

Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 2 e 3

Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde

Preparado para o Ministério da Saúde – CONITEC
***Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a
terceiros, sem autorização da Biogen, sob as penas da Lei.***

Setembro de 2020

Sumário

Sumário	2
Lista de Tabelas.....	5
Lista de Figuras.....	6
Lista de Siglas e Abreviaturas	8
Resumo executivo	9
A doença: atrofia muscular espinhal 5q.....	10
Introdução.....	10
Sinais, sintomas e manejo clínico	10
Carga social e econômica da AME 5q	14
Fisiopatologia	16
Diagnóstico da AME 5q	21
Ferramentas de avaliação clínica da AME 5q	22
Epidemiologia.....	24
Prevalência	24
Revisão por Verhaart e colaboradores	24
Incidência.....	27
Simulação e meta-análise de Ogino e colaboradores.....	27
Triagem de recém-nascidos e portadores de AME 5q.....	28
Estudos epidemiológicos na América Latina.....	29
Estudos no Brasil	29
Análise clínica e molecular de pacientes brasileiros com AME.....	30
Doenças de neurônio motor em um hospital universitário de Fortaleza.....	30
Dificuldades diagnósticas na AME 5q.....	31
Frequência relativa de diagnósticos de doenças neuromusculares em um centro de referência.....	31
Descrição da tecnologia.....	32
Evidências científicas.....	35
Revisão sistemática de literatura	35

CrITÉrios de inclusão de artigos.....	35
Bases de dados e estratégia de busca.....	35
Resultados.....	36
Estudos Clínicos	41
Estudo CS4 (CHERISH)	41
Estudos CS2 e CS12	47
Análise de segurança de crianças com AME de início tardio tratadas com nusinersena em ensaios clínicos	52
Estudos Observacionais	54
França.....	54
Estados Unidos	55
Hungria	56
Estudos em adultos.....	57
Apresentaes em congressos: extensões de longo prazo dos estudos CHERISH e CS2/CS12.....	68
Extensão CHERISH - SHINE	68
Extensão CS2/CS12 - SHINE.....	69
Qualidade de vida em CHERISH e CHERISH-SHINE	70
Trabalho não publicado: estudo observacional retrospectivo envolvendo pacientes com AME 5q de início tardio em um centro brasileiro	71
Discussão sobre evidências clínicas	73
Preço proposto para incorporao	75
Análise de custo-efetividade.....	75
Limitaes metodológicas para ACE em doenças raras.....	75
A utilizao de ACE em doenças raras.....	75
Análise de custo-efetividade de nusinersena.....	78
Introduo	78
Estrutura do modelo	78
Horizonte de tempo	79
Dados de sobrevida.....	79
Probabilidades de transio.....	80
CrITÉrios de abandono de terapia.....	81
Necessidade de intervenes clínicas	81
Custos	82

Valores de utilidade	83
Resultados	83
Análise de sensibilidade.....	84
Discussão	84
Análise de impacto orçamentário.....	84
Objetivo	84
Horizonte temporal e taxa de desconto	84
População	84
Estimativa do número de casos de AME 5q no Brasil.....	84
Percentual de pacientes recebendo nusinersena	85
Taxa de descontinuação.....	87
Custos assumidos	87
Custo por dose	87
Doses por ano	87
Resultados.....	87
Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena.....	88
Limitações deste estudo.....	89
Inclusão por outras agências	89
Conclusões.....	91
Referências.....	92

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação clínica da AME 5q em subtipos.	11
Tabela 2. Estudos identificados por Veerhart e as prevalências encontradas para AME 5q Tipo 1.	25
Tabela 3. Estudos identificados por Veerhart e as prevalências encontradas para AME 5q tipo 2 e 3.	26
Tabela 4. Estudos identificados por Ogino e as incidências encontradas para AME.	28
Tabela 5. Proporção de pacientes analisados com deleções o gene <i>SMN1</i> (100).	30
Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	35
Tabela 7. Termos utilizados na estratégia de busca.	36
Tabela 8. Resumo dos estudos encontrados nesta Revisão Sistemática.	38
Tabela 9. Estudos incluídos manualmente: apresentações em congresso.	39
Tabela 10. Estudo incluído manualmente: estudo não publicado e incluído com autorização do autor e estudos publicados após revisão sistemática.	40
Tabela 11. Resultados do desfecho primário e desfechos secundários no estudo CHERISH (9).	43
Tabela 12. Eventos adversos reportados em >20% dos pacientes no estudo CS4 (CHERISH).	46
Tabela 13. Resumo esquemático do estudo CS4 (CHERISH).	46
Tabela 14. Eventos adversos reportados em >20% dos pacientes no estudo CS4 (CHERISH).	50
Tabela 15. Resumo esquemático dos estudos CS2 e CS12.	51
Tabela 16. Resultados de segurança dos ensaios clínicos que avaliaram nusinersena em pacientes com AME de início tardio.	53
Tabela 17. Medidas de resultados funcionais na linha de base, visita 4 (dia 63), visita 5 (dia 180) e visita 6 (dia 300) (123).	58
Tabela 18. Distribuição de pacientes por tipo de AME nas análises de 6, 10 e 14 meses.	59
Tabela 19. Alterações nos escores de HFMSE, RULM e no 6MWT versus linha de base em estudo observacional prospectivo com pacientes adultos (122).	62
Tabela 20. Alterações nos escores de HFMSE e RULM nos tipos 2 e 3.	62
Tabela 21. Resultados de segurança do estudo observacional prospectivo que avaliou pacientes adultos atendidos em nove centros da Alemanha (122).	63
Tabela 22. Resultados em T6, T10 e T14 em subgrupos de pacientes tipos 2 e 3 (131).	67
Tabela 23. Principais características das ACEs de relatórios de medicamentos incorporados para tratamento de doenças raras.	77
Tabela 24. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde - início tardio.	80
Tabela 25. Probabilidades de transição entre estados - doença de início tardio.	81
Tabela 26. Valores de utilidade utilizados no modelo de doença de início tardio.	83
Tabela 27. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil.	85

Tabela 28. Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes incidentes	86
Tabela 29. Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes incidentes	86
Tabela 30. Países com cobertura de nusinersena para AME 5q de início tardio	90

Lista de Figuras

Figura 1. Histopatologia da AME. Comandos motores cerebrais são transmitidos através de neurônios motores espinhais [flecha em (A), indivíduo saudável], que são perdidos no paciente com AME (B). Quando comparadas às fibras musculares saudáveis (C), as fibras musculares de pacientes com AME são atrofiadas e intercaladas com fibras atrofiadas (D). Reproduzido de Lunn 2008 (15).	18
Figura 2. Etiologia genética da AME 5q.	19
Figura 3. Distribuição de tipos de AME 5q de acordo com o número de cópias de <i>SMN2</i>, baseado em dados compilados de 3459 pacientes. Retirado de Calucho 2018.	20
Figura 4. Algoritmo para diagnóstico de AME 5q, adaptado de Mercuri, et al. 2018.	21
Figura 5. Genética da AME 5q e mecanismo de ação do nusinersena. Adaptada de Corey 2017.	33
Figura 6. Posologia de nusinersena.	34
Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos.	37
Figura 8. Fluxo de pacientes do estudo clínico CS4 (CHERISH).	41
Figura 9. Evolução da escala HFMSE ao longo do estudo.	44
Figura 10. Alterações na escala HFMSE, por paciente, nos meses 9 (A), 12 (B) e 15 (C).	44
Figura 11. Alterações na escala HFMSE no mês 15 em relação ao início do estudo de acordo com idade (A) e duração de doença (B).	45
Figura 12. Visão geral (A) e fluxo de pacientes (B) dos estudos CS2 e CS12.	47
Figura 13. Resultado da mudança média da linha de base na escala <i>Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded</i> (HFMSE) nos estudos CS2 e CS12.	48
Figura 14. Mudanças da linha de base no escore de <i>Upper Limb Module</i> (ULM) (A) e na distância percorrida no <i>six-minute walking test</i> (6MWT) (B) nos estudos C2 e C12.	49
Figura 15. Visão geral dos ensaios clínicos de nusinersena para pacientes com AME de início tardio.	52
Figura 16. Fluxo de pacientes do estudo observacional realizado com pacientes adultos em nove centros da Alemanha (122)	59
Figura 17. Mudanças no escore HFMSE da linha de base para 6 meses (A), 10 meses (B) e 14 meses (C)	60
Figura 18. Resultados em desfechos reportados por pacientes em tratamento com nusinersena.	65
Figura 19.	67

Figura 20. Resultado de eficácia da extensão aberta (SHINE) do estudo CHERISH. Desfecho: HMFSE (127)	69
Figura 21. Variações na escala HMFSE nos grupos com e sem uso de nusinersena	71
Figura 21. Estrutura do modelo de Markov para início tardio	79
Figura 23. Curvas de sobrevida utilizadas no modelo de início tardio	80
Figura 24. Número de pacientes em tratamento com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.	88
Figura 25. Número de frascos utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.	88
Figura 26. Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio em 5 anos	89

Lista de Siglas e Abreviaturas

Abreviatura	Designação
ACE	Análise de custo-efetividade
AIO	Análise de impacto orçamentário
AME	Atrofia muscular espinhal
AME 5q	Atrofia muscular espinhal ligada ao cromossomo 5q
AVAQ	Anos de vida ajustados para a qualidade
CHOP-INTEND	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i> (Teste de doenças neuromusculares infantis do Hospital Infantil da Filadélfia)
CID	Classificação internacional de doenças
CPK	Creatinofosfoquinase
CQ	Níveis de creatina-quinase
CYP450	Citocromo P450
DataSUS	Departamento de informática do SUS
EA	Evento adverso
EMG	Eletromiografia
HFMSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale Expanded</i> (Escala Motora Funcional expandida Hammersmith)
HINE-2	<i>Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2</i> (Exame Neurológico Infantil de Hammersmith - Parte 2)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
<i>IGHMBP2</i>	<i>Immunoglobulin-helicase-μ-binding protein 2</i>
MLPA	Amplificação Multiplex de Sondas Dependente de Ligação
<i>NAIP</i>	Proteína inibidora de apoptose neuronal
OAS	Oligonucleotídeo antisense
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
QALY	<i>Quality-adjusted life years</i>
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativo
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RNA	Ácido ribonucleico
RNAm	RNA mensageiro
SIA	Sistema de informação ambulatorial
SCE	Sequenciamento completo do exoma
SCG	Sequenciamento completo do genoma
SIH	Sistema de informação hospitalar
SMA	<i>Spinal muscular atrophy</i>
SMARD	Atrofia Muscular Espinhal com dificuldade respiratória
SMN	Sobrevivência do neurônio motor
<i>SMN1</i>	Sobrevivência do neurônio motor 1
<i>SMN2</i>	Sobrevivência do neurônio motor 2
SUS	Sistema único de saúde
<i>UBA1</i>	Gene da <i>Ubiquitin Like Modifier Activating Enzyme 1</i>
VCN	Velocidade de condução nervosa
VNI	Ventilação não-invasiva

Resumo executivo

A Doença: Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior (1–3). A revisão aqui apresentada trata especificamente da AME 5q tipos 2 e 3. A AME 5q é causada por mutações no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*), localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), o que causa morte de neurônios motores espinhais inferiores. Nos casos graves, a AME 5q pode causar a morte.

As mutações em *SMN1* que causam a AME 5q fazem com que esse gene não produza a proteína SMN. No entanto, existe um segundo gene localizado no cromossomo 5 que também é capaz de produzir essa proteína. Esse gene é conhecido como *SMN2* (*survival motor neuron 2*) (4,5). A maioria dos transcritos produzidos por *SMN2* perdem o éxon 7 durante seu processamento. Esse éxon contém parte das informações necessárias para síntese da proteína SMN. O número de cópias de *SMN2* e a quantidade produzida de proteína SMN, que varia entre 10 e 40% dos níveis normais, se correlacionam com a gravidade da doença (6).

A AME 5q pode ser classificada de acordo com a idade de aparecimento dos sintomas. Na AME 5q de início precoce pacientes apresentam os primeiros sinais antes dos seis meses de idade, enquanto na AME 5q de início tardio, pacientes apresentam os primeiros sintomas a partir dos 7 meses de idade.

Descrição da Tecnologia: Nusinersena é um oligonucleotídeo antisense (OAS) desenhado para se ligar ao RNAm transcrito do gene *SMN2* e impedir a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula, promovendo a produção de proteína SMN funcional. O medicamento é administrado por via intratecal, por punção lombar, uma vez que moléculas deste tipo não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica quando administradas sistemicamente (7–12).

Evidências Científicas: Nusinersena teve sua eficácia e segurança avaliada em diferentes perfis de pacientes com AME 5q de início tardio por meio de estudos de fase 1/2 e 3, cujas extensões abertas de longo prazo já tiveram resultados favoráveis publicados. Adicionalmente, a efetividade do medicamento foi demonstrada por meio de estudos observacionais prospectivos e retrospectivos, envolvendo ampla gama de perfis de pacientes, envolvendo inclusive pacientes adultos. De forma geral, o que se conclui é que os pacientes que fazem uso de nusinersena têm, em geral, melhora ou estabilização da função motora, algo não esperado na história natural da doença.

A doença: atrofia muscular espinhal 5q

Introdução

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior (1–3). Essas doenças são causadas por mutações deletérias em genes diversos, apresentam diferentes padrões de herança genética e são associadas a considerável variabilidade fenotípica; essas características divergentes são utilizadas para sua categorização (1,6). Alguns exemplos são a AME com insuficiência respiratória (conhecida como SMARD – *spinal muscular atrophy with respiratory distress*), causada por mutações no gene *IGHMBP2*, e a AME infantil associada à artrogripose ligada ao X, causada por mutações no gene *UBA1* (12). Dentro desse grupo de doenças, AME 5q corresponde a 95% dos casos de AME e é também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. É causada por mutações no gene *SMN1*, localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), o que causa morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte, e é atualmente a causa genética mais comum de morte infantil (1,13,14). É dividida em cinco subtipos, de acordo com a idade de início e a função motora máxima atingida (15). Esse documento trata especificamente da AME 5q tipos 2 e 3.

Sinais, sintomas e manejo clínico

A AME 5q é uma doença genética neuromuscular caracterizada pela degeneração de neurônios motores inferiores do corno anterior da medula espinhal. A morte dessas células nervosas leva à atrofia, hipotonia e, conseqüentemente à fraqueza muscular em membros inferiores e superiores, além da musculatura axial, intercostal e bulbar. Dessa forma, os sinais musculares característicos da doença são majoritariamente neurogênicos. Apesar de grande variabilidade fenotípica, os sinais e sintomas apresentam-se de forma geralmente simétrica e mais grave nos membros inferiores, quando comparados aos membros superiores, e em regiões proximais, quando comparadas a regiões distais. Além disso, a doença apresenta sempre evolução progressiva, independentemente do fenótipo ou da idade do paciente (2,15–18). Há poucos e limitados estudos epidemiológicos de AME 5q e, em geral, a incidência é estimada em 1 caso a cada 10.000 nascidos vivos (19). Uma discussão mais aprofundada desses dados é apresentada mais adiante, na seção de [epidemiologia](#) deste dossiê.

A apresentação clínica da AME 5q é variável, abrangendo desde pacientes que requerem ventilação mecânica ao nascimento ou que nunca se sentam ou andam até pacientes que são capazes de andar e têm qualidade de vida próxima à de pessoas sem a doença. Essa variabilidade fenotípica é associada principalmente a fatores como idade de início dos sinais e sintomas da AME 5q e presença de modificadores genéticos, o que torna mais complexa a história natural da doença (3). Essas características levaram à definição de subgrupos clínicos para uma mesma doença, baseados nos marcos motores atingidos pelos indivíduos afetados (sentar e andar de forma independente) e na idade de aparecimento dos sintomas (Tabela 1). Apesar das vantagens clínicas dessa classificação, ela nem sempre é adequada como valor prognóstico, já que muitos pacientes não se encaixam facilmente em uma ou outra categoria. Subtipos devem então ser considerados como categorias limitadas dentro de um espectro clínico contínuo de uma única doença progressiva (3,16,18,20–25).

Os subtipos são uma classificação retrospectiva, já que se baseiam em atingimentos de marcos motores durante a vida do paciente. Há casos de crianças que não se encaixam perfeitamente nas categorias. Assim, é adequado referir-se à AME 5q de início precoce, cujos pacientes geralmente se enquadram no tipo 1; e à AME 5q de início tardio, cujos pacientes geralmente se encaixam nos tipos 2 ou 3. Ao diagnóstico, não é possível determinar com certeza quais marcos motores serão atingidos pelo paciente, nesses casos, o uso da idade de início da doença se faz mais adequado(26).

É possível também classificar a AME 5q com base no momento do diagnóstico em relação aos sintomas, já que o diagnóstico definitivo se dá por técnicas de biologia molecular que detectam mutações no gene envolvido (1,23,27). Apesar da existência dessas classificações, a presença de hiporreflexia, hipotonia, atrofia e fraqueza muscular é comum aos subtipos; afinal trata-se de uma única doença (23).

Tabela 1. Classificação clínica da AME 5q em subtipos.

AME 5q	Idade de Início	Maior função motora alcançada	Expectativa de vida*
Tipo 0	Pré- ou neonatal	Nenhuma	Poucos dias / semanas
Tipo 1	0 – 6 meses	Não senta	< 2 anos
Tipo 2	7 – 18 meses	Senta, não fica em pé e não anda	> 2 anos
Tipo 3	> 18 meses	Fica em pé e anda	Normal
Tipo 4	A partir da segunda década	Anda	Normal

*Expectativa de vida de acordo com a história natural da doença (15).

A AME 5q Tipo 0 tem início de sinais e sintomas durante o período pré-natal que, em alguns casos, podem ser detectados como diminuição de movimentos fetais. Indivíduos afetados apresentam

graves sintomas ao nascimento, como hipotonia profunda, grave fraqueza muscular corporal e facial, insuficiência respiratória e incapacidade de sucção e deglutição (28). Há necessidade de suporte ventilatório já nas primeiras horas após o parto, e em geral a expectativa de vida é de poucos dias ou semanas, não ultrapassando os seis meses de idade. Em 2016, somente 37 casos de AME 5q Tipo 0 haviam sido reportados na literatura (21,24,28,29).

A AME 5q Tipo 1, também conhecida como doença de *Werdnig-Hoffman*, representa a forma mais comum da doença, contribuindo com 58% a 60% dos casos reportados na literatura (19,30). Nesta forma da doença, sinais e sintomas aparecem até o sexto mês de vida (AME 5q de início precoce), e quanto mais cedo eles aparecem, pior o prognóstico (31,32). Estes pacientes nunca são capazes de sentar-se sem auxílio e têm perda completa da capacidade de movimentação geralmente no primeiro ano de vida (33–35). Nesses casos, a fisioterapia e reabilitação motora têm como objetivos principais a otimização funcional e minimização de perdas motoras e funcionais. As intervenções incluem alongamentos, uso de órteses e cadeiras especializadas para estabilização postural e promoção de mobilidade, tecnologias de auxílio de comunicação, como rastreamento ocular, e fisioterapia torácica, integrada ao manejo respiratório. Atrofia e hipotonia muscular causam também o desenvolvimento de disfagia (dificuldade de deglutição), o que pode cursar com deficiências nutricionais; frequentemente os pacientes requerem suporte nutricional por tubo gástrico temporária ou cronicamente (32). As comorbidades e intercorrências respiratórias são a maior causa de morbidade e mortalidade dos indivíduos com AME 5q Tipo 1 (23,31,32). Nusinersena já é disponibilizado no SUS para pacientes com AME 5q tipo 1 (36).

