
CHOP INTEND = The Children`s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (Teste infantil de distúrbios neuromusculares) HINE-2 = The Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2 (Avaliação dos marcos motores em crianças)	

O objetivo primário do estudo foi a mudança de pontuação na escala CHOP INTEND (*The Children`s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* - teste infantil de distúrbios neuromusculares), uma ferramenta desenvolvida e validada para avaliar as habilidades motoras de bebês com AME tipo I, a pontuação varia de 0 a 64 pontos. A pontuação média das crianças com AME tipo I é de 21,4 pontos. Os dados para a avaliação do CHOP INTEND foram colhidos nos dias 60 e 180 após o início do tratamento.

Após 6 meses de tratamento a média da pontuação CHOP INTEND foi de 31.2 – 16.2 com melhora de 8-9 pontos, como se vê na Tabela 3. Crianças com menos de 2 cópias de SMN2 tiveram uma pontuação mais baixa. Crianças com menos de 7 meses

no início do tratamento tiveram pontuação melhor. Crianças com ventilação permanente ou suporte ou traqueostomia antes do início do tratamento com pontuação de 9.4 -9.1 apresentaram um aumento de 5.6-7.5 na escala CHOP INTEND. Idade de início do tratamento foi o determinante para a mudança na escala CHOP INTEND.

Tabela 3 – Mudanças no score CHOP INTEND após 6 meses de tratamento

Grupos	CHOP INTEND
≤ 7 meses de idade	<i>n</i> = 17
Score de início	28,6 ± 8,4
Mudança no Score	14,4 ± 9,2
> 7 meses de idade	<i>n</i> = 44
Score de início	19,9 ± 14,8
Mudança no Score	7,0 ± 6,6
Total de crianças	<i>n</i> = 61
Score de início	22.3 ± 13,9
Mudança no Score	9,0 ± 8,8

CHOP INTEND = The Children`s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (Teste infantil de distúrbios neuromusculares)

Fonte: elaboração própria

Para avaliar o desfecho secundário foi utilizado o método HINE - 2 (The Hammersmith Infant Neurological Examination – Part 2), ferramenta para avaliação dos marcos motores de crianças de 2 meses a 2 anos de idade. A sessão 2 inclui 8 itens de marcos motores do desenvolvimento, com pontuação que varia de 0 a 26. Foram avaliadas 7 categorias de marco motor. Um marco motor é responsivo quando tem o aumento em pelo menos uma categoria (1 ou mais pontos no controle da cabeça, rolar, sentar, rastejar, ficar de pé e andar ou 2 ou mais pontos na categoria chutar). As crianças que foram a óbito foram consideradas não responsivas. A avaliação foi feita em cada visita a criança e também foi colhida a impressão dos pais sobre melhoras ou agravamentos das condições motoras e respiratórias dos filhos.

Após 6 meses de tratamento os resultados obtidos mostraram que 34,4% das crianças apresentaram alguma resposta motora, 24,6% apresentaram melhora de 2 a 4 pontos no score e 6,6% melhora de mais de 5 pontos. O score médio após 6 meses de tratamento foi de 2.5-3.3 com melhora média dos marcos motores de 1.4-2.1 pontos.

Nenhuma das crianças conseguiu ficar de pé ou andar, 6.6% conseguiram o controle da cabeça e 3.3% conseguiram sentar independentemente.

Quanto ao suporte ventilatório não invasivo, 31,1% não necessitaram de suporte ventilatório, 9,8% iniciaram a ventilação menos de 16h/dia, 4,9% necessitaram ser traqueostomizados e 6,6% precisaram de ventilação mais de 16h/dia. Uso da ventilação foi reduzida em até 8 horas. Em uma criança a ventilação foi removida no dia 30. A gastrostomia foi necessária em 8,2% das crianças e 39,3% não necessitaram de qualquer suporte nutricional.

O questionamento aos pais sobre a percepção de melhoras ou agravamentos das condições motoras e respiratórias dos filhos, resultou em 45,9% relatando melhora acentuada na função motora e 65,6% relataram que não observaram melhora na função respiratória.

Em relação aos eventos adversos, não foi observada complicações graves relacionadas a administração intratecal do nusinersena. Foram relatados 53 eventos adversos, entre eles 54,7% foram classificados como graves. A maioria dos eventos adversos estavam relacionados a hospitalizações, sintomas que levam a morte, hospitalizações prolongadas e infecções do trato respiratório.

Como limitações do estudo está o fato de ter sido patrocinado pelo laboratório fabricante do nusinersena, além do tempo de seguimento ter sido de apenas 180 dias.

Pane, et al., 2019 (14)

Trata-se de um estudo de extensão do Programa de Acesso Expandido (EAP) realizado na Itália. Dos 104 pacientes acompanhados no EAP durante 6 meses, 85 participaram da extensão e foram acompanhados por mais 12 meses de tratamento com nusinersena. A idade dos pacientes variou de 2 anos a 15 anos e 11 meses, 2 pacientes tinham 1 cópia de SMN2, 61 tinham 2 cópias e 18 tinham 3 cópias. Em 4 pacientes o número de cópias não estava disponível. De acordo com a classificação decimal Dubowitz, 8 foram classificados como 1.1 (recém-nascido de nível mais grave com mobilidade gravemente reduzida ao nascimento e com dificuldade respiratória), 48 como 1.5 (crianças com o fenótipo de AME tipo I com incapacidade de levantar as pernas ou manter a cabeça erguida, porém sem dificuldade de alimentação e deglutição

e sem dificuldade respiratória) e 29 com 1.9 (fenótipos mais leves diagnosticados após os primeiros meses, com capacidade de algum controle da cabeça e sem problemas respiratórios).

Todos os pacientes foram avaliados usando o CHOP INTEND, no início os scores variaram entre 0-52 (média = 15,66, DP = 13,48). Após os 12 meses os scores variaram entre 0-64 (média = 21,4, DP = 18,23). As mudanças variaram de -6 a 32 (média 5,48, DP = 7,62), 14,11% pacientes mostraram mudanças negativas, 23,52% permaneceram estáveis ou tiveram melhoria de 1 ponto e 62,35% melhoraram entre 2-4 pontos.

A avaliação pelo método HINE-2, que analisou os marcos motores do desenvolvimento, no início o score variou entre 0-5 (média = 0,69, DP = 1,23). Após 12 meses de tratamento o score variou entre 0-16 (média = 2,16, DP = 3,58). As mudanças variaram entre -3 e 12 (média = 1,34, DP = 2,90). Quatro pacientes (4,70%) apresentaram alterações negativas, 62,35% permaneceram estáveis, 8,23% tiveram melhora de 1 ponto, 5,88% melhoraram 2 pontos e 18,82% mais de 2 pontos. Os marcos motores que apresentaram melhora foram controle da cabeça e capacidade de sentar de forma independente, 1 paciente classificado como 1.9 e tratado aos 8 meses conseguiu alcançar essa posição. Dos 16 bebês que alcançaram uma pontuação total para sentar, 8 foram classificados como 1.5 (7 foram tratados entre os 7 meses de idade e 1 entre 6-24 meses de idade) e 8 como 1.9 (3 foram tratados entre 7 meses de idade e 5 entre 6-24 meses de idade).

Aplicando um test t houve uma diferença significativa entre a linha de base e a pontuação de 12 meses, tanto no CHOP INTEND quanto no HINE-2 ($p < 0,001$). Os modelos de regressão múltipla mostraram que as variáveis independentes incluídas no modelo (idade na linha de base, pontuação inicial, número de cópias de SMN2 e gravidade da doença) predisseram alterações nos scores do CHOP INTEND ($p < 0,0005$) e de HINE-2 ($p < 0,0005$) após os 12 meses de tratamento.

No início do estudo 42 das 85 crianças tinham gastrostomia ou teriam em breve. Durante os 12 meses de acompanhamento mais 7 crianças precisaram de gastrostomia. Quanto ao suporte respiratório, no início 50 crianças respiravam espontaneamente, 8 utilizavam ventilação não invasiva $< 10\text{h}/\text{dia}$, 19 usavam $> 10\text{h}/\text{dia}$ e 8 utilizavam a traqueostomia. Durante os 12 meses mais 20 crianças necessitaram de ventilação não

invasiva e a traqueostomia em mais 2 crianças. Duas crianças apresentaram redução no número de horas na ventilação não invasiva.

O teste t apresentou uma mudança significativa entre a linha de base e a pontuação após os 12 meses de tratamento no score do CHOP INTEND e do HINE-2 para o subgrupo classificado como 1,5 ($p < 0,001$) e 1,9 ($p < 0,001$), porém não houve mudança significativa para o subgrupo 1,1 ($p > 0,5$). No subgrupo por cópias de SMN2, houve uma mudança significativa entre a linha de base e após os 12 meses no CHOP INTEND e no HINE-2 para os pacientes com 2 e 3 cópias de SMN2. No subgrupo de idade de início do tratamento, houve mudança significativa entre a linha de base e após os 12 meses no CHOP INTEND nas crianças com menos de 5 anos (menos de 210 dias $p = 0,006$; menos de 2 anos $p = 0,001$; entre 2 e 4 anos $p = 0,001$), mas não naqueles com mais de 5 anos. Também houve diferença no HINE-2 em pacientes com menos de 2 anos (menos de 210 dias $p = 0,011$; menos de 2 anos $p = 0,001$), mas não naqueles com mais de 2 anos.

No resultado do questionário desenvolvido para que os pais/cuidadores das crianças respondessem sobre a percepção em alguma mudança significativa após 1 ano de tratamento, ninguém relatou diminuição das funções e 61 relataram um aumento geral nas funções. Houve uma correlação entre as mudanças nos scores do CHOP INTEND e a respostas dos questionários ($p = 0,0024$).

Não houve relatos sobre eventos adversos.

O estudo apresenta como limitação o financiamento de pesquisadores pela empresa produtora do nusinersena.

Aragon-Gawinska et al., 2018 (15)

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo em que os pacientes foram analisados antes do início do tratamento com o Nusinersena, todos com idade superior a 7 meses. O período de seguimento foi de 6 meses. Os pacientes incluídos recebiam o tratamento padrão para a AME e não faziam uso de traqueostomia. As características dos pacientes incluídos no estudo estão descritas na Tabela 4.