A AME 5q Tipo 2 afeta cerca de 29% dos pacientes com AME 5q (37), que geralmente apresentam início dos sinais e sintomas entre os seis e dezoito meses de vida (AME 5q de início tardio). Esses pacientes são ou foram capazes de ficar sentados de forma independente, mas não são capazes de andar sem auxílio (22,23,38,39). Observa-se perda progressiva de função motora, associada à perda de função muscular (17,40). A morbidade da AME 5q Tipo 2 é associada primariamente a problemas ortopédicos, que incluem escoliose precoce, grave e progressiva, contraturas nos membros superiores e inferiores, alto risco de fraturas espontâneas devido à osteopenia, e movimentos mandibulares reduzidos, o que evidencia envolvimento bulbar (17,38,41–43).

Escoliose grave e progressiva é observada em praticamente todos os pacientes com AME 5q Tipo 2, e origina deformidades na caixa torácica, crescente obliquidade pélvica com subluxações frequentes e instabilidade postural, além de função pulmonar reduzida por constrição da capacidade vital pulmonar (38,42). A maioria dos pacientes desenvolve diferentes graus de cifose (44). A

prevenção da progressão de escoliose é um dos objetivos do plano de reabilitação, composto de alongamentos, posicionamento através do uso de órteses e cadeira de rodas, promoção de mobilidade e exercícios, e fisioterapia motora. O tratamento da escoliose nesses pacientes geralmente inclui utilização inicial e paliativa de órteses, com intuito de apoiar o tronco hipotônico e, mais tarde, cirurgia de fusão espinal, com objetivo de estabilização da coluna de modo a recuperar a habilidade de sentar sem apoio dos braços e diminuir o impacto nas costelas e pelve. Na maior parte dos casos, esse procedimento é realizado no início da adolescência (38,42,44). As contraturas são resultado de movimentação reduzida, longos períodos em uma mesma posição e desequilíbrio entre atividade muscular agonista e antagonista. Seu manejo, assim como o da escoliose, faz parte do plano de reabilitação. Em alguns casos as contraturas causam altos níveis de dor e de perda funcional, e pode ser necessária abordagem cirúrgica (44).

O prejuízo na função respiratória na AME 5q Tipo 2 se deve tanto às deformidades da caixa torácica causadas pela escoliose e pela própria atrofia muscular, como pela fraqueza de músculos respiratórios, especialmente os intercostais. Assim como na AME 5q Tipo 1, pacientes apresentam dificuldades na eliminação de secreções de vias aéreas, hipoventilação, infecções do trato respiratório recorrentes e atelectasia (45,46). O manejo respiratório inclui uso de equipamento de insuflação-exsuflação mecânica em pacientes com tosse inefetiva, além do uso proativo de VNI em todos os pacientes sintomáticos (44). Assim como pacientes como outros tipos de AME 5q, as crianças com Tipo 2 devem ter seu crescimento e estado nutricional frequentemente monitorado. Comumente observa-se dificuldades de mastigação e fadiga durante a alimentação, além da disfagia e risco de broncoaspiração. Intervenções incluem mudança de composição e textura de dieta, colocação de vias alternativas para complementação nutricional, uso de suplementos alimentares, terapia ocupacional e fonoterapia (47). Estudos de história natural mostram que pacientes com AME 5q Tipo 2 têm expectativa de vida reduzida (16,39).

A AME 5q Tipo 3, também conhecida como doença de *Kugelberg-Welander*, representa cerca de 13% dos casos e tem início após os dezoito meses de idade (AME 5q de início tardio) (19,30). Inicialmente, pacientes são capazes de andar sem auxílio, mas com a progressão da doença passam a deambular com dificuldade até perderem essa função. A perda da habilidade de caminhar ocorre entre as segunda e quarta décadas de vida, dependendo geralmente da idade de início da doença (16,17). A reabilitação nesses pacientes tem como objetivo manter, recuperar ou promover função, mobilidade, equilíbrio e resistência e inclui programas de exercício, alongamento e uso de cadeiras de rodas, quando recomendado. Pacientes como AME 5q Tipo 3, especialmente os de início mais precoce, podem

apresentar comorbidades ortopédicas similares às do Tipo 2 que são manejadas de forma semelhante, como contraturas, osteopenia, subluxações, deslocamento de quadril e escoliose (38,42); da mesma forma, podem ter sua capacidade pulmonar vital afetada, com episódios de apneia do sono e hipoventilação (45,46). A expectativa de vida desses pacientes é similar àquela da população saudável (1,16,23).

Carga social e econômica da AME 5q

Apesar de ser uma doença rara, a AME 5q é a principal causa genética de mortalidade infantil, além de causar enorme impacto em termos de morbidade entre os indivíduos acometidos (15). Quando se analisa carga social e qualidade de vida de pessoas com AME 5q é importante ressaltar que a doença não afeta funcionalmente o encéfalo, de forma que pacientes apresentam inteligência e funções cognitivas similares a de indivíduos não afetados. Além disso, há evidências de que, durante a adolescência, pacientes com AME 5q tem melhor desempenho em aspectos da inteligência mediados pelo ambiente, talvez como compensação de suas restrições motoras: com menor capacidade de expressão motora, a cognição se torna o maior ativo criativo (48). Paralelamente, indivíduos com AME 5q sofrem desconforto e estigma social, além de dificuldades emocionais. Isso ocorre pelos desafios cotidianos como fadiga aumentada, constrangimento e frustrações pelas limitações físicas, falta de acessibilidade, tratamento diferenciado pelo grupo social, dificuldades na realização de atividades fora de casa pela quantidade e volume de equipamentos de suporte respiratório e motor e limitações na independência na realização de atividades diárias, como alimentação, higiene e cuidado pessoal. Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 1 e Tipo 2 convivem com a expectativa de uma morte prematura, o que indubitavelmente traz alto impacto emocional e psicológico (49,50).

Assim como no Tipo 1 da doença, a principal causa de mortalidade no Tipo 2 é complicação respiratória, agravada pelo alto risco de ocorrência de escoliose. O uso de ventilação não invasiva é comum e recomendado, porém, em alguns casos, há necessidade de ventilação invasiva/traqueostomia (44,51,52). A expectativa de vida é reduzida, já tendo sido reportada idade média de morte de 15,8 anos (53), e probabilidade de sobrevivência entre 77% e 93% aos 20 anos e 52% aos 40 anos (18,54). Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 2 sofrem perda progressiva de força e função motora, o que impacta de forma significativa a qualidade de vida. Além de não serem capazes de andar, esses pacientes perdem função dos membros superiores com a progressão da doença. O uso de cadeira de rodas, idealmente motorizadas, é necessário para promoção de mobilidade, assim como o suporte intenso de cuidadores para tarefas básicas, tais quais alimentação e cuidados pessoais, assim

como ocorre com pacientes com tipo 1 (49,50,55). Muitos dos aspectos relacionados à carga social e emocional de pacientes com AME 5q Tipo 2 são comuns aos pacientes com AME 5q Tipo 3, já que a progressão da doença leva à perda da capacidade de deambulação e perda de força muscular e função motora, de forma geral (16,17). A perda da capacidade de deambulação é um marco importante na evolução do paciente, e traz alto impacto na qualidade de vida e saúde mental (49,50). Um estudo realizado em países da América do Norte, América Latina e Europa demonstra mediana de tempo para perda de deambulação a partir do momento do diagnóstico confirmado por teste genético que varia de 48 a 138 meses (52).

Outra forma de avaliar a carga humanística relacionada à AME 5q é por meio da identificação da utilização de recursos médicos por esses pacientes. Um estudo recentemente realizado nos Estados Unidos avaliou duas coortes presentes em banco de dados de contas médicas com ao menos duas ocorrências de utilização de recursos relacionados a AME 5q (CID-9: 335.0, 335.1x) separadas pelo período de pelo menos um mês, no período de 2010 a 2015 (56). A coorte A incluiu pacientes nascidos a partir de 2010 e a coorte B apresentou pacientes com até 18 anos de idade em 2018. Infere-se que exista alta probabilidade de, na primeira coorte, observar-se utilização de recursos próxima à data de diagnóstico de AME 5q. Nesta coorte, em um período de acompanhamento de 22,7 meses, houve, em média, 3,1 hospitalizações por paciente (sendo que 68,8% dos indivíduos tiveram ao menos uma hospitalização), com tempo médio de duração de 13 dias (máximo de 183 dias), além de 3,7 atendimentos de emergência por paciente. A 54,1% dos pacientes foram disponibilizadas máquinas de sucção, a 44,3% foram fornecidas máquinas assistência à tosse, 39,2% fizeram uso de dispositivos para terapia respiratória de pressão positiva intermitente e 31,5% receberam máquinas de BiPAP/CPAP. Os principais motivos para utilização de recursos foram: anormalidades respiratórias (38,9%), colapso pulmonar (30,3%), falência respiratória (30,3%) e dificuldade de alimentação (28,7%). A coorte B, de pacientes com idade mais elevada (mas ainda assim com AME 5q de início precoce), chama à atenção a alta proporção de pacientes com relato de escoliose (59,8%) e com utilização de recursos a ela relacionada (46,7%) (56).

Outro estudo, realizado em 2018, relatou que pacientes adultos ou jovens, que tiveram duração média de 7,4 dias de hospitalização, passaram 7,1 dias, em média, em unidade de tratamento intensivo (UTI)(57).

Além da evidente carga social diretamente relacionada à queda na qualidade de vida do indivíduo acometido e na expectativa de vida, deve-se levar em conta também os efeitos da AME 5q sobre familiares e cuidadores. Estudos mostram que existe diferença estatisticamente significativa na

qualidade de vida entre pais e mães de crianças saudáveis e de crianças com AME 5q, especialmente no que diz respeito ao estresse, relacionado à falta de auxílio social, nível de incapacidade motora e problemas comportamentais do paciente (48). Familiares relatam também dificuldades relacionadas a atrasos de diagnóstico que podem chegar a anos, à falta de informações sobre a doença e à falta de profissionais adequadamente capacitados para lidar com a AME 5q (49,50,58,59). Em casos mais graves, pais e mães devem fazer escolhas difíceis quanto a intervenções invasivas e início dos cuidados paliativos, em tentativas de equilíbrio entre duração e qualidade de vida (44,49,60,61). Todos esses fatores trazem impactos prejudiciais à saúde psicossocial da família que convive com a AME 5q, impactos estes de difícil mensuração.

Com relação à carga econômica da doença, estima-se que, apenas nos Estados Unidos, a AME 5q seja responsável por custos próximos a um bilhão de dólares ao ano. O custo *per capita* em 2009 foi estimado em US\$ 122 mil (62). Vale ressaltar que a carga econômica desta doença vai muito além de custos médicos diretos, mas também envolve custos familiares, como adaptação do domicílio, troca ou adaptação de carro, viagens e contratação de médicos e cuidadores profissionais na área de neurologia, neuropediatria, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, pneumologia, ortopedia, nutrição, cirurgia ortopédica e gástrica, enfermagem e entre outros (62).

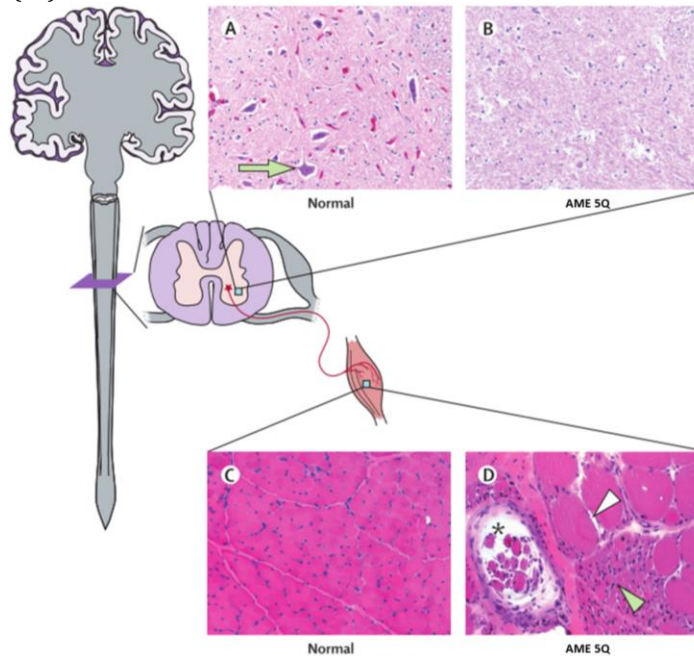
Fisiopatologia

Doenças neuromusculares são aquelas que atingem unidades motoras, termo usado para designar as unidades básicas da função motora – um neurônio motor e o grupo de fibras musculares inervados por este (63). A AME 5q é uma doença neuromuscular, e os diversos fenótipos clínicos têm uma mesma causa: a degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, causada pela diminuição dos níveis da proteína SMN (6).

Os sinais e sintomas clínicos da AME 5q podem ser resumidos em atrofia, fraqueza e hipotonia musculares e suas consequências nos diversos sistemas, como respiratório, gastrointestinal e osteomuscular. Estudos histopatológicos mostram que os músculos de pessoas com AME 5q comumente apresentam fibras extremamente atroficas intercaladas com fibras hipertrofiadas isoladas, enquanto a medula espinhal apresenta perda grave de neurônios motores na região do corno anterior, como mostrado na

Figura 1. O envolvimento muscular da AME 5q é, assim, secundário à morte dos neurônios motores que inervam as fibras musculares (15,63).

Figura 1. Histopatologia da AME. Comandos motores cerebrais são transmitidos através de neurônios motores espinhais [flecha em **(A)**, indivíduo saudável], que são perdidos no paciente com AME **(B)**. Quando comparadas às fibras musculares saudáveis **(C)**, as fibras musculares de pacientes com AME são atrofiadas e intercaladas com fibras atrofiadas **(D)**. Reproduzido de Lunn 2008 (15).

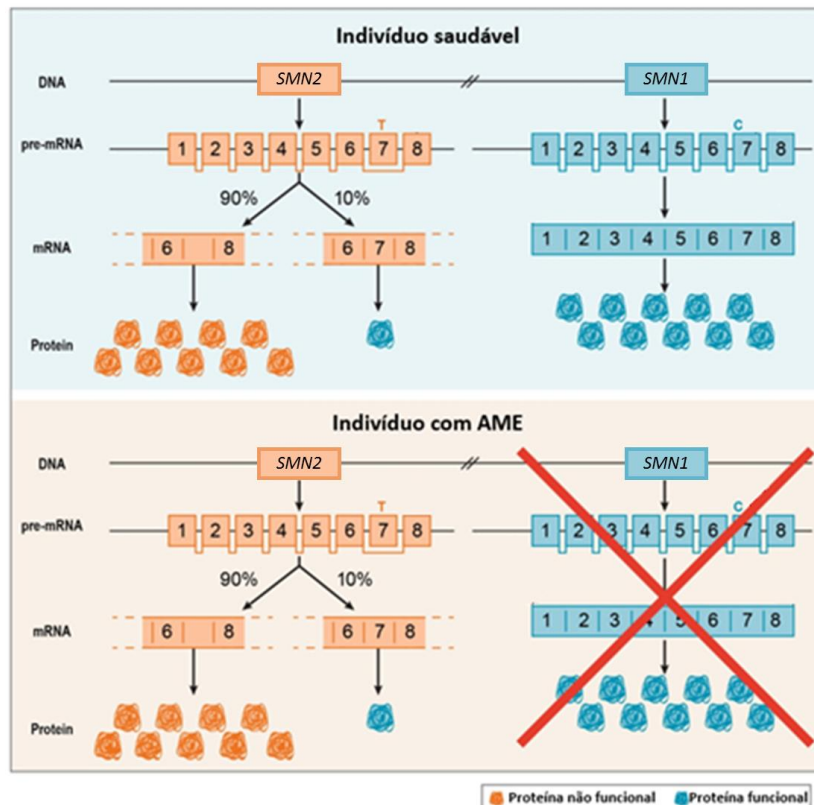


A morte dos neurônios motores espinhais, observada na AME 5q, é causada pela redução nos níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), que apresenta expressão ubíqua e funções diversas dentro das células dos mais diversos órgãos. A mais importante e mais entendida função da SMN acontece no núcleo e citoplasma celulares, e é relacionada ao metabolismo e processamento do ácido ribonucleico (RNA). Embora a proteína SMN seja expressa em praticamente todos os tipos celulares em todos os órgãos e tecidos, os neurônios motores espinhais são seletivamente vulneráveis à redução em seus níveis, e já existem algumas hipóteses para esse fenômeno (6).

A redução nos níveis de SMN é causada por deleções ou outras mutações de perda de função no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*). Esse gene possui nove exons e 20 quilobases, e é localizado no braço longo do cromossomo 5, na região 5q13, o que dá nome à doença (64). É necessário que as duas cópias de *SMN1*, oriundas dos gametas maternos e paternos, apresentem mutações para que a doença se manifeste, o que explica a herança autossômica recessiva da AME 5q. Pessoas com uma cópia normal e uma cópia mutada do gene são conhecidas como portadores e cada criança gerada por casal em que ambos os progenitores são portadores tem 25% de chance de manifestar a doença (6).

As mutações em *SMN1* que causam a AME 5q fazem com que esse gene não produza a proteína SMN. No entanto, existe um segundo gene localizado no cromossomo 5 que também é capaz de produzir SMN. Esse gene é conhecido como *SMN2* (*survival motor neuron 2*) (4,5). Os genes *SMN1* e *SMN2* são adjacentes, têm o mesmo tamanho e sequência idêntica, exceto por cinco bases nucleotídicas. Essas diferenças na sequência do gene não se traduzem em troca de aminoácidos durante a síntese proteica, no entanto, uma delas causa modificação no processamento (*splicing*) de RNA mensageiro (RNAm) do gene *SMN2*. Essas modificações fazem com que 80 a 90% dos RNAm oriundos de *SMN2* percam um segmento em seu processamento. Esse segmento corresponde ao éxon 7, e contém parte das informações necessárias para síntese de da proteína SMN. Assim, grande parte dos RNAm de *SMN2* são incapazes de produzir proteína SMN completa e funcional. Essa síntese correta ocorre, entretanto, a partir da pequena porcentagem de RNAm que não perde o éxon 7 durante o processo de *splicing*, o que garante a existência de alguma proteína SMN nas células de pacientes com AME 5q (4,15). Esse mecanismo é sumarizado na Figura 2, mostrada abaixo.

Figura 2. Etiologia genética da AME 5q.