Tabela 4 – Características dos pacientes antes do início do tratamento

Características	Total n = 33	2 cópias SMN2 (n= 15)	3 cópias SMN2 (n = 17)
Sexo M/ F	18/ 15	6/ 9	11/ 6
Idade de início dos sintomas (meses)	4	3	4
Idade da primeira aplicação do nusinersena (meses)	21.3	18.8	27.7
Duração do tratamento (meses)	26	16.0	24.7

Fonte: elaboração própria

Os pacientes foram avaliados antes do tratamento (M0), aos 2 meses (M2) e 6 meses (M6) após o início de tratamento. Foram coletados os dados de suporte ventilatório (sem suporte, suporte <16h/dia ou suporte permanente), estado nutricional (sem suporte, tubo ou gastrostomia). Foram utilizadas as escalas de avaliação HINE-2 para avaliar os marcos motores do desenvolvimento e o CHOP INTEND, em todos os pacientes com menos de 2 anos. A média da função motora (MFM) foi realizada nos pacientes entre 2-5 anos de idade.

No total foram acompanhados 33 pacientes, ao final dos 6 meses de acompanhamento todos estavam vivos e continuaram o tratamento. A necessidade de suporte respiratório aumentou significativamente ao longo do tempo, 8 pacientes apresentaram piora do estado respiratório após os 6 meses. Três pacientes iniciaram ventilação noturna como tratamento preventivo e foram respondedores dos marcos motores. Três pacientes com 2 cópias de SMN2 foram colocados em ventilação por período integral e não apresentaram progresso motor significativo. O número de cópias de SMN2 não influenciou a necessidade de suporte ventilatório ou nutricional.

O progresso médio na pontuação de HINE-2 foi de 1,5 pontos, independentemente do número de cópias de SMN2. Cinco pacientes (16,6%)

conseguiram estabilidade (>30 segundos) na posição sentado sem suporte. O progresso médico na pontuação CHOP INTEND foi de 4 pontos em M6. Os resultados obtidos nos pontos de coleta M0, M2 e M6, encontram-se na Tabela 5.

Ocorreram 17 hospitalizações, 13 devido a eventos respiratórios e 3 resultaram em insuficiência respiratória. Os demais foram causados por febre, vômito, gastroenterite e inserção do tubo de gastrostomia. Não foram observados outros eventos adversos importantes.

Tabela 5 – Evolução dos pacientes após os 6 meses de tratamento

Avaliação	Total n = 33	2 cópias SMN2 (n= 15)	3 cópias SMN2 (n = 17)
HINE-2			
M0	1	1	2
M2	2 (n = 31)	2 (n = 14)	2 (n=16)
M6	3,5 (n = 30)	3 (n=14)	4 (4 (n = 16)
Valor de p	0.000	0.058	0.000
CHOP INTEND			
M0	31.5 (n = 20)	30.5 (n = 10)	32 (n = 10)
M2	34 (n = 19)	35 (n = 9)	33 (n = 10)
M6	35 (n = 22)	36.5 (n = 12)	34.5 (n = 10)
Valor de p	0.001	0.014	0.040
MFM			
M0	22.5 (n = 4)	25 (n = 1)	21.67 (n = 3)
M2	28.33 (n = 8)	30 (n = 3)	28.33 (n = 5)
M6	30 (n = 9)	32.35 (n = 40)	30 (n = 5)
Valor de p	0.039	0.368	0.097
VENTILAÇÃO			
	Não invasiva	e Invasiva	
M0	17	9	7
M2	21	11	9
M6	23	13	9
Valor de p	0.002	0.009	0.135
STATUS NUTRICIONAL			
	Tubo nasogástrico	e Gastrostomia	
M0	9	4	5
M2	11	6	5
M6	12	6	5
Valor de p	1.120	0.273	0.368

Abreviações: CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; HINE-2 = Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2 motor milestones score; MFM = Motor Function Measure; M0 = antes do tratamento; M2 = 2 meses de tratamento; M6 = 6 meses de tratamento; SMN = survival motor neuron.

A coleta dos dados única após os 6 meses de uso do nusinersena é uma limitação apresentada pelo estudo, acrescenta-se também a quantidade dos pacientes, 33 crianças

apenas, em diferentes faixas etárias, o que dificulta a extrapolação dos resultados obtidos.

Darras et al., 2019 (16)

Trata-se de um estudo que avaliou os participantes em 2 fases, a primeira fase 1b/2a (CS2) foi um estudo multicêntrico aberto com seguimento de 253 dias, de 34 crianças de 2 a 15 anos. Os participantes receberam o nusinersena pela primeira vez em multidoses e os grupos foram divididos e avaliados separadamente, da seguinte forma:

- 3mg – dias 1, 29 e 85 n = 8
- 6mg – dias 1, 29, 85 n = 8
- 9mg – dias 1 e 85 n = 9
- 12mg – dias 1, 29 e 85 n = 9

A segunda fase foi um estudo de extensão (CS12), acompanhou as crianças da primeira fase (CS2) que foram elegíveis para a continuação do tratamento, 28 crianças no total. A dose foi fixa, de 12mg, com seguimento de 715 dias. O tempo entre os dois estudos variou para cada participante de 196-413 dias. O intervalo de tempo geralmente foi mais longo naqueles que receberam doses mais baixas no CS2 e menores naqueles que receberam doses mais altas. Os participantes receberam 4 doses de 12mg do nusinersena em intervalos de 6 meses nos dias 1, 169, 351 e 533. As características dos participantes na linha de base estão na Tabela 6.

Os desfechos foram avaliados pelos métodos Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSE) – medida de função motora, Upper Limb Module (ULM) – avalia a função do membro superior em pacientes com AME que não andam, Teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) – avalia a capacidade funcional, Quantitative Multipoint Incremental Motor Unit Number Estimation (MUNE) e compound muscle action potential (CMAP), os dois últimos são medidas eletrofisiológicas que avaliam o grau de inervação do músculo. AS mudanças foram consideradas clinicamente significativas se:

- Mudança ≥ 3 pontos no HFMSE;
- Mudança de $20 \geq 2$ pontos no ULM;
- Entre $17 \geq 30$ metros no 6MWT.

Tabela 6 – Características dos participantes na linha de base.

Características	AME Tipo II <i>n</i> = 11	AME Tipo III <i>n</i> = 17	Total <i>n</i> = 28
Idade média na triagem em CS2	4.4	8.9	7.1
Idade de início dos sintomas	11.0	22.0	17.7
Idade do diagnóstico	15.4	43.6	32.5
Nº cópias de SMN 2			
2	0	1	1
3	11	10	21
4	0	6	6
Status Ambulatorial			
Ambulatorial	0	13	13
Não ambulatorial	11	4	15
Função Motora			
Sentar sem suporte	11	17	28
Andar com suporte	2	15	17
Ficar em pé sem suporte	0	12	12
Andar de forma independente	0	13	13
Score HFMSE	21.3	48.9	38.0
Ambulatorial	-	54.8	-
Não ambulatorial	-	29.5	-
Score ULM	11.9	16.0	-
Distância 6MWT	-	253.3	-
Amplitude CMAP	2.2	5.4	-
Área CMAP	4.6	14.5	-
Valor MUNE	46.3	108.3	-
Abreviações: 6MWT = 6-Minute Walk Test; CMAP = compound muscle action potential; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded; MUNE = motor unit number estimation; SE = standard error; SMA = spinal muscular atrophy; SMN = survival motor neuron; ULM = Upper Limb Module. Ambulatorial: Capacidade de andar \geq 15 pés de forma independente, sem apoio ou suporte.			

Nos resultados do HFMSE para as crianças com AME Tipo II houve melhora de 10.8 pontos até o dia 1.150 em relação à linha de base. Nove de 11 crianças (82%) demonstraram resultados clinicamente significativos (aumento de ≥ 3 pontos) no dia 253 e em 7 de 9 crianças (78%) as melhorias foram observadas no dia 1.050. As crianças com AME Tipo III apresentaram uma melhora modesta, com uma melhora média de 2.6 pontos. Três das 16 crianças (19%) demonstraram melhorias significativas no dia 25 e em 4 de 11 crianças (36%) as melhorias foram no dia 1.050.

Os resultados do ULM demonstraram uma melhora em 4.0 pontos no dia 1.150 em relação à linha de base. Cinco de 11 crianças (45%) demonstraram melhorias significativas (aumento de ≥ 2 pontos) no dia 253 e 5 de 9 crianças (56%) demonstraram melhora no dia 1.050. Todas as crianças com AME Tipo III que não andavam alcançaram a pontuação máxima de 18 pontos, mantiveram a pontuação até o dia 1.150. Nas crianças com AME Tipo II o score de HFMSE foi fortemente relacionado com o score do ULM, com um coeficiente de correlação de $r = 0,87$.

No teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) uma das 11 crianças com AME Tipo II conseguiram andar de forma independente e demonstrou melhorias contínuas ao longo do tempo. No dia 1.150 a distância percorrida em 6 minutos pela criança foi de 180 metros. Nas crianças com AME Tipo III a melhora foi progressiva ao longo do tempo, com melhora média de 92,0 metros. Duas das quatro crianças que eram capazes de andar mas haviam perdido essa capacidade, conseguiram voltar a andar de forma independente durante o estudo. De 12 crianças, 6 avaliadas no dia 253 demonstraram resultados clinicamente significativos no teste (definidas como 13 metros) e 8 de 8 crianças demonstraram as melhorias no dia 1.050.

Os valores de CMAP e MUNE flutuaram ao longo do tempo em crianças com AME Tipo II. A média de amplitude aumentou em 0,4 e da área em 3,0. O valor médio de MUNE aumentou em 2,0. Nas crianças com AME Tipo III, para a amplitude de CAMP a média de aumento foi de 0,3 e de área foi de 0,1. Os valores de MUNE diminuíram com o tempo nessas crianças, decrescendo 29,6 no dia 1.150.

Todas as crianças apresentaram pelo menos 1 evento adverso durante o estudo. Os mais comuns (ocorrência em $\geq 20\%$ das crianças) foram: síndrome pós punção lombar, dor na cabeça, infecção do trato respiratório superior, dor no local da punção, dor nas costas, escoliose, piroxia, dificuldade respiratória e pneumonia viral,

insuficiência respiratória aguda e infecção respiratória sincicial. Nenhum evento adverso foi considerado como decorrente do nusinersena e nenhuma criança interrompeu o tratamento por conta dos eventos adversos. Não foram relevantes os valores dos exames laboratoriais e exames neurológicos.