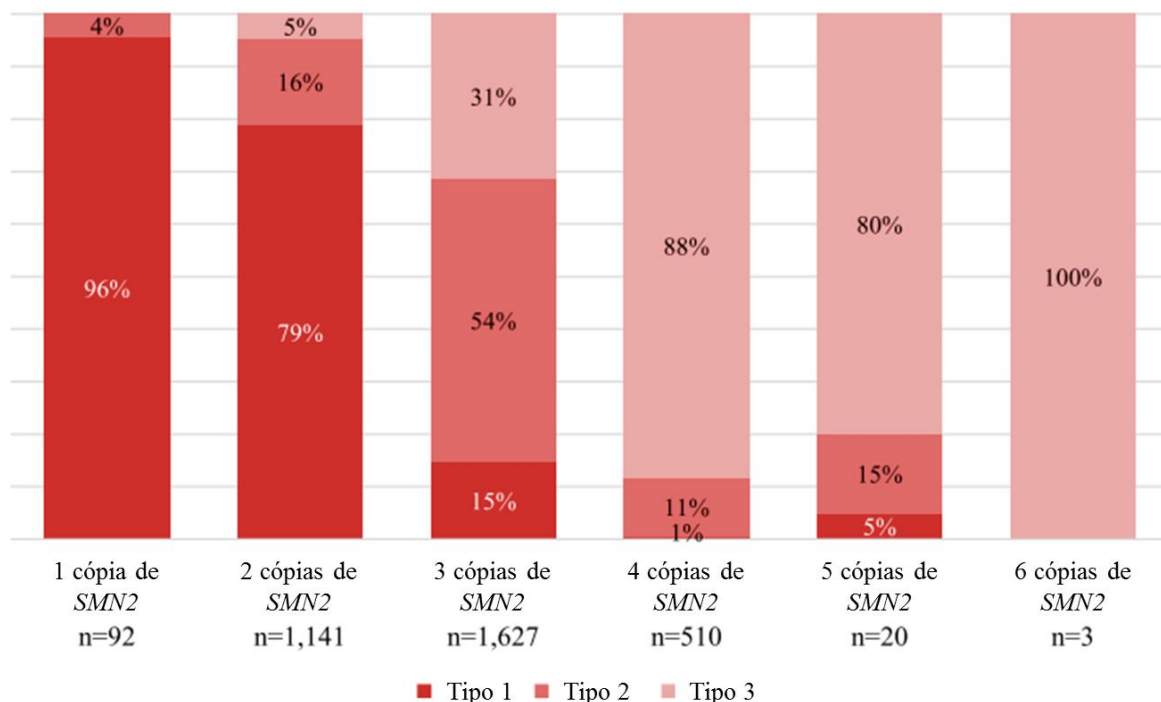
Enquanto a maioria dos genes ocorre em duas cópias do genoma, sendo uma de origem materna e outra de origem paterna, o gene *SMN2* ocorre em número de cópias variável na população

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

em geral e nos pacientes com AME 5q. Existem indivíduos saudáveis sem cópias de *SMN2*, porém o mesmo não é observado para pacientes com AME 5q. Isso indica que a presença de ao menos uma cópia desse gene é essencial na ausência da produção da proteína SMN pelo gene *SMN1* (15,65–67). O número de cópias de *SMN2* é parcialmente relacionado à gravidade da doença, e a variação no número de cópias explica a existência da ampla variedade de manifestação clínica. A relação entre número de cópias de *SMN2* e gravidade da doença é baseada na síntese de diferentes níveis de proteína SMN. Postula-se que, quanto mais cópias de *SMN2*, maior a quantidade de SMN produzida (65,66). A maioria dos pacientes com uma e duas cópias de *SMN2* apresentam AME 5q Tipo 1, enquanto pacientes com três cópias têm maior chance de apresentar os Tipos 2 e 3 e pacientes com quatro ou mais cópias tendem a apresentar o Tipo 3. Observa-se, no entanto, pacientes que não se enquadram nessa relação, como mostra a Figura 3, que representa o resultado de estudo de 3459 indivíduos com AME 5q (66). A avaliação do número de cópias de *SMN2* não é necessária para o diagnóstico de AME 5q, no entanto, ela é recomendada por sua relação com a gravidade da doença (47). Existem, entretanto, discrepâncias nessa relação, como mostra Calucho (2018)(66).

Figura 3. Distribuição de tipos de AME 5q de acordo com o número de cópias de *SMN2*, baseado em dados compilados de 3459 pacientes. Retirado de Calucho 2018.



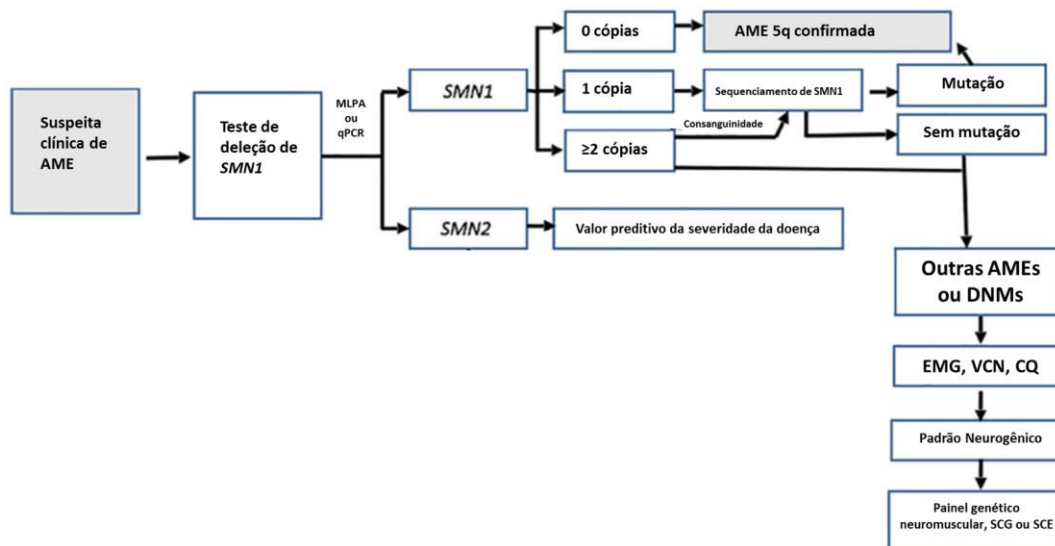
Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Diagnóstico da AME 5q

Deve haver suspeita de AME 5q em quadros pediátricos de hipotonia e fraqueza muscular. O diagnóstico de AME 5q é baseado em testes genéticos que detectam mutações no gene *SMN1*, e, embora ainda sejam realizadas durante diagnósticos diferenciais, biópsias musculares e eletromiografias não são conclusivas para a doença (13,23). O algoritmo para diagnóstico de AME 5q é mostrado na Figura 4 (47). Na presença de suspeita clínica, deve ser solicitado teste genético de imediato, dada a progressão da doença. Inicialmente, são realizados testes do número de cópias de *SMN1* e *SMN2*; apesar do diagnóstico ser determinado por mutações em *SMN1*, a análise de *SMN2* é comum para melhor entendimento do quadro clínico e prognóstico. Geralmente, a técnica utilizada é o MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), mas também pode ser utilizado o PCR (reação em cadeia da polimerase). Esses testes são 100% específicos, e detectam de 95 a 98% dos casos de AME 5q, que são causados por deleções dos exons 7 e/ou 8 nas duas cópias do gene *SMN1*. O restante dos casos é causado por mutações em heterozigose composta, ou seja, uma cópia de *SMN1* com deleção do exon 7 e/ou 8 e outra cópia com mutações menores, detectáveis somente por sequenciamento. Casos mais raros, geralmente associados à consanguinidade, podem ser causados por mutações menores nas duas cópias do gene. Em todos esses casos, é recomendado o sequenciamento do gene *SMN1* (47).

Figura 4. Algoritmo para diagnóstico de AME 5q, adaptado de Mercuri, et al. 2018.



AME: atrofia muscular espinhal; **SMN1:** gene sobrevivência do neurônio motor 1; **SMN2:** gene de sobrevivência do neurônio motor 2; **DNM:** doenças neuromusculares; **EMG:** eletromiografia; **VCN:** velocidade de condução nervosa; **CQ:** níveis de creatina-quinase; **SCE:** sequenciamento completo de exoma; **SCG:** sequenciamento completo de genoma.

Ferramentas de avaliação clínica da AME 5q

A OMS (Organização Mundial de Saúde) definiu um padrão de crescimento infantil com a construção de curvas e ferramentas para avaliar o crescimento e desenvolvimento em crianças desde o nascimento até 5 anos de idade. Com esses dados foram apresentadas curvas de crescimento físico e as janelas de conquistas de marcos de desempenho normais, bem como ferramentas de aplicação para suportar a implementação dos padrões. De maneira geral esses marcos motores são um conjunto de seis categorias motoras principais (sentar sem apoio, ficar de pé com suporte ou independente, rastejar ou engatinhar com o apoio sobre mãos e joelhos, andar com suporte ou independente) que se espera atingir normalmente aos 24 meses de idade em crianças saudáveis (68).

No caso da AME 5q, os subtipos da doença são uma classificação que se baseia no início do desenvolvimento dos sintomas e em atingimentos de marcos motores durante a vida do paciente(22). Isso cria um desafio na concepção de avaliações motoras quantitativas para avaliar esses pacientes com a necessidade de escalas específicas para comportamentos motores únicos e desenvolvimento cognitivo relacionados com a idade (69).

Para avaliação motora dos pacientes com AME 5q de início tardio utiliza-se a escala HFMSE (*Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*) (70,71). Essa escala foi desenvolvida capturando as propriedades vantajosas de outras duas escalas pré-existentes, a HFMS (*Hammersmith Functional Motor Scale*) e do GMFM (*Gross Motor Function Measure*). A escala HFMSE é uma escala de 33 itens (pontuação varia de 0 a 66) administrada em um curto período de tempo, sendo menos fatigante aos pacientes, além de requerer uma quantidade mínima de equipamento para realizar a avaliação. O HFMSE tem a capacidade de distinguir entre pacientes com AME 5q dos subtipos 2 e 3 e permite a inclusão de uma gama de pacientes com AME 5q de níveis intermediário e leve. O HFMSE mostra boa confiabilidade teste-reteste e seus itens condizem com atividades da vida diária relevantes para pacientes e seus cuidadores (70).

A escala RULM (*Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy*) é utilizada para avaliar a função motora dos membros superiores, sendo capaz de detectar a evolução da doença em pacientes mais fracos. A escala consiste em 20 itens (pontuação varia de 0 a 37) que contemplam mãos, punhos, cotovelos e ombros (72). O RULM se encaixa à estrutura conceitual para AME 5q com uma revisão da escala original ULM (*Upper Limb Module*) da qual aumentou-se o número de itens, capturando um maior espectro de habilidades funcionais em pacientes com AME 5q que deambulam ou não. Dentre os novos itens, incluíram-se atividades como abdução do ombro e flexão usando pesos que podem ser levantados por pacientes mais fortes além de itens funcionais como a capacidade de trazer as mãos do

colo à mesa, itens de destreza manual e itens de manipulação (pegando moedas e rasgando um pedaço de papel) que exploram a função limitada do membro superior distal. Pacientes com AME e seus cuidadores foram envolvidos ao longo do processo de revisão dessa escala para estabelecer significado clínico e relevância de itens RULM individuais para atividades da vida diária (72). É importante destacar que essa escala pode continuar a identificar mudanças da função motora após um indivíduo perder a capacidade de deambular, sendo assim a escala RULM é uma adição valiosa às escalas existentes que são atualmente sendo usadas para AME 5q (72).

A escala motora 6MWT (*six-minute walk test*, também conhecida como teste de caminhada de 6 minutos – TC6M), é uma medida validada de capacidade de exercício e função motora que tem sido amplamente aplicada no estudo de várias outras doenças, incluindo neuromusculares. Idealmente, o teste deve ser realizado em uma linha reta com 30 metros de pista e pode ser seguramente realizada em pacientes de AME 5q que deambulam, porém esses pacientes podem não conseguir manter velocidades de marcha consistentes em todo o 6MWT, indicando um aspecto clinicamente relevante de fadiga motora a ser explorado. É facilmente administrada e poderia servir como uma medida de desfecho clínico e em ensaios clínicos de pacientes que caminham (73).

As questões respiratórias também devem ser de grande atenção já que a AME 5q tem impacto variável no sistema respiratório dos pacientes dependente, em grande parte, do subtipo de AME 5q ou mais precisamente da gravidade da perda da função muscular (44). Com isso deve-se levar em consideração o papel das atuais estratégias de manejo respiratório que podem ser consideradas na gestão do dia a dia para melhorar a desobstrução das vias aéreas, avaliar e gerenciar a disfunção bulbar, aspiração pulmonar e infecções do trato respiratório inferior (74,75).

É importante destacar que, apesar de haver algumas ferramentas de mensuração quantificável, há algumas melhoras mais sensíveis, muitas vezes não captadas com esses parâmetros, porém que contribuem diretamente para qualidade de vida dos pacientes e que merecem ser consideradas. Day et al., apresentaram em 2018 no *World Muscle Society Conference*, dados de um estudo com nusinersena em adultos e relataram que melhorias qualitativas foram frequentes (85%), mas não foram refletidas na escala de classificação funcional utilizadas para AME 5q (76).

Epidemiologia

Prevalência

Revisão por Verhaart e colaboradores

Prevalência de uma doença é o número de pessoas vivendo com determinada condição em um intervalo de tempo definido. Em 2017, Verhaart e colaboradores (19) conduziram uma revisão de literatura a respeito da prevalência e incidência da AME 5q afim de reunir informações acerca da epidemiologia da doença, tendo em vista que, por se tratar de uma doença rara, existem poucas informações sobre a frequência da doença no mundo e em populações específicas.

A revisão foi realizada através de busca eletrônica na biblioteca PubMed utilizando-se dos termos “*spinal muscular atrophy*” ou “*Werdnig Hoffmann*” ou “*Kugelberg Welander*” e “*prevalence*” ou “*incidence*”, ou “*carrier frequency*”. As publicações encontradas foram analisadas e aquelas que continham como objetivo a obtenção de informações sobre prevalência, incidência ou frequência de portadores de mutações que causam AME 5q foram analisadas. Fontes adicionais às encontradas em busca eventualmente foram identificadas como referências dos achados e aditadas à revisão. Esta revisão considerou estudos publicados até 6 de dezembro de 2016 (19).

A revisão mostrou diferença na prevalência entre regiões geográficas, o que pode ser explicado pela ocorrência de *pooling* genético. Todavia, deve-se destacar que a maioria desses estudos possuem limitações, uma vez que foram realizados em populações pequenas, regiões geográficas restritas e muitos desses estudos foram conduzidos antes da disponibilidade de testes genéticos para a confirmação diagnóstica da doença. Estudos que consideram casos sem teste genético para AME 5q podem incluir pacientes diagnosticados erroneamente, superestimando os dados encontrados (19). Os estudos encontrados pela revisão de Verhaart, bem como as prevalências para AME 5q de início precoce estão resumidas na Tabela 2 e

Tabela 3.

Tabela 2. Estudos identificados por Veerhart e as prevalências encontradas para AME 5q Tipo 1.

Referência	Ano de realização	País	Tamanho da população analisada	Pacientes (todos os tipos)	Prevalência /100.000 habitantes (todos os tipos)	Número de pacientes (Tipo 1)	Prevalência /100.000 habitantes (Tipo 1)	Observações
Winsor, 1971 (77)	1962-1964	Canadá	2.748.500	20,33	0,74	-	-	Média dos 3 anos de estudo, sem diagnóstico genético.
Tangsrud, 1988 (78)	1983	Noruega	573.762	24	4,18	1	0,17	População abaixo de 18 anos de idade, sem diagnóstico genético.
Thieme, 1993 (79)	1987	Alemanha	1.778.200	-	-	3	0,17	Sem diagnóstico genético.
Merlini, 1992 (80)	1989	Itália	152.529	10	6,56	-	-	População abaixo de 20 anos de idade, sem diagnóstico genético.
al Rajeh, 1993 (81)	1989	Arábia Saudita	22.630	3	13,26	1	4,42	Em metade dos casos, houve consanguinidade parental, sem diagnóstico genético.
Hughes, 1996 (82)	1994	Irlanda do Norte	1.573.282	22	1,4	-	-	
Darin, 2000 (83)	1995	Suécia	359.676	10	2,78	-	-	População abaixo de 16 anos de idade.
Chung, 2003 (84)	2001	Hong Kong	1.335.469	25	1,87	2	0,15	Diagnóstico genético usado em parte da amostra.
Vaidla, 2006 (85)	2003	Estônia	1.351.069	-	-	2	0,15	Diagnóstico genético usado.
Arkblad, 2009 (86)	2006	Suécia	340.179	11	3,23	-	-	Diagnóstico genético usado. População abaixo de 16 anos de idade.
Norwood, 2009 (87)	2007	Inglaterra	2.991.517	39	1,30*	3	0,1	Diagnóstico genético usado na maioria dos casos.

Tabela 3. Estudos identificados por Veerhart e as prevalências encontradas para AME 5q tipo 2 e 3.

Referência	Ano de realização	País	Tamanho da população analisada	Pacientes (Tipo 2 e 3)	Prevalência por 100.000 habitantes (tipo 2 e 3)	Observações
Pearn, 1978 (88)	1971	Inglaterra	2.488.810	30	1,21	Início tardio definido por pacientes com sobrevida acima de 18 meses e início até 8 anos de idade. Sem diagnóstico genético.
Thieme, 1993 (79)	1980	Alemanha	1.758.239	29	1,62	Início tardio definido por pacientes com sobrevida acima de 4 anos. Sem diagnóstico genético.
Tansgrud, 1988 (78)	1983	Noruega	573.762	23	4,01	População abaixo de 18 anos de idade. Sem diagnóstico genético.
Spiegler, 1990 (89)	1985	Polônia	1.659.385	21	1,26	Número exato na população não descrito no estudo. Sem diagnóstico genético.
Radhakrishan, 1988 (90)	1986	Líbia	N/A	12	2,3	Em metade dos casos, houve consanguinidade parental. Sem diagnóstico genético.
Darin, 2000 (83)	1995	Suécia	359.676	9	2,5	População abaixo de 16 anos de idade
Chung, 2003 (84)	2001	Hong Kong	1.335.469	23	1,72	Diagnóstico genético usado em parte da amostra
Norwood, 2009 (87)	2007	Inglaterra	2.991.517	36	1,20*	Diagnóstico genético usado na maioria dos casos

Incidência

Simulação e meta-análise de Ogino e colaboradores

Diferentemente da prevalência, a incidência representa o número de novos casos em um determinado período de tempo. Além das dificuldades já citadas anteriormente para definição da prevalência de AME 5q, como poucos estudos já realizados e ausência de diagnóstico genético em parte deles, no caso da definição da incidência, há ainda a dificuldade de se identificar a doença em neonatos. Ogino e colaboradores realizaram uma meta-análise com objetivo de definir a frequência do número de cópias de *SMN1* e *SMN2* relacionados à AME 5q na população geral (30).

Apesar de o objetivo primário desse estudo não ser a definição da incidência da AME 5q, para encontrar a frequência dos genes estudados o grupo realizou uma revisão de literatura em relação aos estudos publicados que reportaram a incidência da AME 5q em populações específicas. Os estudos coletados representam populações de diversas regiões geográficas e apresentam grande variação entre as incidências calculadas. Para evitar possíveis vieses de metodologias ou populações dos estudos encontrados, o autor optou por realizar uma metanálise. Para tal, as incidências dos estudos encontrados foram plotadas e acumuladas para o cálculo de incidência total. Nessa análise encontrou-se uma incidência de 5,83 casos a cada 100.000 nascidos vivos em AME 5q de tipo 1 e 4,3 a cada 100.000 nascidos vivos em AME 5q tipos 2 e 3 (Tabela 4). Essa análise conjunta analisou uma população total de 5.800.892 e 3.996.413 para AME 5 tipos 1, 2 e 3, respectivamente (30).

Tabela 4. Estudos identificados por Ogino e as incidências encontradas para AME.

Autores	País	Período	Tipo 1			Tipo 2 e 3		
			Pacientes	Nascidos vivos	Incidência /100.000	Pacientes	Nascidos vivos	Incidência /100.000
Burd et al. (91)	EUA	1980-87	14	94.092	14,9	-	-	-
Czeizel and Hamula (92)	Hungria	1973-80	91	1.376.928	6,61	-	-	-
Darin and Tulinius (83)	Suécia	1979-94	12	343.941	3,49	8	343.941	2,33
Ignatius and Donner	Finlândia	1971-85	53	952.228	5,57	15	952.228	1,58
Ludvigsson et al. (93)	Islândia	1982-96	4	65.584	6,1	5	65.584	7,62
Merlini et al. (80)	Itália	1970-89	8	150.978	5,3	9	150.978	5,96
Mostacciuolo et al. (94)	Itália	1960-83	35	859.891	4,07	32	859.891	3,72
Pearn, 1973 (95)	Reino Unido	1966-71	9	231.370	3,89	-	-	-
Pearn, 1978 (88)	Reino Unido	1960-69	-	-	-	15	365.166	4,11
Radhakrishnan et al. (90)	Líbia	1983-86	6	75.000	8,0	12	75.000	16
Spiegler et al. (89)	Polônia	1976-85	11	214.217	5,13	11	214.217	5,13
Tangsrud and Halvorsen (78)	Noruega	1983 ^a	-	-	-	23	573.762	4,01
Thieme et al. (79)	Alemanha	1974-87	33	336.663	9,8	-	-	-
Thieme et al. (96)	Alemanha	1965-80	-	-	-	42	395.646	1,06
Zellweger and Hanhart <i>apud</i> (30)	Suíça	1960-69	62	1.100.000	5,64	-	-	-
Total			338	5.800.892	5,83	172	3.996.413	4,3

Triagem de recém-nascidos e portadores de AME 5q

Prior e colaboradores (97) realizaram um estudo para identificar a frequência de número de cópias dos genes *SMN1* e *SMN2* em recém-nascidos e mulheres interessadas em saber sua condição genética acerca destes genes, podendo assim, determinar a incidência da doença nessa população.

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Para tal, este estudo analisou amostras de sangue de 500 mulheres saudáveis e sem histórico familiar de AME 5q para análise da frequência de portadores. Foram coletadas também amostras de sangue de 40.103 recém-nascidos para a mesma análise (97).

Dentro da análise de portadores foram identificadas 16 mulheres portadoras, ou seja, com uma cópia de *SMN1*. Já na análise dos recém-nascidos, foram encontradas quatro amostras de sangue positivas para deleção homozigótica de *SMN1*. De acordo com este estudo, a incidência da AME 5q na população em geral é de 1 em 10.026 nascidos ou 9,97 a cada 100.000 nascidos vivos (97).

Estudos epidemiológicos na América Latina

Atualmente, as duas publicações que descrevem a epidemiologia da AME 5q em países latino-americanos são cubanas (98,99). Viñas analisou 105 pacientes com suspeita de AME 5q encaminhados para um instituto de neurocirurgia entre 1997 e 2011. Os dados desses pacientes foram analisados de forma retrospectiva a partir do histórico clínico. Foram coletadas as características clínicas, exames realizados e características demográficas no momento do diagnóstico desses pacientes. Dos pacientes analisados, 62 foram diagnosticados com AME 5q Tipo 1 e 43, Tipos 2 e 3. Este estudo segmenta a frequência da AME de acordo com a província de residência do paciente, número que varia entre 0,13 até 3,5 casos para cada 100.000 habitantes (98).

Zaldívar utilizou da base de dados do sistema de saúde cubano para definir o número de pacientes diagnosticados com AME 5q no país. A incidência no país foi calculada por meio da razão entre número de casos observados e número de nascidos vivos. Este estudo pôde identificar 51 pacientes de 48 famílias entre os anos de 1996 e 2002, dos quais 36 atenderam aos critérios diagnósticos de eletromiografia e biópsia muscular para AME 5q de início precoce. Estes casos convertem-se em uma taxa de incidência de 5,1 a cada 100.000 nascidos vivos para todos os tipos de AME 5q e 3,53 a cada 100.000 nascidos vivos para AME 5q Tipo 1 (99).

Estudos no Brasil

Foram encontrados em literatura estudos realizados acerca da AME 5q no Brasil e são aqui apresentados a fim de contextualizar e entender as particularidades da doença no cenário brasileiro. Estes estudos, porém, são realizados em população de tamanho limitado dentro de centros de referência, não representando a prevalência ou incidência da doença no Brasil.

Análise clínica e molecular de pacientes brasileiros com AME

Um estudo realizado em 1999 (100) analisou amostras de sangue periférico de 87 pacientes, pertencentes a 74 famílias, com diagnóstico clínico de AME 5q (20 pacientes – 23% – com diagnóstico de AME 5q Tipo 1 e 67 – 77% – com diagnóstico de AME 5q Tipos 2 e 3), com objetivo de analisar possíveis deleções nos éxons 7 e/ou 8 do gene *SMN1* destes pacientes. Também foram analisadas as características clínicas destes pacientes (100).

Entre os pacientes analisados no subgrupo de AME 5q Tipo 1, os primeiros sintomas da doença foram observados desde o nascimento até os seis meses de idade, sendo observados, na média, o início aos dois meses de idade. Oito (40%) dos pacientes analisados neste subgrupo morreram até os oito meses de idade. Os demais 12 pacientes vivos até a publicação do estudo foram mantidos em ventilação mecânica permanente (100)

O perfil clínico dos pacientes com AME 5q Tipos 2 e 3 variou amplamente, abrangendo pacientes de 1 até 57 anos de idade. Deste grupo, apenas um paciente evoluiu a óbito devido às complicações respiratórias aos seis anos de idade. A maior parte destes pacientes necessita de suporte para caminhar ou usa cadeira de rodas (100). Deleções no gene *SMN1* foram observadas em 69% das 74 famílias sendo que nenhum paciente apresentou somente deleção no exon 8. Todos os casos familiares de pacientes de AME 5q tiveram exames moleculares concordantes, inclusive em pacientes da mesma família com diagnóstico clínico para tipos diferentes de AME 5q (Tabela 5).

Tabela 5. Proporção de pacientes analisados com deleções o gene *SMN1* (100).

	Deleção do exon 7	Deleção do exon 8	Deleção dos éxons 7 e 8	Total de deleções
AME 5q Tipo 1	1/20	-	15/20	16/20
AME 5q Tipo 2 e 3	6/54	-	29/54	35/54

Doenças de neurônio motor em um hospital universitário de Fortaleza

Este estudo retrospectivo coletou dados a partir de prontuários de pacientes com diagnóstico de doença de neurônio motor admitidos no hospital universitário de Fortaleza entre 1980 e 1998 (101). Este estudo mostrou o atendimento de quatro pacientes com diagnóstico de AME de início tardio nesta instituição durante o período. Destes pacientes, três pertenciam à mesma família e um não possuía informação familiar registrada. Os dados demonstraram que os pacientes foram atendidos entre quatro e 22 anos de idade. A doença com maior frequência entre os pacientes analisados foi a esclerose lateral amiotrófica, com 78 pacientes (101).

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Dificuldades diagnósticas na AME 5q

Araújo e colaboradores analisaram 22 pacientes com diagnóstico de AME 5q confirmado por teste genético com o objetivo de descrever-los geneticamente e clinicamente (13).

Dos pacientes incluídos neste estudo, quatro apresentaram início dos sintomas até os seis meses de vida, onze entre seis e dezoito meses e sete após os dezoito meses de idade. Os pacientes que apresentaram sintomas até os seis meses de idade foram classificados como AME 5q Tipo 1, e todos neste grupo apresentaram deleções no gene *NAIP*.

O estudo analisou também outros parâmetros laboratoriais como dosagem de creatinofosfoquinase (CPK), eletroneuromiografia e histopatologia muscular por meio da biópsia. Como principal achado, este estudo revelou que o resultado destes exames foi variável, com pacientes apresentando níveis normais de CPK, eletroneuromiografia sem alterações ou resultados na biópsia muscular inconclusiva, revelando a dificuldade no diagnóstico destes pacientes. Nove entre os 22 pacientes analisados se mantiveram com diagnóstico indefinido até a realização do teste genético (13).

Este estudo demonstra a importância do teste genético para a confirmação do diagnóstico de AME 5q e destaca que mesmo pacientes com resultados normais de eletroneuromiografia e biópsias inconclusivas devem ser investigados.

Frequência relativa de diagnósticos de doenças neuromusculares em um centro de referência

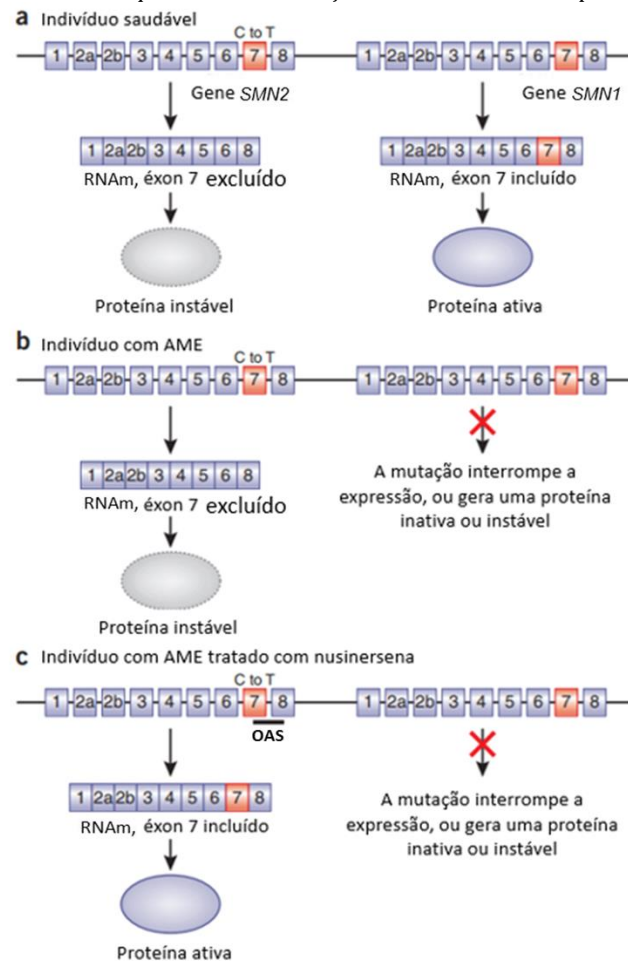
Cotta e colaboradores realizaram um estudo para determinar a frequência de doenças neuromusculares em um centro de referência localizado em Belo Horizonte (102). Este foi um estudo retrospectivo que analisou os registros de prontuários médicos consecutivos de 3.412 pacientes com suspeita de miopatia entre 1999 e 2016. No total, 1.200 biópsias musculares e 2.212 exames moleculares foram realizados. Destes, 158 (9,86%) correspondiam a casos de AME 5q, confirmando a baixa frequência da doença, mesmo em centros de referência especializados em doenças neuromusculares.

Descrição da tecnologia

A partir do entendimento da fisiopatologia da AME 5q é possível vislumbrar diferentes estratégias terapêuticas, várias delas em desenvolvimento clínico ou pré-clínico. Essas técnicas baseiam-se no aumento de produção de proteína SMN pela substituição do gene *SMN1* ou por modificação do funcionamento de *SMN2*; no aumento de neuroproteção ou sobrevivência dos neurônios motores espinhais; e na otimização funcional de junções neuromusculares ou das fibras musculares (103). Nusinersena, também conhecida como ISIS 396443 durante os estudos pré-clínicos, é uma estratégia terapêutica baseada na modificação do funcionamento de *SMN2* para aumento de produção de SMN (104). Dado que a causa primária de morte neuronal na AME 5q é a redução dos níveis de SMN, nusinersena é considerada uma terapia altamente específica e de grande potencial de eficácia (105,106). A terapia com nusinersena é indicada para tratamento da AME 5q, de acordo com registro aprovado pela ANVISA e agências sanitárias de outros países, incluindo Estados Unidos, Japão, União Europeia, Chile e Austrália (107). De acordo com a indicação do tratamento com nusinersena, não há restrição de uso de acordo com idade, subtipo de AME 5q ou nível de comprometimento motor e/ou respiratório. As contraindicações ao tratamento são gravidez e hipersensibilidade aos componentes da fórmula (107).

O nusinersena é um oligonucleotídeo antisense (OAS) desenvolvido para se ligar ao RNAm transcrito do gene *SMN2* e impedir a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm de *SMN2*, o nusinersena promove a produção de proteína SMN funcional, como ilustrado na Figura 5 (10,11,105,108–111). A molécula baseia-se em tecnologia inovadora, e é o primeiro oligonucleotídeo aplicado ao tratamento de uma doença genética do sistema nervoso (106,111–115).

Figura 5. Genética da AME 5q e mecanismo de ação do nusinersena. Adaptada de Corey 2017.

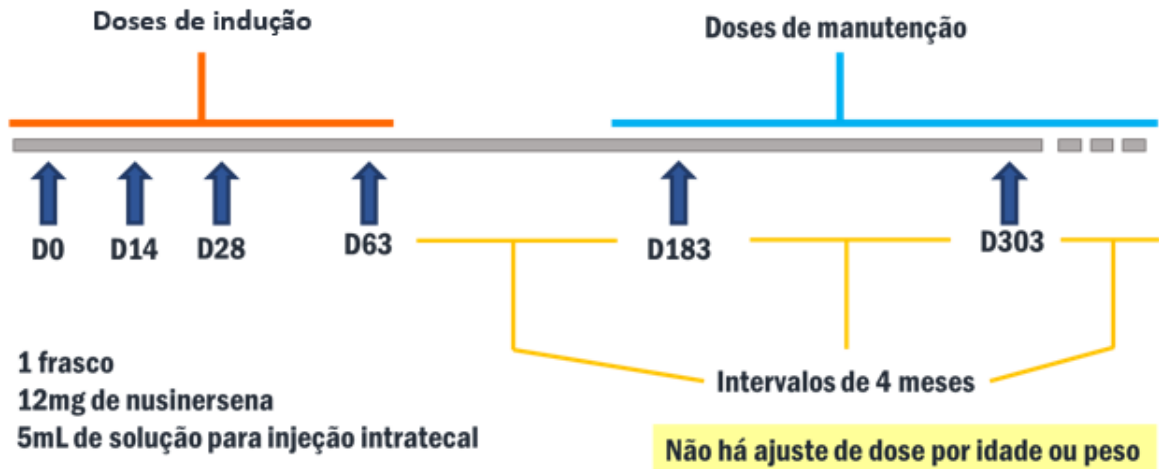


AME: atrofia muscular espinhal; **OAS:** oligonucleotídeo antisense; **RNAm:** RNA mensageiro.

O medicamento é administrado por via intratecal, por punção lombar, visto que moléculas do tipo não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica quando administradas sistemicamente (7–12). A dose recomendada é de 12 mg por administração, correspondentes a 5 mL; não há ajuste de dose por peso ou por idade. O tratamento com nusinersena deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico genético (107). Inicialmente, quatro doses de indução são administradas para que se atinja concentração de nusinersena farmacologicamente ativo no líquido cefalorraquidiano. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada quatro meses, como mostra a Figura 6 (107).

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Figura 6. Posologia de nusinersena.


A necessidade de continuação da terapia dever ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento (107).

Nusinersena é metabolizado lentamente por meio de hidrólise mediada por exonuclease (3' e 5') e não é um substrato para, inibidor ou indutor de enzimas CYP450. Não foram feitos estudos para testar sua interação com outros medicamentos. A provável via de eliminação terminal de primeira ordem (primária) e de seus respectivos metabólitos é de excreção urinária do nusinersena (107).

Evidências científicas

Revisão sistemática de literatura

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática de literatura é buscar evidências clínicas e avaliar se o uso de nusinersena é efetivo e seguro enquanto tratamento para atrofia muscular espinhal 5q (AME 5q) tipos 2 e 3 (Tabela 6).

Pergunta: Nusinersena é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q quando comparado ao placebo?

Tabela 6. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

P – População	Pacientes com AME tipos 2 e 3 (início tardio)
I – Intervenção	Nusinersena
C – Comparador	Controle não ativo ou ausência de comparador
O – Desfechos	Quaisquer desfechos de segurança e eficácia
Desenho de Estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Critérios de inclusão de artigos

Foram incluídos estudos que atenderam os seguintes critérios:

- Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV);
- Estudos envolvendo pacientes que utilizassem nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo 2 ou 3 (início tardio);
- Estudos controlados com controle não ativo ou de braço único sem restrição de desfechos.

Estudos que também incluíram pacientes com AME 5q tipo 1, além de tipos 2 e 3, foram considerados elegíveis caso apresentassem resultados do desfecho primário estratificados por tipo da doença.

Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas até 29 de julho de 2020 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed,

Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), além de buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados por estas ferramentas de busca.

Na construção de estratégias de buscas não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Termos utilizados na estratégia de busca.

PUBMED
▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 289 títulos
LILACS
▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultado: 4 títulos
CRD
▪ ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 3 títulos
COCHRANE LIBRARY
▪ ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 38 títulos

Resultados

Após revisão da literatura, foram identificadas 12 publicações que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão propostos. Estes achados representam cinco ensaios clínicos, incluindo um ensaio clínico fase 3, e oito estudos observacionais, conforme representado na Tabela 8. Buscando priorizar os estudos de maior nível de evidência, o processo de seleção dos estudos está representado na Figura 7. O desenho dos estudos selecionados, bem como seus principais achados estão descritos a seguir.

Foram adicionados mais dois estudos que foram publicados após a data da busca e que atendem aos critérios de inclusão da revisão de literatura. Por terem sido publicados posteriormente, não constam no fluxograma de seleção de estudos.

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos.