O estudo apresenta como limitação o fato de ter sido financiado pelo laboratório fabricante do nusinersena. Foi um estudo aberto com pouco número de crianças e sem controle interno. Devido ao número de amostras, não foi possível análises de covariáveis nos parâmetros testados. As coletas dos valores dos parâmetros avaliados foram em datas diferentes, isso pode ter interferido nas melhorias observadas. No estudo CS2 as doses de nusinersena foram diferentes, isso pode ter interferido nos resultados obtidos em CS12. Os testes para avaliação de CMAP e MUNE é dependente do executor do teste e pode levar a variações na leitura dos resultados.

4.1.2 Revisão Sistemática

Meylemans et al., 2019 (17)

O Autor realizou uma revisão sistemática com o objetivo de investigar as evidências atuais sobre o tratamento com nusinersena em pacientes com AME. Foram incluídos 4 artigos, sendo 2 ensaios clínicos randomizados de fase 3, um ensaio clínico aberto de fase 2 e 1 ensaio clínico aberto de fase 1. As buscas foram realizadas nas bases de dados MEDLINE e CENTRAL, em dezembro de 2018. As referências dos artigos recuperados foram analisadas e uma segunda pesquisa foi realizada em abril de 2019 em busca de novos artigos. Só foram incluídos os artigos que avaliaram a eficácia do nusinersena nos pacientes com AME. A avaliação de qualidade dos estudos incluídos por desfecho está na Quadro 5.

- Função motora e marcos motores

Todos os 4 estudos avaliaram a função motora e os marcos motores do desenvolvimento, dois desses estudos foram classificados com nível metodológico de qualidade A2.

No ensaio clínico CHERIST, uma análise interina do desfecho primário foi realizada após 6 meses de uso do nusinersena e pelo menos 39 crianças completaram os 15 meses de avaliação com a imputação múltipla para completar os dados faltantes. Nessa análise com 54 crianças, 35 no grupo intervenção e 19 no grupo controle, e 72

crianças com dados imputados, 49 no grupo de intervenção e 23 no grupo controle, houve um aumento médio do HFMSE em relação à linha de base no grupo da intervenção (+ 4 pontos) e uma diminuição média no grupo controle (-1,9 pontos). Com a diferença significativa favorecendo o nusinersena o estudo foi terminado precocemente (95% IC 3.7 – 8.1; $p < 0,001$). Mais da metade dos pacientes do grupo da intervenção tiveram um aumento significativo no score do HFMSE de pelo menos 3 pontos, as maiores melhorias foram observadas nas crianças menores e naquelas que receberam o tratamento mais cedo.

No ensaio clínico ENDEAR, foi feita uma análise interina do desfecho primário marcos motores (MM) de acordo com a sessão 2 do Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE-2), o score foi analisado quando pelo menos 80 crianças terminaram os 6 meses de uso do nusinersena. Nessa análise de 78 crianças, 51 no grupo intervenção e 27 no grupo controle, uma porcentagem significativamente maior de crianças do grupo intervenção tiveram uma resposta significativa no MM (41% vs. 0%; $p < 0,001$) o que levou ao término precoce do estudo. Na análise final do desfecho secundário, o nusinersena também apresentou melhora significativa no score do Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) [71% vs. 3%; $p < 0,001$].

No estudo de Finkel et al., foi observada uma mudança significativa no score do HINE 2 para ambas as coortes combinadas e no grupo de 12mg, $p = 0,0002$ e $p < 0,0001$, respectivamente. O score do CHOP INTEND mostrou um aumento médio de 11,5 pontos. A coorte histórica mostrou um declínio médio de 1,27 pontos por ano em relação à linha de base (95% IC 0,21- 2,33; $p = 0,02$).

No estudo de Chiriboga et al., houve uma melhora significativa no score de HFMSE no grupo que utilizou 9mg de nusinersena no dia 85 e aos 9-14 meses foi observado um aumento médio no HFMSE de + 3,1 pontos ou 17,6% ($p = 0,016$) e + 5,8% ou + 32,8% ($p = 0,008$).

A avaliação da qualidade das evidências para os desfechos nos 4 estudos incluídos na revisão sistemática foi feita pelo sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations). A avaliação de qualidade encontra-se no Quadro 5.