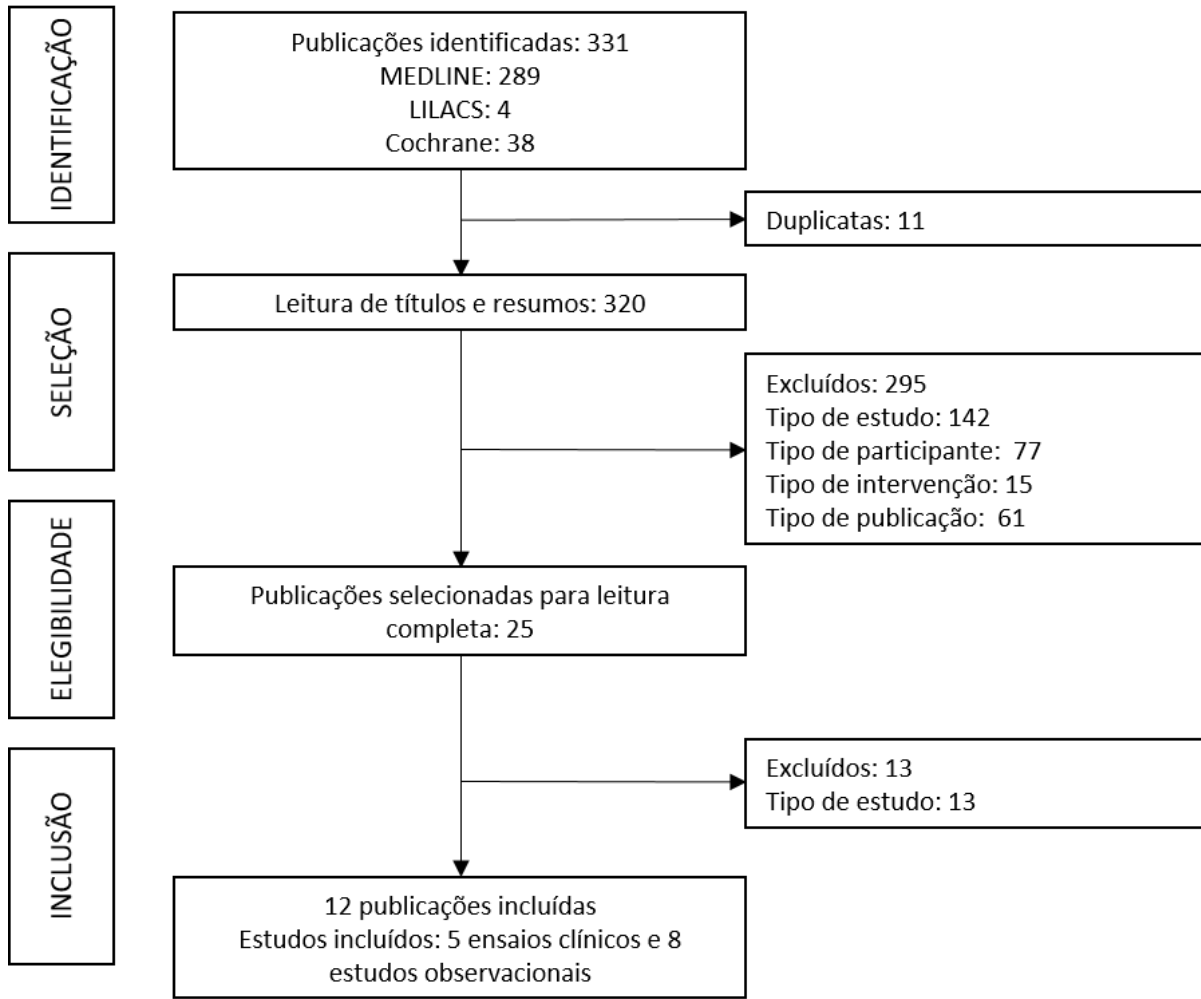


Tabela 8. Resumo dos estudos encontrados nesta Revisão Sistemática.

#	Autor	Título da Publicação	Data de Publicação	Nome e Tipo do Estudo	População analisada	Observações
1	(9) Mercuri, E et al.	Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	fev/18	CHERISH - Fase 3	AME 5q de início tardio	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>New England Journal of Medicine</i>
2	(116) Darras et al.	Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy Long-term results from the phase 1/2 studies	maio/2019	CS2 (fase 1b/2a) e CS12 (estudo aberto)	AME 5q tipos 2 e 3	Resultado Final. Artigo completo publicado pela <i>Neurology</i>
3	(117) Montes et al.	Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy	2019	CS2 (fase 1b/2a) e CS12 (estudo aberto)	AME 5q tipos 2 e 3	Análise post-hoc publicada pela <i>Muscle & Nerve</i>
4	(118) Darras et al.	An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials	2019	Análise integrada dos ensaios clínicos fase 1/2: CS1, CS2, CS10, CS12 e o ensaio clínico fase 3 CHERISH	AME 5q tipos 2 e 3	Resultado Final. Artigo completo publicado pela <i>CNS Drugs</i>
5	(119) Audic et al.	Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study	2020	Estudo observacional retrospectivo	AME 5q tipo 1 e 2*	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>
6	(120) Veerapandiyam et al.	Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience	2019	Estudo observacional retrospectivo	AME 5q tipos 2 e 3**	Resultado Final. Artigo completo publicado pela <i>Muscle & Nerve</i>
7	(121) Szabó et al.	Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients	2020	Estudo observacional retrospectivo	AME 5q tipos 1, 2 e 3***	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>European Journal of Paediatric Neurology</i>
8	(122) Hagenacker et al.	Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study	2020	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipos 2, 3 e 4****	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>The Lancet Neurology</i>
9	(123) Walter et al.	Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 – A Prospective Observational Study	2019	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipo 3	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i>
10	(124) Kizina et al.	Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen	2020	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipos 2 e 3	Resultado Final. Artigo publicado pelo <i>Scientific Reports</i>

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

11	(125)	Osmanovic et al.	Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy	2020	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipo 2, 3 e 4	Resultado Final. Artigo publicado pelo <i>Journal of Neurology</i>
12	(126)	Yeo et al.	Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy	2020	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipo 3	Resultado Final. Artigo publicado pelo <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i>

* Foram relatados os resultados de pacientes que iniciaram o tratamento com dois anos de idade ou mais, na sua maioria pacientes com AME tipo 2.

** Esse estudo incluiu um paciente com AME 5q tipo 1, quatro do tipo 2 e sete do tipo 3. No estudo foram avaliados pacientes iniciando tratamento com pelo menos 12 anos de idade.

*** Esse estudo apresentou três análises segundo tempo de acompanhamento (6, 10 e 14 meses). Na análise de seis meses, 2 (2%) dos pacientes apresentava AME tipo 1. Na análise de 10 meses, 1 (1%) paciente apresentava tipo 1. Na análise de 14 meses não foi incluído nenhum paciente com tipo 1. O estudo incluiu pacientes com idades entre 16 e 65 anos.

Tabela 9. Estudos incluídos manualmente: apresentações em congresso

#	Autor	Título da Publicação	Data de Publicação	Nome e Tipo do Estudo	População analisada	Observações
1	(127) Chiriboga et al.	Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study	2020	Estudo SHINE: extensão aberta de longo prazo do estudo de fase III CHERISH	AME 5q de início tardio	Apresentado no congresso AAN de 2020
2	(128) Day et al.	Longer-term Experience With Nusinersen in Young Adults With Spinal Muscular Atrophy: Results From the CS2/CS12 and SHINE Studies	2020	Estudo SHINE: extensão aberta de longo prazo do estudo CS2/CS12	Jovens adultos com AME 5q tipos 2 e 3	Apresentado no congresso AAN de 2020
3	(129) Johnson et al.	Evaluation of nusinersen on impact of caregiver experience and HRQoL in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the phase 3 CHERISH trial	2020	Estudo randomizado controlado de fase III CHERISH	Cuidadores de pacientes com AME 5q de início tardio	Apresentado no congresso AAN de 2020
4	(130) Montes et al	Impact of Continued Nusinersen Treatment on Caregiver Experience and Health-Related Quality of Life in Later-onset SMA: Results From the SHINE Study	2020	Estudo SHINE: extensão aberta de longo prazo do estudo de fase III CHERISH	Cuidadores de pacientes com AME 5q de início tardio	Apresentado no congresso Cure SMA de 2020

Tabela 10. Estudo incluído manualmente: estudo não publicado e incluído com autorização do autor e estudos publicados após revisão sistemática

Autor	Título da Publicação	Data de Publicação	Nome e Tipo do Estudo	População analisada	Observações
Mendonça et al.	Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience	Não publicado	Estudo observacional retrospectivo	AME 5q de início tardio	Estudo submetido a revista, mas não publicado. Utilização autorizada pelo Dr. Edmar Zanoteli
Maggi et al. (131)	Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3	2020	Estudo observacional retrospectivo	AME 5q tipo 2 e 3	Resultado final. Artigo publicado pelo Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry
Wel et al. (132)	Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4	2020	Estudo observacional prospectivo	AME 5q tipo 3 e 4*	Resultado final. Artigo publicado pelo Journal of Neurology.

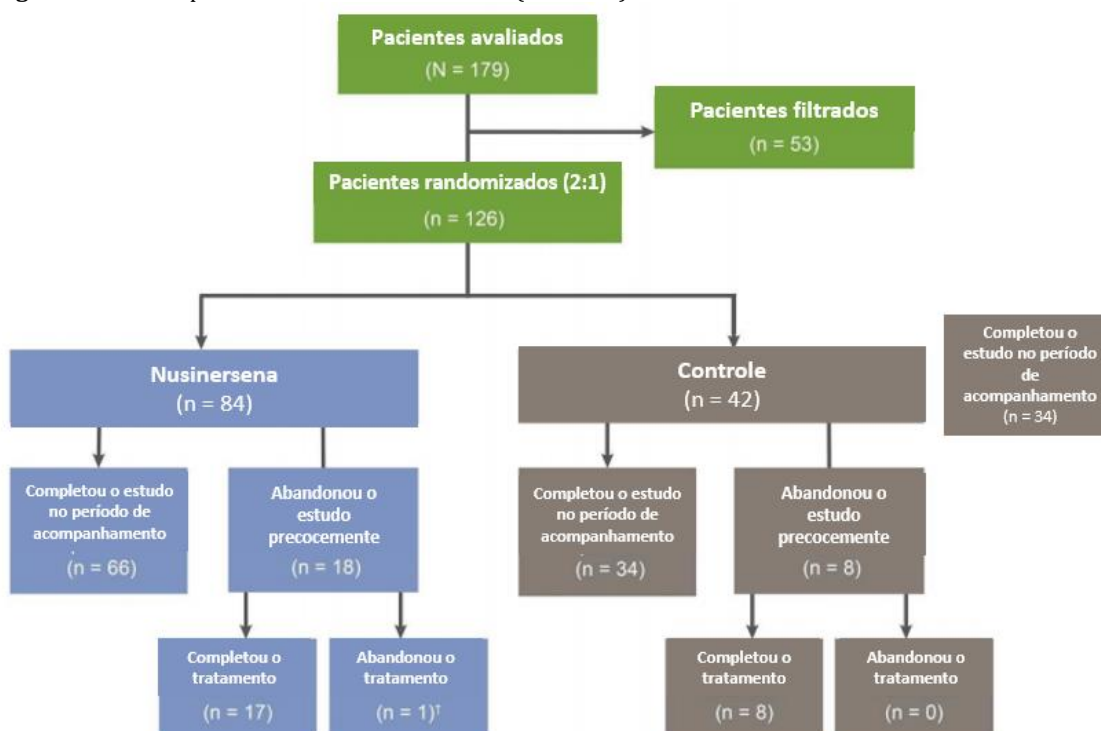
*Estudo também incluiu análise retrospectiva de história natural de tipos 2, 3 e 4.

Estudos Clínicos

Estudo CS4 (CHERISH)

O estudo CS4, mais conhecido como CHERISH, foi um estudo clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com grupo controle sem princípio ativo (grupo procedimento simulado) realizado em 126 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q e desenvolvimento de sinais e sintomas após os seis meses de idade (AME 5q de início Tardio), condizente com desenvolvimento de fenótipo clínico de tipos 2 ou 3 (9). O objetivo desse estudo foi avaliar eficácia clínica e segurança do uso de nusinersena no tratamento da AME 5q. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber três doses de indução de nusinersena equivalentes a 12mg nos dias 1, 29 e 85, seguidas de uma dose de manutenção no dia 274, ou um procedimento controle sem princípio ativo (procedimento simulado) realizado nas mesmas datas. O procedimento simulado utilizado como controle consistiu de pequena inserção de agulha na pele da região lombar, sem punção ou injeção de substância, com curativo para simular a aparência pós-punção. A randomização foi estratificada de acordo com a duração de doença no início do estudo, definida como maior ou menor/igual a seis anos. O fluxo de pacientes é mostrado na Figura 8.

Figura 8. Fluxo de pacientes do estudo clínico CS4 (CHERISH).



Uma análise interina pré-especificada foi realizada quando todas as crianças haviam chegado aos seis meses de estudo e pelo menos 39 delas tivessem completado a avaliação final aos 15 meses. Ao final do estudo os participantes foram convidados a participar do estudo de extensão SHINE, atualmente em andamento.

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na média de mínimos quadrados da pontuação na escala *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE) entre o início do estudo e o mês 15. Na análise interina, foi observado aumento médio de 4,0 pontos no grupo tratado e declínio de 1,9 pontos no grupo controle, representando diferença de 5,9 pontos entre os dois grupos (IC 95%: 3,7-8,1; $P < 0,001$, Tabela 11). Nesse ponto, foi utilizado método de imputação múltipla, já que nem todos os pacientes haviam atingido os 15 meses de estudo. Já ao final do estudo, essa diferença era de 4,9 pontos (IC 95%: 3,1-6,7), com aumento de 3,9 pontos no grupo tratado e declínio de 1,0 ponto no grupo controle (Tabela 11 e

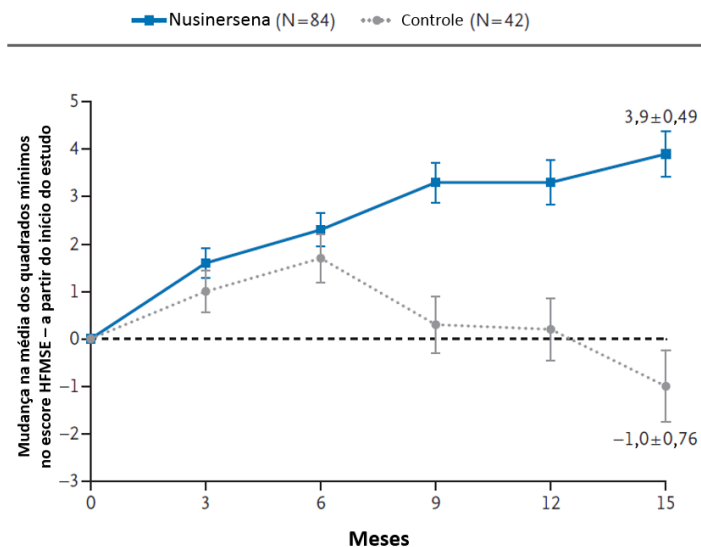
Figura 9). Estes resultados foram testados em diversas análises de sensibilidade e se mostraram robustos em todas as populações estudadas. Ainda que a melhora na pontuação tenha sido observada em todos os pontos no tempo, não ocorre clara separação entre o grupo intervenção e o grupo controle até o sexto mês.

Tabela 11. Resultados do desfecho primário e desfechos secundários no estudo CHERISH (9).

Desfecho	Grupo nusinersena (n=84)	Grupo Controle (n=42)	Diferença	Valor-p
Análise interina				
Desfecho primário: Mudança no escore HFMSE a partir do início do estudo – Média dos quadrados mínimos (95% IC)	4,0 (2,9 – 5,1)	-1,9 (-3,8 – 0)	5,9 (3,7 – 8,1)	<0,001
Análise Final				
Desfecho primário: Mudança no escore HFMSE a partir do início do estudo – Média dos quadrados mínimos (95% IC)	3,9 (3,0 – 4,9)	-1,0 (-2,5 – 0,5)	4,9 (3,1 – 6,7)	-
Desfechos secundários				
Pacientes com mudança no escore \geq 3 pontos % (95% IC)	57 (46 – 68)	26 (12 – 40)	30,5 (12,7 – 48,3)	-
Pacientes que atingiram \geq 1 novo marco motor % (95% IC)	20 (11 – 31)	6 (1 – 20)	14 (-7 – 34)	0,08
Mudança do início do estudo no número de marcos motores atingidos – Média dos quadrados mínimos (95% IC)	0,2 (0,1 – 0,3)	-0,2 (-0,4 – 0)	0,4 (0,2 – 0,7)	-
Mudança do início do estudo no escore de RULM – Média dos quadrados mínimos (95% IC)	4,2 (3,4 – 5,0)	0,5 (-0,6 – 1,6)	3,7 (2,3 – 5,0)	-

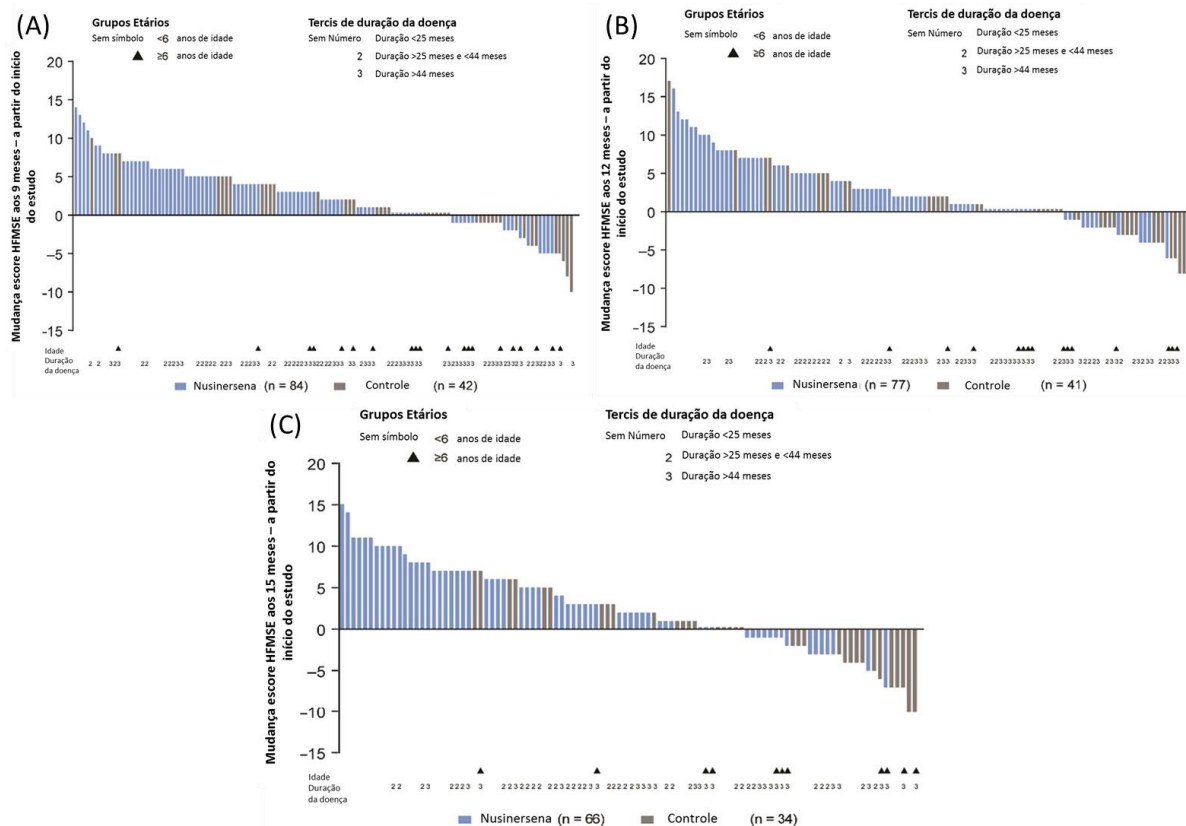
*O estudo contém outros desfechos secundários não mostrados nessa tabela.