Quadro 5 – Qualidade da evidência pelo sistema GRADE

Autor, ano	GRADE
1. Há uma mudança significativa em relação à linha de base no escore HFMSE com melhora em crianças com AME de início tardio tratadas com nusinersen 12 mg	
Mercuri et al., 2018	Moderada
2. Há um aumento significativo na quantidade de crianças com AME de início tardio, tratadas com nusinersen 12 mg, que têm uma melhora de ≥ 3 pontos no escore HFMSE	
Mercuri et al., 2018	Moderada
3. Não há aumento significativo na quantidade de crianças com AME de início tardio, tratadas com nusinersen 12 mg, que atingiram ≥ 1 novo marco motor da OMS	
Mercuri et al., 2018	Moderada
4. Há um aumento significativo na quantidade de lactentes com AME de início precoce tratados com nusinersen 12 mg, que têm uma resposta do marco motor de acordo com o HINE-2	
Finkel et al., 2017	Alta
5. Há um aumento significativo na quantidade de bebês com AME de início precoce tratados com nusinersen 12 mg, que têm uma melhoria de ≥ 4 pontos na pontuação CHOP-INTEND	
Finkel et al., 2017	Moderada
6. Há uma mudança significativa na quantidade de bebês com AME de início precoce, tratados com nusinersen 12 mg ou a combinação de lactentes tratados com 6-12 mg e 12 mg nusinersen, com melhora no escore HINE-2	
Finkel et al., 2016	Muito baixa
7. Há um aumento significativo no escore CHOP-INTEND em bebês com AME de início precoce, tratados com nusinersen 12 mg ou a combinação de lactentes tratados com 6-12 mg e 12 mg nusinersen	
Finkel et al., 2016	Muito baixa
8. Há uma melhora significativa no escore HFMSE em crianças com AME de início tardio tratadas com uma dose única de nusinersen 9 mg	
Chiriboga et al., 2016	Muito baixa
9. Existe um aumento significativo na sobrevida livre de eventos na quantidade de bebês com AME de início precoce tratados com nusinersen	
Finkel et al., 2017	Moderada
10. Existe um aumento significativo na sobrevida na quantidade de bebês com AME de início precoce tratados com nusinersen	
Finkel et al., 2017	Moderada
11. Não há aumento significativo na quantidade de lactentes com AME de início precoce tratados com nusinersen que não têm ventilação assistida	
Finkel et al., 2017	Moderada
12. Comparado a uma coorte histórica, em lactentes com AME de início precoce, há um aumento significativo na mediana da idade na morte ou ventilação permanente favorável ao tratamento com nusinersen intratecal (combinação de bebês tratados com 6-12 mg e 12 mg)	
Finkel et al., 2016	Muito baixa
13. Melhoria significativa da função motora e realização do desenvolvimento de marcos motores são observadas em bebês com AME tipo I tratado com nusinersen 12 mg	
Finkel et al., 2017	Alta
14. Melhoria significativa da função motora e conquista do desenvolvimento de marcos motores são observadas em crianças com AME de início tardio tratada com nusinersen 12 mg	
Mercuri, 2018	Moderada
15. A sobrevida e a sobrevida livre de eventos aumentam significativamente em lactentes com SMA tipo I tratados com nusinersen de 12 mg	
Finkel et al., 2017	Moderada

- Sobrevida

Dois estudos avaliaram a sobrevida, um foi classificado com qualidade metodológica nível A2.

No ENDEAR, na análise final, a sobrevida livre de eventos foi significativamente melhor no grupo de intervenção (61% vs. 32%; 95% IC 0,32-0,89; $p = 0,005$). Ficou mais pronunciado nos lactentes com duração média da doença superior a 13,1 semanas, e um aumento significativo menor nas crianças do grupo de tratamento. A sobrevida global também foi significativa favorecendo ao nusinersena (84% vs. 61%; 95% IC 0,18 – 0,77; $p = 0,004$). A ventilação permanente não foi significativa entre os grupos.

Em Finkel et al., a idade mediana de morte ou de ventilação não foi alcançada. Uma diferenciação na idade de morte ou ventilação permanente foi calculada comparando-se os bebês com duas cópias do SMN2 ($n = 17$) para bebês com duas cópias da coorte histórica, e foi significativa ($p = 0,0014$).

- Segurança

Os dois ensaios clínicos realizaram análise de segurança em todos os pacientes. Nenhum dos dois ensaios relataram alertas de segurança. Os eventos adversos observados foram relatados tanto no grupo de intervenção quanto no grupo controle. A maioria dos eventos não foram relacionados ao nusinersena e puderam ser explicados por outras causas. Os eventos adversos graves ocorreram em 17% dos pacientes tratados com nusinersena e 29% no grupo controle. Nenhuma criança interrompeu o tratamento ou foi retirada dos estudos devido a um evento adverso.

Finkel et al. E Chiriboga et al. Relataram boa tolerabilidade. No geral os eventos adversos mais relatados foram relacionados a punção lombar, como dores nas costas, dores de cabeça e vômito.

- Limitações

A revisão sistemática apresentou várias limitações. O Encerramento precoce dos ensaios clínicos, ENDEAR e CHERIST, devido ao fato do desfecho primário no primeiro ponto de análise ter sido estatisticamente significativo. Foi utilizado o método de imputação múltipla para os dados faltantes em 54 pacientes no CHERIST, assim, o tamanho do efeito real do tratamento não foi claro. Foi estimado um tamanho de amostra de 117 pacientes para que tivesse pelo menos 90% de chance de ser

detectado uma diferença média de 3 pontos no HFMSE. Na análise final, os dados foram disponíveis para 100 pacientes. Devido aos critérios de inclusão a população dos estudos foram de mais jovens e homogênea, não representativo da maioria dos pacientes com AME. Os ensaios clínicos foram com um número pequeno de pacientes e com período de seguimento curto. Os dados sobre idade de morte e ventilação comparados a uma coorte histórica devem ser usados com cautela, por conta do desenho do estudo e não foi possível comparar as características da linha de base por causa de informações insuficientes.

Não foram incluídos na revisão registro de ensaios clínicos, opiniões de especialistas e pesquisa na literatura cinzenta. A busca, extração de dados e avaliação dos estudos incluídos foram realizados apenas por um autor.