Figura 9. Evolução da escala HFMSE ao longo do estudo.



No mês 15, os maiores aumentos na escala HFMSE ocorreram no grupo tratado e os maiores declínios no grupo controle (Figura 10C). Esses resultados são demonstrados a partir do sexto mês, e são progressivos com o avanço do tempo de tratamento (Figura 10).

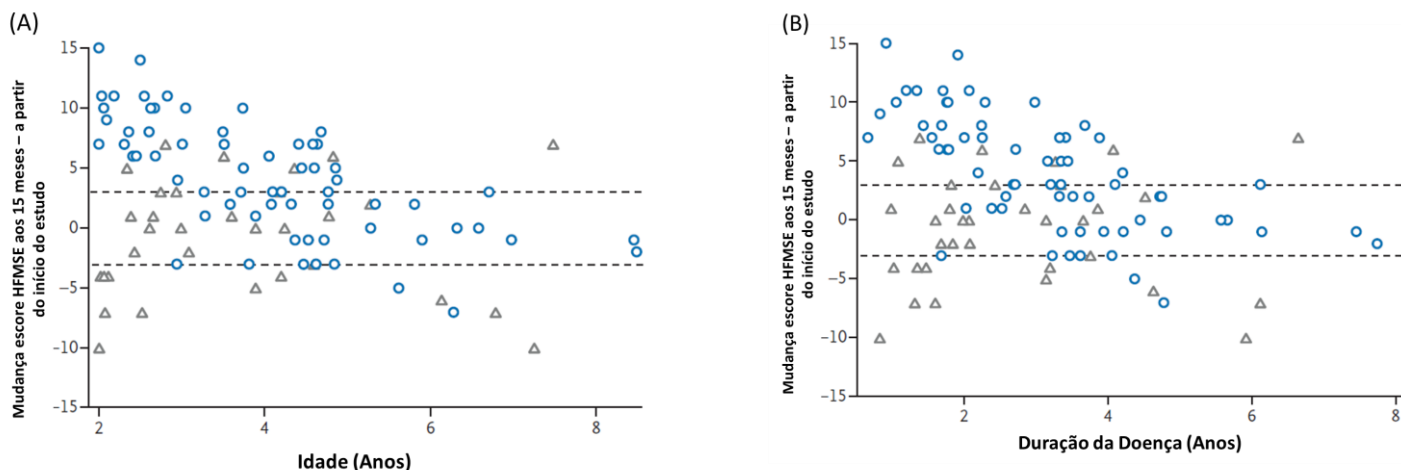
Figura 10. Alterações na escala HFMSE, por paciente, nos meses 9 (A), 12 (B) e 15 (C).



Triângulos mostram pacientes com mais de seis anos no início do estudo e números mostram pacientes com duração de doença entre 25 e 44 meses (2) ou maior que 44 meses (3)

As análises de alteração na pontuação da escala HFMSE no mês 15 em relação ao início do estudo de acordo com a idade ou duração de doença dos pacientes sugere que maiores benefícios ocorrem em pacientes mais novos ou que começam o tratamento mais cedo na evolução da doença (Figura 18).

Figura 11. Alterações na escala HFMSE no mês 15 em relação ao início do estudo de acordo com idade (A) e duração de doença (B).



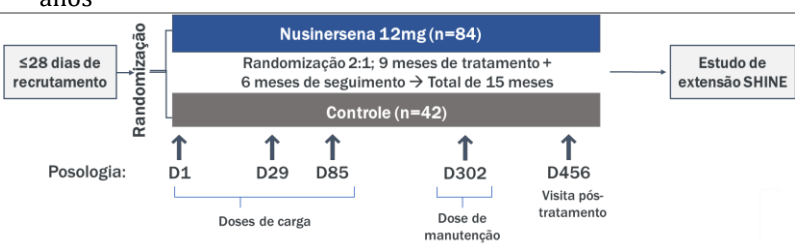
Nusinersena foi bem tolerado e demonstrou perfil seguro quando administrado em múltiplas injeções intratecais. Eventos adversos foram reportados em 93% dos pacientes do grupo tratado, contra 100% dos pacientes do grupo controle de procedimento simulado. Os eventos adversos mais comuns foram respiratórios e/ou infecções. Uma proporção menor de pacientes tratados com nusinersena apresentou eventos moderados ou graves do que aqueles do grupo controle de procedimento simulado (42% vs. 48%), o mesmo se repete quando são analisados somente eventos adversos graves (5% vs. 7%). Os eventos adversos mais comuns (reportados em mais de 20% dos pacientes) são sumarizados na Tabela 11. Não ocorreram mortes e nenhum paciente descontinuou o tratamento ou abandonou o estudo como resultado de um evento adverso. Os investigadores do estudo não consideraram nenhum evento adverso grave relacionado ou possivelmente relacionado ao tratamento com nusinersena. Uma porcentagem menor de pacientes no grupo tratado com nusinersena apresentou eventos adversos graves em comparação com o grupo controle de procedimento simulado (14% vs. 26%). Eventos relacionados à punção lombar, como vômito, dor nas costas e dor de cabeça são mais frequentes no grupo tratado, o que pode ser explicado pelo fato de que não há punção lombar ou injeção de medicamento no grupo controle. De maneira geral, não ocorreram alterações clinicamente relevantes relacionadas ao nusinersena nos parâmetros analisados (Tabela 12).

Tabela 12. Eventos adversos reportados em >20% dos pacientes no estudo CS4 (CHERISH).

Evento adverso	Nusinersena	Controle
Infecção do trato respiratório superior	27%	38%
Nasofaringite	20%	36%
Tosse	24%	21%
Pirexia	39%	36%
Vômito	25%	10%
Dor lombar	25%	0%
Cefaleia	27%	7%

O estudo CS4 (CHERISH) é apresentado de forma esquematizada na Tabela 13.

Tabela 13. Resumo esquemático do estudo CS4 (CHERISH).

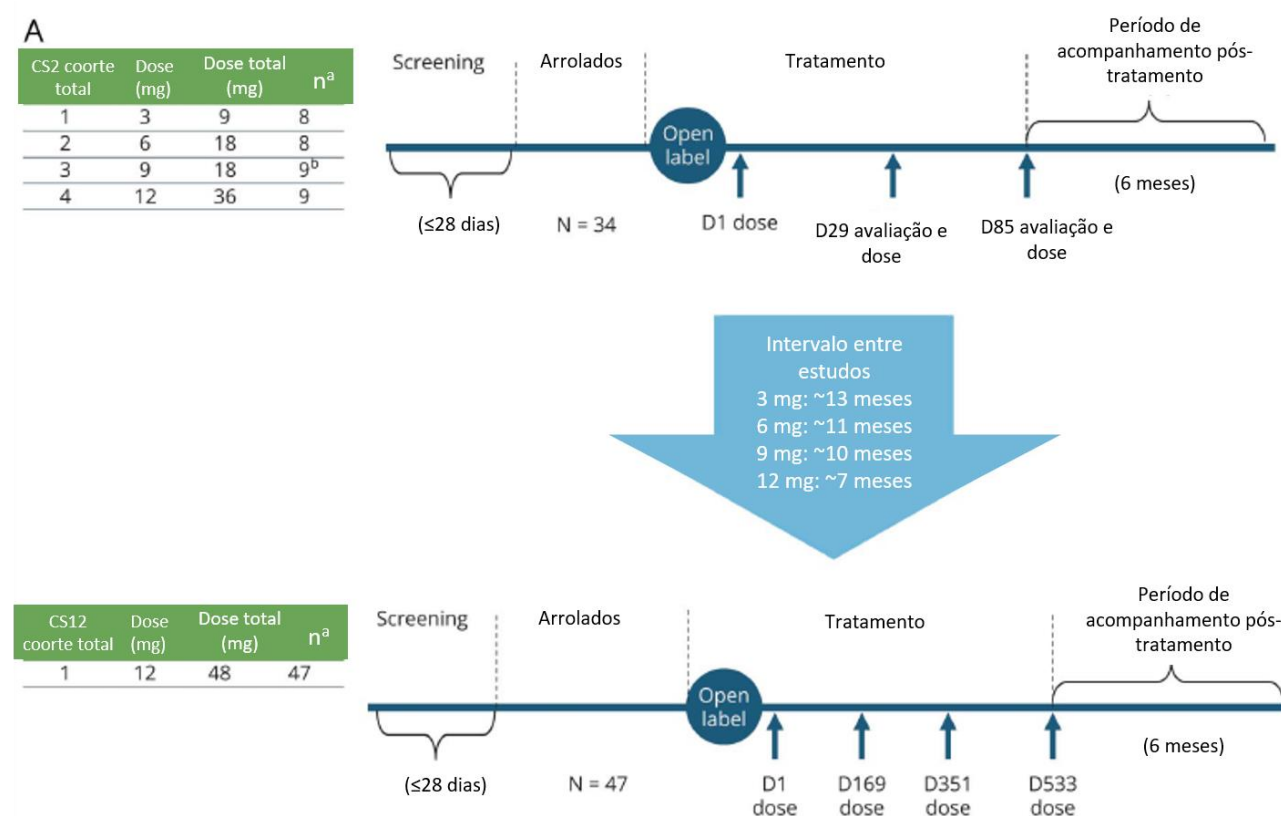
Objetivo primário	Avaliar eficácia clínica e tolerabilidade do uso de nusinersena em pacientes com AME 5q de início tardio, condizente com o desenvolvimento dos fenótipos dos Tipos 2 e 3.
Método	<ul style="list-style-type: none"> Estudo de fase III, controlado por procedimento simulado, duplo-cego e randomizado 2:1 Doses múltiplas de nusinersena por via intratecal
Principais critérios de inclusão	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes de ambos os sexos com diagnóstico genético de AME 5q Início de sinais e sintomas de AME 5q após os seis meses de idade Idade no início do estudo entre 2 e 12 anos Habilidade de sentar de forma independente, e nunca ter andado por mais de 15 pés (4,57m) de forma independente
Principais critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiência respiratória (necessidade de ventilação, invasiva ou não, por mais de seis horas das 24 horas anteriores à visita de recrutamento) Contraturas ou escoliose grave (ângulo Cobb maior que 40 graus) Infecção ativa não tratada ou incorretamente tratada no recrutamento
Grupos de tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Tratado: doses de indução e doses de manutenção de 12mg Controle: procedimento simulado com inserção da agulha na pele, sem punção lombar ou injeção de substância. Grupos estratificados com base idade do paciente no início do estudo, < ou ≥ que 6 anos
Desenho de estudo	 <p>Diagrama do desenho do estudo CS4 (CHERISH):</p> <ul style="list-style-type: none"> Recrutamento: ≤28 dias de recrutamento. Randomização: Randomização 2:1; 9 meses de tratamento + 6 meses de seguimento → Total de 15 meses. Grupos: Nusinersena 12mg (n=84) e Controle (n=42). Posologia: <ul style="list-style-type: none"> D1, D29, D85: Doses de carga. D302: Dose de manutenção. D456: Visita pós-tratamento. Estudo de extensão SHINE.
Desfecho primário	<ul style="list-style-type: none"> Eficácia clínica: alteração na escala HFMSE em relação aos valores no início do estudo.
Resultados do desfecho primário	<ul style="list-style-type: none"> Análise interina: diferença de 5,9 pontos (IC 95%: 3,7:8,1, P<0,001) na escala HFMSE entre os grupos tratados (+4,0 pontos) e controle (-1,9 pontos) Análise final: diferença de 4,9 pontos (IC 95%: 3,1:6,7, P<0,001) na escala HFMSE entre os grupos tratados (+3,9 pontos) e controle (-1,0 pontos)
Conclusão do estudo	Crianças com AME 5q de início tardio tratadas com nusinersena tiveram ganho motor estatisticamente significativo e clinicamente relevante em relação ao grupo controle.
Publicação	MERCURI, E. et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy . <i>New England Journal of Medicine</i> , [s. l.], v. 387, n. 7, p. 625--635, 2018.

Número no clinicaltrials.gov	NCT02292537
------------------------------	-------------

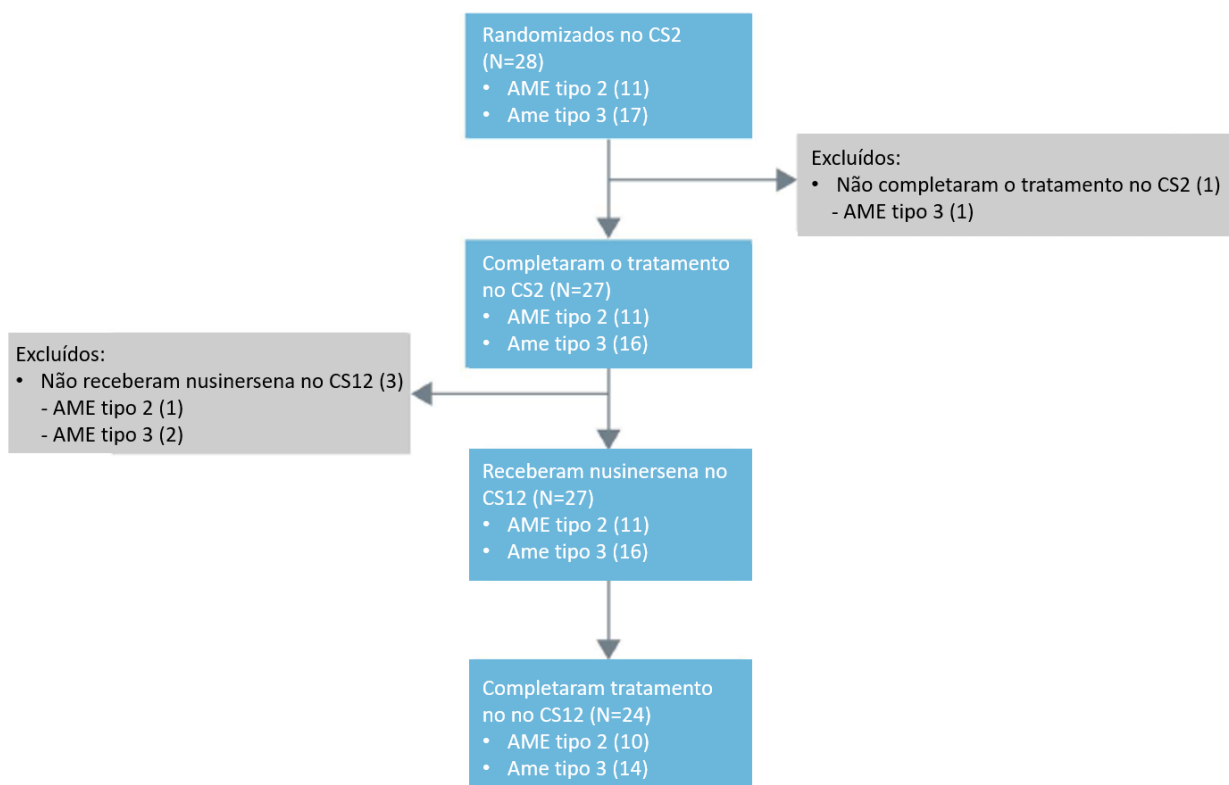
Estudos CS2 e CS12

O estudo CS2 foi um estudo clínico de fase 1b/2a, multicêntrico, aberto, de dose escalonada, no qual 34 pacientes com idade entre 2 e 15 anos receberam 2-3 doses de nusinersena no período de 85 dias. Somente os 28 pacientes que receberam a primeira dose de nusinersena nesse estudo foram considerados na análise integrada publicada por Darras e colaboradores, sendo 11 do tipo 2 e 17 do tipo 3. Após um período de triagem de ≤ 28 dias, quatro níveis de dose foram avaliados sequencialmente em quatro coortes: a coorte 1 recebeu 3mg de nusinersena nos dias 1, 29 e 85 ($n = 8$); a coorte 2 recebeu 6mg de nusinersena nos dias 1, 29 e 85 ($n = 8$); a coorte 3 recebeu 9mg de nusinersena nos dias 1 e 85 ($n = 9$); e a coorte 4 recebeu 12mg de nusinersena nos dias 1, 29 e 85 ($n = 9$). Vinte e sete pacientes completaram o estudo e foram elegíveis para continuar o tratamento com 12mg de nusinersena a cada seis meses no estudo de extensão C12, dos quais 24 completaram o tratamento de quatro doses (Figura 12) (116).

Figura 12. Visão geral (A) e fluxo de pacientes (B) dos estudos CS2 e CS12.



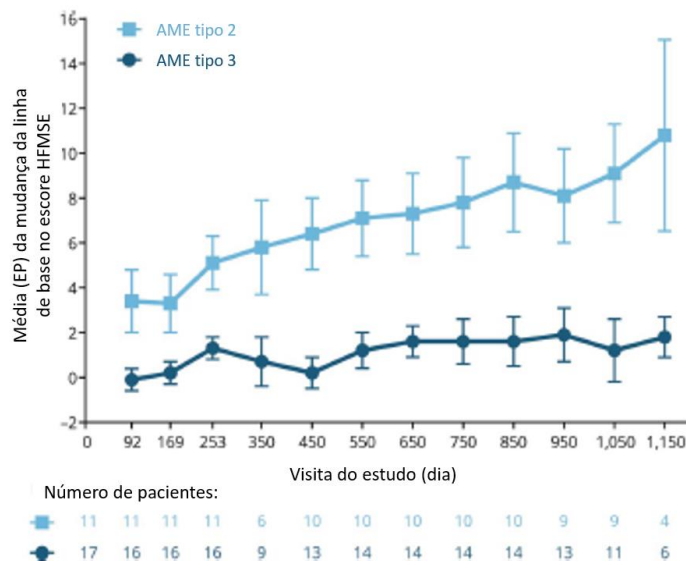
B



^a Arrolamento geral ^b Os pacientes receberam tratamento apenas nos dias 1 e 85. A análise de eficácia integrada CS2-CS12 incluiu 28 crianças de CS2 que receberam sua primeira dose de nusinersen no CS2 e que puderam ser tratadas no CS12. O número total de doses de nusinersena administradas no CS2 foi 2 (coorte 3) ou 3 (coortes 1, 2 e 4), e o número total de doses de nusinersena administradas no CS12 foi de 4. D = dia; AME = atrofia muscular espinhal

Crianças com AME tipo 2 demonstraram melhora progressiva no escore médio do HFMSE ao longo do tempo, com os escores médios (erro padrão, EP) melhorando em 10,8 (4,3) pontos da linha de base até o dia 1.150 (Figura 13). Nove de 11 (82%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas (previamente definidas como um aumento de ≥ 3 pontos da linha de base) 19 no dia 253, e 7 de 9 (78%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas no dia 1.050. No geral, as crianças com AME tipo 3 demonstraram uma mudança relativamente modesta no escore médio do HFMSE ao longo do tempo, com os escores médios (EP) melhorando em 1,8 (0,9) pontos em relação à linha de base ao dia 1.150 (Figura 13). Três de 16 (19%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253, incluindo uma criança não deambulante, e 4 de 11 (36%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. Entre as 13 crianças deambulantes com AME 5q tipo 3, os escores médios (EP) do HFMSE melhoraram 2,6 (0,8) pontos em relação ao valor basal no dia 1.150, e melhorias clinicamente significativas foram demonstradas por 2 de 12 (17%) crianças no dia 253 e 4 de 9 (44%) crianças por dia 1.050.