4.2 - Interpretação dos resultados

Das 4 coortes incluídas no estudo, apenas uma avaliou crianças com AME tipo I (início dos sintomas antes dos 7 meses de idade) (11), uma avaliou crianças com idade de início dos sintomas a partir dos 7 meses (15), sem idade limite e 2 avaliaram crianças com idade entre 2 e 15 anos (16, 14). As características das crianças foram variadas, algumas já estavam com traqueostomia e gastrostomia, algumas já andavam e outras não tinha adquirido essa capacidade. O tempo de seguimento também foi diferente, em duas coortes o tempo de seguimento foi 6 meses (11, 15) , em uma esse tempo foi de 12 meses (14) e em uma de 253 e 715 dias (16). As doses de nusinersena também variaram entre os estudos e dentro do mesmo estudo. E, por fim, em um estudo as ferramentas que avaliaram os desfechos foram diferentes das demais (16). Contudo, todos os estudos levaram em conta o número de cópias de SMN2 das crianças.

Três coortes avaliaram as habilidades motoras pela escala CHOP INTEND. No estudo que avaliou crianças com AME Tipo I (11), os resultados mostraram um aumento de 8-9 pontos na escala CHOP INTEND, em que crianças com menos de duas cópias de SMN2 tiveram um aumento discreto na escala, enquanto crianças que iniciaram o uso do nusinersena antes dos 7 meses de idade tiveram um ganho maior na escala. Crianças traqueostomizadas também apresentaram um ganho menor na escala. Esse estudo também avaliou os marcos motores do desenvolvimento pelo método de HINE-2, a melhora média foi de 1.4-2.1 pontos. Nenhuma das crianças conseguiu

ficar de pé ou andar e houve necessidade de ventilação mecânica, traqueostomia e gastrostomia.

Nas outras duas coortes a média na variação da escala CHOP INTEND foi parecida nos dois estudos, de 4,0 - 5,48, com crianças mostrando mudanças negativas. Na avaliação de HINE-2 a média também foi parecida com variação de 1,5 - 2,16 pontos independente do número de cópias de SMN2, com crianças apresentando mudanças negativas. No decorrer dos estudos algumas crianças necessitaram de gastrostomia, traqueostomia e ventilação não invasiva (14, 15).

A coorte que utilizou ferramentas diferentes para avaliar a função motora das crianças demonstrou que a função motora respondeu melhor ao uso do nusinersena nas crianças com AME tipo II em relação ao tipo III. No teste de caminhada apenas uma criança conseguiu a habilidade de andar de forma independente, porém, foi considerado significativo o ganho de metade das crianças avaliadas no teste (6 de 12 crianças), definido como 13 metros (16).

Os estudos incluídos na revisão sistemática avaliaram a função motora das crianças por meio de ferramentas distintas, crianças com idades diferentes e as doses de nusinersena também não foram iguais (17). Os resultados mostraram ganho significativos no desenvolvimento motor. Contudo, em dois estudos houve imputação de resultados o que pode explicar esse ganho nos grupos do nusinersena, e, ainda, esses mesmos estudos, com base nesses resultados satisfatórios encerraram os estudos precocemente. Os únicos desfechos com qualidade de evidência alta foram a melhoria na função motora e nos marcos motores do desenvolvimento em bebês com AME tipo I. O desfecho de aumento de sobrevida em AME tipo I em comparação com a coorte histórica apresentou uma qualidade de evidência muito baixa. No geral, as melhoras na função motora e marcos motores apresentaram qualidade de evidência moderada.

Em relação a segurança no uso do nusinersena, quatro dos cinco estudos incluídos fizeram essa análise (11, 15, 16, 17) . Todos concluíram não haver evento adverso grave relacionado ao uso do nusinersena, os eventos que ocorreram puderam ser atribuídos a outros fatores e ainda relacionados a punção lombar, como dores nas costas, dores de cabeça e vômito.

Os estudos tiveram muitas limitações, o patrocínio pelo laboratório fabricante do nusinersena, pode ter enviesado os estudos aumentando a significância dos resultados encontrados. O número pequeno dos participantes e o período curto de seguimento não

permite uma avaliação consistente dos resultados obtidos. Dois ensaios clínicos encerraram precocemente os estudos com base no resultado significativo do grupo do nusinersena. Acrescenta-se que em um desses estudos muitos resultados foram imputados, dessa forma, o tamanho do efeito real do tratamento não foi preciso.

5. RECOMENDAÇÕES NACIONAIS E INTERNACIONAIS

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC, no Brasil, decidiu em abril de 2019 recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente de modo ininterrupto, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, avaliação da efetividade clínica, reavaliação em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. Caso sejam apresentadas evidências adicionais sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para tratamento dos tipos II e III de AME 5q, o tema poderá ser reavaliado (18).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH*, do Canadá, em fevereiro de 2019, recomendou o reembolso do Nusinersena para o tratamento da AME 5q sob algumas condições, dentre elas constam: pacientes pré-sintomáticos com 2 ou 3 cópias do SMN2, pacientes com duração da doença inferior a seis meses e início dos sintomas na primeira semana após o nascimento, pacientes com 12 anos ou menos, com início dos sintomas após 6 meses e que nunca atingiram a capacidade de andar de forma independente e pacientes que não utilizam a ventilação invasiva permanente. Recomenda que o tratamento seja interrompido se, antes da quinta dose, não ocorrerem melhoras nos marcos motores avaliados pelos métodos de HINE-2, CHOP INTEND e HFMSE, e, ainda, se a ventilação mecânica invasiva for necessária. A redução do preço também foi um critério para a recomendação (19).