Figura 13. Resultado da mudança média da linha de base na escala *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE) nos estudos CS2 e CS12

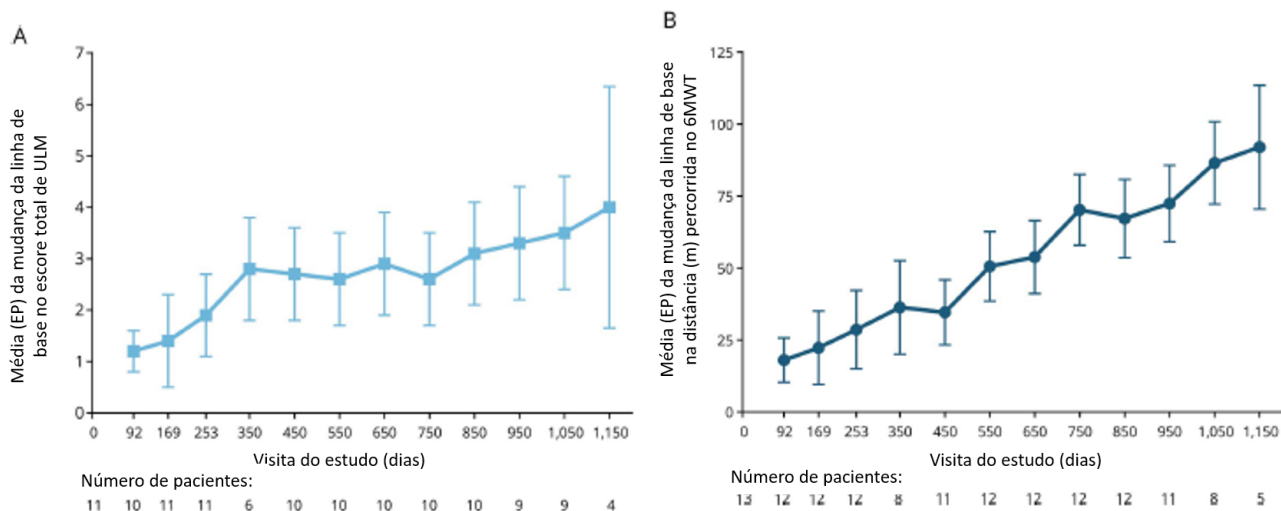


Devido à diferença entre CS2 e CS12 e a janela de dias de visita, algumas visitas não contêm todas as crianças. EP = erro padrão; AME = atrofia muscular espinhal.

Melhorias progressivas na pontuação média do *Upper Limb Module* foram demonstradas ao longo do tempo; as pontuações médias (EP) melhoraram 4,0 (2,4) pontos da linha de base no dia 1.150 (Figura 14A). Cinco de 11 (45%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas (previamente definidas como aumento de ≥ 2 pontos da linha de base) no dia 253, e 5 de 9 (56%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas no dia 1.050. Todas as crianças não deambulantes com AME tipo 3 avaliadas na visita do dia 350 atingiram a pontuação máxima de 18 pontos e mantiveram essa pontuação no dia 1.150.

Com relação à escala motora 6MWT (*six-minute walk test*), uma das 11 crianças com AME tipo 2 conseguiu andar de forma independente durante o estudo (idade 2,1 anos na primeira dose em CS2), diferente do que ocorre na história natural da doença. Ao final do estudo (dia 1.150), a distância percorrida em seis minutos foi de 180 metros. Crianças com AME tipo 3 demonstraram melhoras progressivas da linha de base na distância percorrida em seis minutos ao longo do tempo, com as distâncias médias (EP) melhorando em 92,0 (21,5) metros até o dia 1.150 (Figura 14B). Além disso, duas das quatro crianças com AME 5q Tipo 3 que haviam perdido a capacidade de caminhar antes do estudo recuperaram a marcha independente com o tratamento. Seis das 12 crianças (50%) e 8 das 8 crianças (100%) avaliadas nos dias 253 e 1050, respectivamente, tiveram melhora clinicamente significativa nessa medida, definida como aumento igual a maior do que 30 metros.

Figura 14. Mudanças da linha de base no escore de *Upper Limb Module* (ULM) (A) e na distância percorrida no *six-minute walking test* (6MWT) (B) nos estudos C2 e C12



(A) ULM: avaliado apenas em participantes não deambulantes, tipos 2 e 3. (B) 6MWT: avaliado apenas em participantes deambulantes. Devido à diferença entre CS2 e CS12 e a janela de dias de visita, algumas visitas não contêm todas as crianças. EP = erro padrão.

Com relação à segurança, desfecho primário dos estudos, foi constatado que todas as crianças apresentaram pelo menos um EA durante estudo ($n = 28$; 100%) (Tabela 14). A maioria dos EAs foram de gravidade leve ou moderada e foram considerados pelos pesquisadores como não relacionados à nusinersena. EAs graves foram relatados por cinco (18%) crianças e incluíram síndrome pós-punção lombar ($n = 2$); infecção do trato respiratório inferior, angústia respiratória e pneumonia viral ($n = 1$); insuficiência respiratória aguda e pneumonia pelo vírus sincicial respiratório ($n = 1$); e refluxo vesicoureteral e pielonefrite ($n = 1$). Nenhum EAs grave foi considerado relacionados ao medicamento do estudo e nenhuma criança interrompeu o tratamento devido a EAs. Não foram observadas alterações clinicamente relevantes nos valores laboratoriais ou nos exames neurológicos considerados relacionados ao tratamento com nusinersena.

Tabela 14. Eventos adversos reportados em >20% dos pacientes no estudo CS4 (CHERISH).

Evento adverso	N (%)
Síndrome pós punção lombar	16 (57)
Cefaleia	13 (46)
Nasofaringite	12 (43)
Infecção do trato respiratório superior	12 (43)
Dor no local da punção	11 (39)
Dor lombar	9 (32)
Escoliose	8 (29)
Pirexia	7 (25)
Contratura articular	6 (21)
Rinorréia	6 (21)
Vômitos	6 (21)

O tratamento com nusinersena também foi relacionada à diminuição da fadiga durante a caminhada. Análise post-hoc dos pacientes que deambulavam durante CS2 ou CS12 e que realizaram o 6MWT (n= 14), revelou que, além do aumento mediano de 98,0 metros no dia 1050, a alteração mediana (percentil 25, 75) da fadiga foi de -0,1% (-5,0%, 11,3%) no dia 253 e - 3,8% (-19,7%, 1,4%) no dia 1050 (117). A amostra incluiu também o paciente com AME tipo 2 que ganhou habilidade de caminhar com o tratamento.

Os estudos CS2 e CS12 são apresentados de forma esquematizada na

Tabela 15.

Tabela 15. Resumo esquemático dos estudos CS2 e CS12.

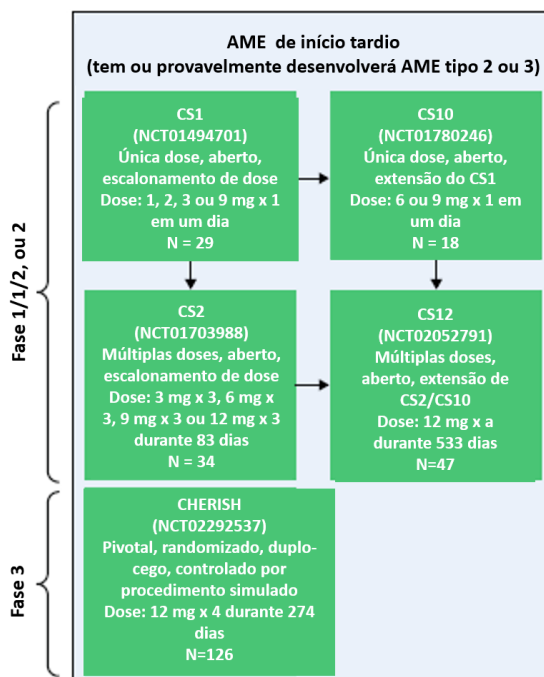
Objetivo primário	Avaliar a eficácia clínica e segurança de nusinersena em pacientes com AME tipo 2 ou 3 com idade entre 2 e 15 anos de idade																												
Método	<ul style="list-style-type: none"> Estudo de fase 1b/2a, aberto, com escalonamento de dose (CS2) Extensão aberta (CS12) 																												
Principais critérios de inclusão	Para inclusão no estudo CS2: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes de ambos os sexos com diagnóstico genético de AME 5q Presença de sinais e sintomas de AME Idade no início do estudo entre 2 e 15 anos Espectativa de vida >2 anos na triagem 																												
Principais critérios de exclusão	<ul style="list-style-type: none"> Insuficiência respiratória (necessidade de ventilação, invasiva ou não, nas 24 horas anteriores à visita de recrutamento) Necessidade de alimentação por tubo gástrico (maioria dos alimentos é administrada por essa via, avaliada pelo Investigador) Cirurgia de escoliose anterior que interferiria no procedimento de injeção da punção lombar Infecção ativa não tratada ou incorretamente tratada no recrutamento Hospitalização para cirurgia ou evento pulmonar dentro de 2 meses após a triagem ou planejado durante a duração do estudo 																												
Desenho de estudo	<p>A</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CS2 coorte total</th> <th>Dose (mg)</th> <th>Dose total (mg)</th> <th>n^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>3</td> <td>9</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>6</td> <td>18</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>9</td> <td>18</td> <td>9^b</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>12</td> <td>36</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Screening (≤28 dias) Arrolados (N = 34) Tratamento Período de acompanhamento pós-tratamento (6 meses)</p> <p>Open label</p> <p>D1 dose D29 avaliação e dose D85 avaliação e dose</p> <p>Intervalo entre estudos: 3 mg: ~13 meses 6 mg: ~11 meses 9 mg: ~10 meses 12 mg: ~7 meses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CS12 coorte total</th> <th>Dose (mg)</th> <th>Dose total (mg)</th> <th>n^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>12</td> <td>48</td> <td>47</td> </tr> </tbody> </table> <p>Screening (≤28 dias) Arrolados (N = 47) Tratamento Período de acompanhamento pós-tratamento (6 meses)</p> <p>Open label</p> <p>D1 dose D169 dose D351 dose D533 dose</p>	CS2 coorte total	Dose (mg)	Dose total (mg)	n ^a	1	3	9	8	2	6	18	8	3	9	18	9 ^b	4	12	36	9	CS12 coorte total	Dose (mg)	Dose total (mg)	n ^a	1	12	48	47
CS2 coorte total	Dose (mg)	Dose total (mg)	n ^a																										
1	3	9	8																										
2	6	18	8																										
3	9	18	9 ^b																										
4	12	36	9																										
CS12 coorte total	Dose (mg)	Dose total (mg)	n ^a																										
1	12	48	47																										

Desfecho primário	<ul style="list-style-type: none"> • Segurança e tolerabilidade
Resultados do desfecho primário	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes apresentaram eventos adversos. • Os eventos mais comuns (apresentados por >20% dos pacientes) foram: síndrome pós-punção lombar, cefaleia, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, dor no local da punção, dor lombar, escoliose, pirexia, constratura articular, rinorréia e vômitos. • Eventos adversos graves foram reportados por cinco pacientes. • Nenhum evento adverso, grave ou não, foi considerado relacionado ao medicamento.
Conclusão do estudo	O tratamento com nusinersena ao longo de três anos resultou em melhoras da função motora e estabilização da atividade da doença não observadas em coortes da história natural da AME de início tardio, sem novas preocupações de segurança.
Publicações	DARRAS, B. et al. Nusinersen in later-onset spinalmuscular atrophy Long-term results from the phase 1/2 studies. <i>Neurology</i> , v. 92, n. 21, p. e2492-e2506, 2019. MONTES, J. et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. <i>Muscle Nerve</i> , v. 60, p. 409-414
Número no clinicaltrials.gov	CS2: NCT01703988 CS12: NCT02052791

Análise de segurança de crianças com AME de início tardio tratadas com nusinersena em ensaios clínicos

Foi realizada uma análise conjunta dos eventos adversos ocorridos nos sete ensaios clínicos de nusinersena que incluíram bebês e crianças (118). A análise é estratificada entre pacientes com AME de início precoce e AME de início tardio (apresentam ou provavelmente vão apresentar AME tipos 2 ou 3). As crianças com AME de início tardio foram avaliadas em cinco ensaios clínicos, 140 utilizaram nusinersena e 42 foram expostas a procedimento simulado (Figura 15).

Figura 15. Visão geral dos ensaios clínicos de nusinersena para pacientes com AME de início tardio



Noventa e seis porcentos dos pacientes de nusinersena e 100% dos pacientes de controle apresentaram EA. A incidência de EAs graves nos participantes tratados com nusinersena foi numericamente menor do que no grupo controle (16% vs. 29%). Nenhum paciente morreu durante os estudos (Tabela 16). A incidência geral de distúrbios cardíacos foi relativamente baixa. O distúrbio cardíaco mais comum nos grupos de tratamento com nusinersen foi a taquicardia, ocorrendo em 4% (5/140) das crianças tratadas e em 5% (2/42) das crianças do procedimento simulado. Não foram observados padrões ou tendências anormais nos resultados dos testes laboratoriais.

Tabela 16. Resultados de segurança dos ensaios clínicos que avaliaram nusinersena em pazeintes com AME de início tardio

	Nusinersena (n= 140)	Procedimento simulado (n= 42)
Qualquer EA, n (%)	134 (96)	42 (100)
EA comuns, n (%) ^a		
Pirexia	52 (37)	15 (36)
Infecção do trato respiratório superior	54 (39)	19 (45)
Nasofaringite	36 (26)	15 (36)
Vômitos	36 (26)	5 (12)
Cefaleia	52 (37)	3 (7)
Constipação	12 (9)	5 (12)
Tosse	27 (19)	9 (21)
Lombalgia	40 (29)	0
Pneumonia	9 (6)	8 (19)
Dificuldade respiratória	4 (3)	2 (5)

Escoliose	20 (14)	3 (7)
Contratura articular	15 (11)	7 (17)
Falência respiratória	1 (< 1)	1 (2)
Diarreia	10 (7)	3 (7)
Síndrome pós-punção lombar ^b	27 (19)	0
Infecção viral	13 (9)	2 (5)
Atelectasia	1 (< 1)	0
Gravidade dos EA relatados, n (%)		
Leve	52 (37)	19 (45)
Moderado	72 (51)	20 (48)
Severo	10 (7)	3 (7)
Incidência de EA grave, n (%)	22 (16)	12 (29)
Incidência de EA relacionado ao tratamento, n (%)	1 (< 1)	0
Incidência de possível EA relacionada ao tratamento, n (%)	29 (21)	4 (10)
Incidência de EAs levando à descontinuação do tratamento, n (%)	0	0
Incidência de EAs com resultado fatal, n (%)	0	0
Incidência de morte, n (5)	0	0

AME: Atrofia muscular espinhal; EA: Evento adverso

^a ≥ 10% em participantes tratados com nusinersena

^b Preferred term incluído sob lesão, envenenamento e complicações de procedimentos do System Organ Class

Estudos Observacionais

França

Pacientes com AME 5q tipos 1 e 2 tratados em 23 centros franceses tiveram seus prontuários médicos avaliados retrospectivamente por Audic e colaboradores, com coleta de dados entre maio de 2017, quando nusinersena foi disponibilizado na França, até fevereiro de 2019 (119). Foram incluídos na análise 123 pacientes que utilizaram nusinersena intratecal por 12 ± 2 meses. Trinta e quatro pacientes foram classificados como tipo 1 e 89 como tipo 2. Dos pacientes com AME 5q Tipo 2, nove iniciaram o tratamento antes dos dois anos, 37 entre dois e cinco anos e 43 entre seis e 17 anos. Considerando o grupo de pacientes tipos 1 e 2, 30 iniciaram o tratamento antes dos dois anos (24,4%) e 93 (75,6%) após essa idade.

Dos 93 pacientes tipos 1 e 2 que iniciaram o tratamento com dois anos de idade ou mais, 68 foram avaliados utilizando a escala *Motor Function Measure* (MFM) (73% do subgrupo etário; 5 com AME tipo

1c e 63 com AME tipo 2). A escala MFM avalia a função motora em três domínios: D1, posição em pé e transferências; D2, função motora axial e proximal; e D3, função motora distal.

Foi observado que a função motora melhorou após 1 ano de tratamento (a pontuação mediana total do MFM aumentou em 6 pontos). Nos diferentes domínios, houve melhoras significativas nos escores medianos em D2 (+9 pontos percentuais, $p < 0,001$) e D3 (+7 pontos percentuais, $p < 0,001$), mas não no D1 (deambulação, -1 ponto percentual). Essas melhoras em D2 e D3 foram clinicamente relevantes, com benefícios funcionais. Os aumentos observados em MFM foram maiores em crianças menores de 6 anos no início do tratamento ($n = 33$, +8 pontos no total, +12 pontos no D2 e +9 pontos no D3; $p \leq 0,001$ em cada caso) do que naqueles com mais de 6 anos no início do tratamento (+4 pontos no total, $p = 0,099$; +6 pontos no D2, $p = 0,457$; e +5 pontos no D3, $p = 0,04$).

Os resultados de segurança foram fornecidos para todos os pacientes. Ocorreram 95 EAs em 25 pacientes: dificuldades técnicas para punção lombar ($n = 55$), com orientação fluoroscópica necessária em 17 casos; cefaleia ($n = 23$), síndrome pós-punção lombar ($n = 6$); náusea e vômito ($n = 4$); astenia ($n = 4$), dor nas costas ($n = 2$); e febre ($n = 1$). O estudo mostrou que o tratamento com nusinersena foi bem tolerado e levou à melhora motora (119).

Estados Unidos

Veerapandiyan e colaboradores avaliaram a segurança e a efetividade de nusinersena em estudo transversal e retrospectivo, realizado em um centro dos Estados Unidos, com pacientes com 12 anos de idade ou mais no início do tratamento (120). Foram avaliados 12 pacientes, um paciente com AME tipo 1, quatro pacientes com AME tipo 2, e sete pacientes com AME tipo 3. A idade na primeira dose de nusinersena variou entre 12 e 52 anos; média 22 anos. A duração média do acompanhamento foi de 17,4 meses (variação de 4 a 26 meses).