O *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, do Reino Unido, recomendou, em julho de 2019, o nusinersena como opção de tratamento para a AME 5q, somente para portadores pré-sintomáticos ou para os tipos I, II ou III, cumpridas as condições do contrato de acesso (20).

O *Scottish Medicine Consortium (SMC)*, da Escócia, recomendou, em abril de 2018, disponibilização do Nusinersena pelo sistema de saúde do país, contudo, sob uso restrito somente para pacientes com AME 5q Tipo I, considerando a relação de custo-

benefício do medicamento. Em julho de 2019 o Nusinersena recebeu autorização para ser utilizado pelos pacientes com AME Tipos II e III, por um período de até três anos, como medicamento órfão, enquanto são geradas mais evidências sobre sua eficácia (21).

6. RECOMENDAÇÃO

Com os resultados encontrados nos estudos do nusinersena não foi possível avaliar sua eficácia. Fatores como a heterogeneidade das amostras, os diferentes parâmetros de avaliação da função motora e o encerramento precoce de dois ensaios clínicos, considerando que em um deles alguns resultados foram imputados, colaboraram para a incerteza do real efeito do uso do nusinersena. Ressalta-se, ainda, que o nusinersena demonstrou diferentes resultados nos diferentes grupos de pacientes, não sendo possível afirmar sua eficácia na população geral nos portadores de AME. No desfecho sobrevida, a qualidade da evidência foi muito baixa.

Considerando, ainda, o custo mensal do tratamento com o nusinersena que, tendo em vista os resultados obtidos nos estudos, não se justifica, fica recomendada a não incorporação da tecnologia no sistema de saúde.

Considera-se a necessidade de realização de novos ensaios clínicos controlados com maior período de seguimento para cada um dos tipos de AME para que se possa precisar o real efeito no uso do nusinersena nas diferentes populações.

7. REFERÊNCIAS

1. Zanoteli E, Peres A, ... AO-R, 2004 undefined. *Biologia molecular nas doenças do neurônio motor*. [revistaneurociencias.com.br](http://www.revistaneurociencias.com.br) [Internet]. [cited 2018 Jul 15]; Available from: [http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN_12_01/Pages from RN 12 01-4.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2004/RN_12_01/Pages%20from%20RN_12_01-4.pdf).
2. Silva M da, Przysieszny A, Capellani O. Síndrome de Werdnig-Hoffman (amiotrofia espinal do tipo 1): relato de caso. 2013 [cited 2018 Jul 15]; Available from: <http://www.acm.org.br/acm/revista/pdf/artigos/1220.pdf>.
3. Lally C, Jones C, Farwell W, Reyna SP, Cook SF, Flanders WD. Indirect estimation of the prevalence of spinal muscular atrophy Type I, II, and III in the United States. [cited 2018 Jul 30]; Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/44c3/e970dc7b2d8e695bd6a79f2b1736f51ae737.pdf?_ga=2.16528754.53519784.1532997810-1445444589.1532997810.
4. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010.
5. Darras BT. Spinal muscular atrophies. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Oct 11];62(3):743–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26022173>.
6. Wadman RI, Bosboom WM, van der Pol WL, van den Berg LH, Wokke JH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Apr 18 [cited 2019 Sep 14]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006281.pub4>.
7. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 [cited 2018 Aug 8];12(1):124. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676062>.
8. Barbosa de Lima M, Froes Orrico K, Paula França Moraes A, Sueli Negrão Santos Ribeiro C. Atuação da fisioterapia na doença de Werdnig-Hoffmann: relato de caso *Physical therapy on Werdnig-Hoffmann disease: case report* [Internet]. Vol. 18, *Rev Neurocienc*. 2010 [cited 2018 Aug 13]. Available from: [http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/321_relato de caso.pdf](http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2010/RN1801/321_relato_de_caso.pdf).
9. Orsini M, Miguel R, Rg De Freitas M, Calheiros De Sá MR, Pimentel De Mello M, Botelho JP, et al. Uma revisão das principais abordagens fisioterapêuticas nas atrofia musculares espinhais *A revision of the main physical therapy approaches in spinal muscular atrophies* [Internet]. [cited 2018 Aug 13]. Available from: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10651/2/>.

10. Chrun LR, Rossato Chrun Costa L, Da Silva Miranda G, Monteiro Almeida F. Atrofia muscular espinhal tipo I: aspectos clínicos e fisiopatológicos. *Rev Med* [Internet]. 2017 Dec 22 [cited 2018 Aug 14];96(4):281. Available from: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/116499>.
11. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):135–43.
12. SPINRAZA® nusinersena. [Bula]. Alemanha. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 2019.
13. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci*. 2017 Apr 29;20(4):497–9.
14. Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data. *Ann Neurol*. 2019 Sep;86(3):443–51.
15. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. 2018 Oct;91(14):e1312–8.
16. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019 May;92(21):e2492–506.
17. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2019 Aug.
18. BRASIL, Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. 2019.
19. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [homepage na internet]. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Spinraza® [Acesso em 08 out 2019]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/search?keywords=nusinersen>.
20. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 7]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta588.
21. Scottish Medicine Consortium (SMC) [homepage internet]. Nusinersen (Spinraza®) [acesso em 08 out 2019]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>.