A pontuação média (\pm DP) do *Revised Upper Limb Module* (RULM) no início do estudo, após as doses de indução, e no último acompanhamento foi de $14,7 \pm 9,9$; $16,8 \pm 9,3$ e $17,6 \pm 8,9$, respectivamente. Em um paciente deambulante a distância caminhada no 6MWT aumentou de 18m no início do estudo para 37,5m após a quarta dose, 52m com uma pausa em pé após a quinta dose e 75m (duas paradas em pé) no último acompanhamento (25 meses). Melhoras subjetivas também foram registradas, como o aumento de resistência e melhora de movimentos com as mãos (8 de 12 pacientes), resultando em melhora em atividades diárias como controle de cadeira elétrica, escovação de dentes, independência para se alimentar e uso de telefones e tablets, entre outros. Cinco dos 12 pacientes reportaram melhora na fala, com voz mais alta e clara. Outras observações incluíram melhora na força e amplitude de movimento do tronco e extremidades, tosse mais forte, habilidade de caminhar e ficar de pé por períodos maiores e redução de infecções respiratórias e hospitalizações relacionadas. Todos os pacientes apresentavam escoliose; 10 tinham fusão/instrumentação espinhal. Todos os procedimentos (30

punções cervicais e 57 lombares) foram tecnicamente bem-sucedidos. Os únicos EAs foram cefaléia pós-procedimento (9%) e dor no local (5,7%), e nenhum paciente abandonou o tratamento. Os autores concluíram que nusinersena pode ser usada de forma segura em pacientes com longa duração de doença e fenótipo complexo, e que medidas funcionais atualmente disponíveis podem não capturar mudanças subjetivas relevantes (120).

Hungria

Em estudo retrospectivo, Szabó e colaboradores coletaram dados de todos os pacientes que receberam a primeira dose de nusinersena na Hungria entre abril de 2018 e dezembro de 2019 (121). Pacientes com AME tipo 2 ou 3 eram elegíveis se iniciassem o tratamento com menos de 18 anos de idade. Foram incluídos 21 pacientes com AME 5q Tipo 2 (idade mediana de 4,5 anos, intervalo 1,3 a 12 anos) e 23 pacientes Tipo 3 (idade mediana de 10,9 anos, intervalo de 2,9 a 17,9 anos).

Dezesseis dos 21 pacientes com AME 5q tipo 2 completaram a visita de acompanhamento do dia 307 (sexta dose). Melhora motora foi observada pelo aumento significativo na pontuação da escala HFMSE em avaliação antes da quarta dose; esse benefício foi sustentado nas avaliações seguintes. No dia 307, a melhora média era de 7,2 pontos; $\pm 5,0$, intervalo -2 a -17), e quanto mais cedo iniciado o tratamento, maior foi a melhora. A função de membros superiores também melhorou de forma significativa, com aumento médio de 4,33 pontos ($\pm 2,78$, $p \pm 0,031$) na escala RULM no dia 307; esse benefício também foi observado de forma estável nas avaliações seguintes.

Doze dos 23 pacientes com AME 5q Tipo 3 eram deambulantes, e 15 completaram a visita de acompanhamento do dia 307. Melhora motora significativa também foi observada nesse grupo, com aumento médio de 5,3 pontos ($\pm 4,4$, intervalo -1 a -13, $p < 0,001$) na escala HFMSE antes da sexta dose. A distância caminhada no 6MWT melhorou na maioria dos pacientes, com aumento significativo de 33,9 metros no dia 307 ($\pm 44,0$ intervalo -16,3 a -106,5 m, $p < 0,007$). É interessante notar que a idade de início de tratamento não foi correlacionada com as alterações observadas em HFMSE [$p = 0,428$, $R^2 0,092$, Slope 0.270 (95% CI -0,41 a -0.86)] ou 6MWT [$p = 0,465$, $R^2 0,055$, Slope 2.19 (95% CI -4.25 a 8.64)] no dia 307.

A análise de segurança também incluiu dados de 10 pacientes com AME tipo 1. Foram realizadas 340 administrações de nusinersena durante o período observado. Os EAs mais frequentes foram os sintomas comuns da síndrome pós-punção (dor de cabeça (8%), dor nas costas (6%), vômito (6%)). Condições médicas como pneumonia, pneumotórax, fratura óssea, dor nas pernas, trombocitopenia transitória e leve e infecção do trato urinário foram ocasionalmente observadas durante o período de tratamento. Os autores concluem que nusinersena é um tratamento seguro e eficaz em uma população heterogênea em idade e gravidade de quadro clínico, com benefícios não somente significativos do ponto de vista estatístico, mas também relevantes do ponto de vista clínico, com todos os pacientes reportando melhoras na qualidade de vida.

Estudos em adultos

Alemanha-1

Em estudo monocêntrico e prospectivo, Walter e colaboradores avaliaram 19 pacientes com AME 5q tipo 3 tratados com nusinersena, de idades entre 18 e 59 anos e duração de doença entre 6 e 53 anos no início do tratamento (123). O tratamento consistiu de doses de indução de 12mg de nusinersena nos dias 1 (linha de base), 14 (visita 2), 28 (visita 3) e 63 (visita 4), seguidas de doses de manutenção a cada quatro meses (dias 180, visita 5 e 300, visita 6). Dois pacientes retiraram o consentimento após a quarta dose devido a preocupações de segurança subjetivas em relação ao desenvolvimento de hidrocefalia e gravidez planejada e, conseqüentemente, perderam o acompanhamento na visita 4.

Foram observados aumentos estatisticamente significativos nas escalas motoras RULM e 6MWT, porém com tamanho de efeito insignificante. Na análise de função de membros superiores, foi observada melhora na pontuação de RULM em 6 de 17 pacientes, com estabilização nos outros nove. Já na distância caminhada em 6MWT, foi observada melhora de 24 a 83 metros em sete pacientes, estabilização em um paciente (285m) e declínio não significativo em dois pacientes (7 e 14 metros). O aumento médio observado nos 11 pacientes deambulantes foi de 8,25 metros (mediana de 40,5 metros). Além de RULM e 6MWT, foi observada também melhora na medida de pico de fluxo de tosse na visita 5 ($p=0,044$), com efeito moderado ($d=0,5$; $r=0,25$) (123).

A pontuação de HFMSE nas visitas 4, 5 e 6 não mudaram de forma estatisticamente significativa com o tratamento. No entanto, sub-análises demonstraram que houve melhora na visita 6 em 7 dos 17 pacientes, com aumento máximo de 15 pontos. Quatro pacientes mantiveram pontuação estável, e cinco pacientes tiveram declínio entre um e seis pontos. Não foram observadas mudanças estatisticamente significativas em outros desfechos funcionais avaliados. Em estudos de biomarcadores, houve um declínio significativo de enolase específica do neurônio e da proteína Tau fosforilada, bem como um ligeiro aumento de proteínas. Com relação à segurança, no geral, as administrações de nusinersena foram bem toleradas. Onze pacientes relataram EAs relacionados aos procedimentos do estudo, incluindo lombalgia em sete pacientes e cefaleia pós-punção lombar em quatro pacientes. Dor de cabeça pós-punção lombar foi relatada em três mulheres e um homem, no total de onze vezes de 108 punções (10%). Não ocorreram eventos adversos graves (123).

Tabela 17. Medidas de resultados funcionais na linha de base, visita 4 (dia 63), visita 5 (dia 180) e visita 6 (dia 300) (123)

Desfechos Média ± DP (mediana; variação; N)	Linha de base	V4	V5	V6	Valor-p Linha de base-V4	Valor-p Linha de base-V5	Valor-p Linha de base-V6
RULM, escore	32,32±7,39 (37,00; 11-37; 19)	32,58±7,31 (37,00; 12-37; 19)	32,76±7,31 (37,00; 12-37; 17)	33,06±7,33 (37,00; 12-37; 16)	0,096	0,163	0,048
HFMSE, escore	35,16±21,14 (42,00; 0-64; 19)	36,84±20,65 (44,00; 0-64; 19)	38,59±20,13 (46,00; 0-64; 17)	39,50±20,58 (46,50; 100-613; 12)	0,112	0,153	0,201
6MWT, m	369,50±126,62 (389,00; 181-550; 10)	384,73±131,80 (405,00; 175-608; 11)	378,83±147,17 (410,00; 135-610; 12)	377,75±156,60 (429,50; 400-613; 12)	0,058	0,002	0,010
ALSFRS, escore	32,17±4,94 (34,00; 23-38; 18)	32,65±4,68 (34,00; 23-83; 17)	32,57±5,58 (34,00; 20-39; 14)	33,07±5,56 (34,00; 20-39; 15)	0,875	0,255	0,729
CVF, %	94,54±15,45 (91,8; 59-122; 17)	96,31±16,50 (92,80; 58-126; 19)	98,52±14,48 (94,70; 79-128; 17)	99,54±12,42 (96,25; 83-129; 16)	0,317	0,329	0,335
Pico de fluxo da tosse, L/min	376,11±183,12 (345,00; 86-800; 14)	430,00±160,48 (355,00; 230-800; 14)	461,54±147,24 (450,00; 300-800; 13)	435,63±125,23 (450,00; 260-575; 8)	0,311	0,044	0,285
MRC, soma do escore	113,95±22,91 (115,00; 46-154; 19)	115,37±22,67 (115,00; 46-154; 19)	117,65±24,85 (119,00; 46-154; 17)	118,50±24,63 (119,50; 58-158; 16)	0,490	0,209	0,214

6MWT= 6-Minute Walk Test; ALSFRS = Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale; CVF = Capacidade Vital Forçada; HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; RULM=Revised Upper Limb Module

Alemanha-2

Em estudo prospectivo realizado em dez centros na Alemanha entre julho de 2017 e maio de 2019, Hagenacker e colaboradores avaliaram 173 pacientes adultos com AME 5q em uso de nusinersena, (122). Todos os pacientes tratados com nusinersena em cada centro foram incluídos, e critérios de inclusão incluíram confirmação genética de AME e tratamento com nusinersena por pelo menos seis meses, de acordo com posologia aprovada em bula. Dos 173 pacientes avaliados, 139 (80%) pacientes completaram a avaliação de 6 meses e foram elegíveis ao estudo, 105 (61%) completaram a avaliação de 10 meses e 61 (35%) completaram a avaliação de 14 meses no momento da análise. Desses, 124, 92 e 57 foram incluídos na análise de 6, 10 e 14 meses, respectivamente (Figura 16). A distribuição dos pacientes de acordo com o tipo de AME é mostrada na

Tabela 18.

Figura 16. Fluxo de pacientes do estudo observacional realizado com pacientes adultos em nove centros da Alemanha (122)

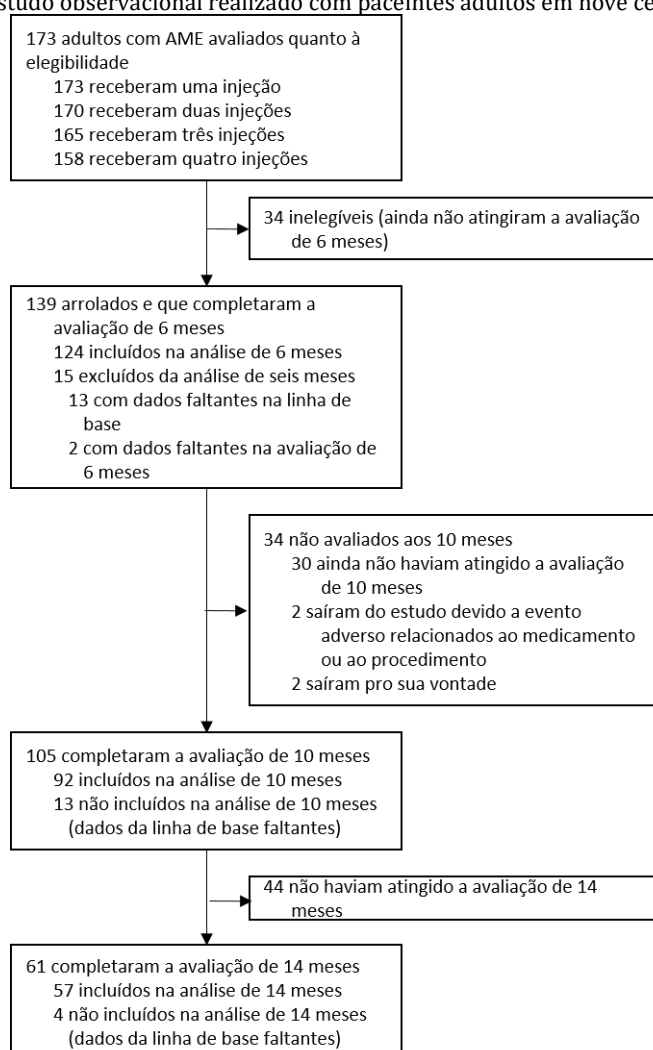


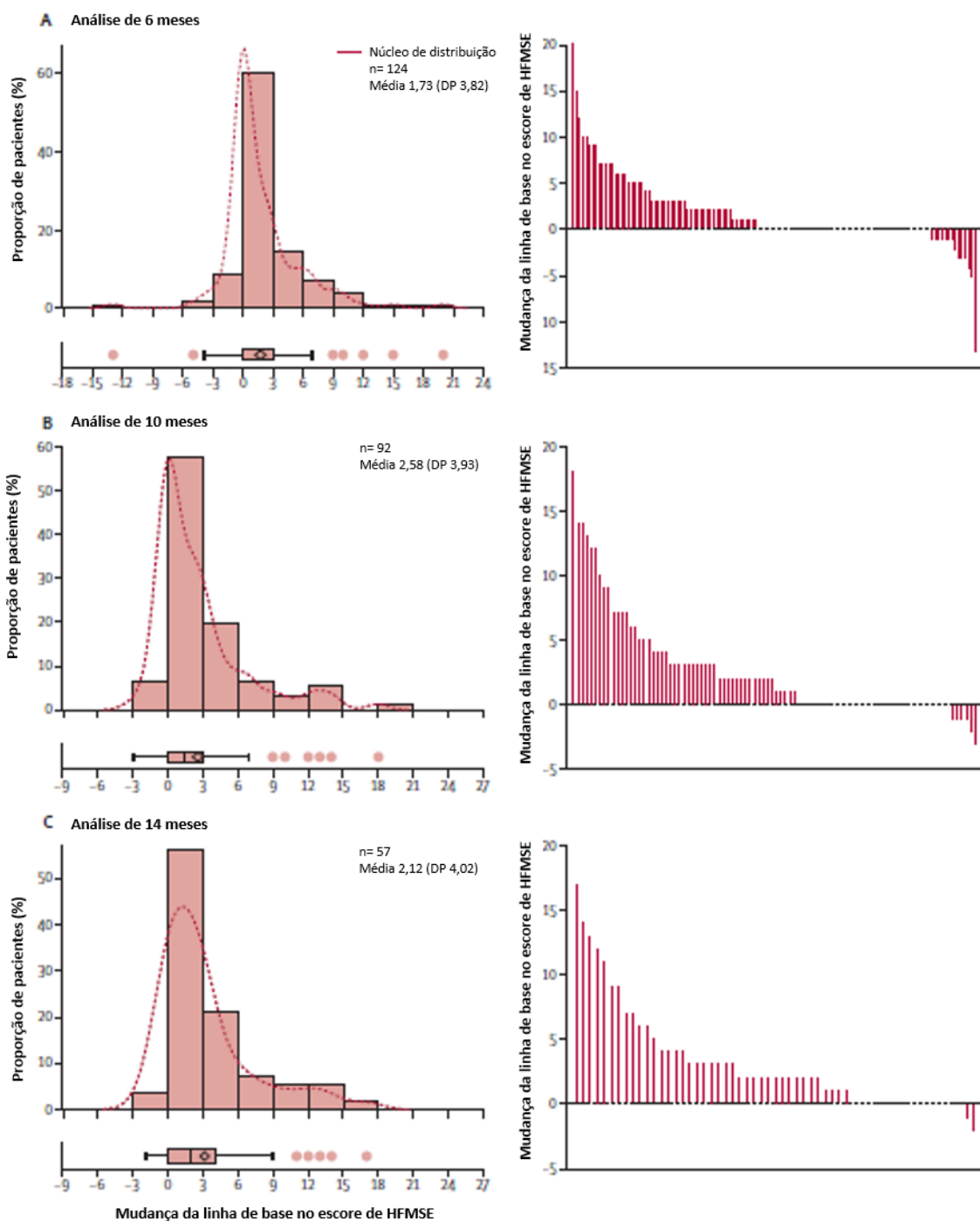
Tabela 18. Distribuição de pacientes por tipo de AME nas análises de 6, 10 e 14 meses.

Tipo de AME 5q	Pacientes incluídos na análise de 6 meses	Pacientes incluídos na análise de 10 meses	Pacientes incluídos na análise de 14 meses
Tipo 1	2 (2%)	1 (1%)	0
Tipo 2	45 (36%)	30 (33%)	20 (35%)

Tipo 3	77 (62%)	60 (65%)	37 (65%)
Tipo 4	0	1 (1%)	0

Melhora motora foi observada pelo aumento significativo na pontuação média de HFMSE aos 6 meses [diferença média de 1,73 (CI 95% 1,05 a 2,41)], 10 meses [2,58 (CI 95% 1,76 a 3,39)] e 14 meses [3,12 (CI 95% 2,06 a 4,19)] após o início do tratamento com nusinersena (Figura 17 e Tabela 19. **Alterações nos escores de HFMSE, RULM e no 6MWT versus linha de base em estudo observacional prospectivo com pacientes adultos (122)**Tabela 19). Melhora clinicamente significativa na escala HFMSE, definida como aumento igual ou maior a 3 pontos, foi observada em 35 (28%) dos 124 pacientes aos 6 meses, 33 (35%) dos 92 aos 10 meses e 23 (40%) dos 57 aos 14 meses. Cinco pacientes tipo 3 com idades entre 48 e 59 anos tiveram melhora maior que 10 pontos na escala HFMSE (três deambulantes e dois não-deambulantes). Análises de correlação não mostraram dependência entre alteração na escala HFMSE e idade de início de tratamento (6 meses: $r=-0,03$; 10 meses: $r=0,11$; 14 meses: $r= 0,06$), e resultados significativos na escala foram observados tanto para pacientes tipo 2 como para tipo 3 (Tabela 20).

Figura 17. Mudanças no escore HFMSE da linha de base para 6 meses (A), 10 meses (B) e 14 meses (C)



Os painéis à esquerda mostram alterações médias na pontuação do HFMSE da linha de base para 6 meses, 10 meses e 14 meses, com cada barra representando a proporção de pacientes que melhoraram nessa extensão. Os box-plot com fio de bigode mostram mediana (linha central), IIQ (caixas) e $1,5 \times$ IIQ (fio-de-bigode), com pontos individuais representando valores extremos (aqueles fora de $1,5 \times$ IIQ da mediana). Os diamantes indicam os valores médios. Os painéis à direita mostram melhoras no HFMSE em pacientes individuais desde o início. Cada barra representa um único paciente. HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale Expanded .

Tabela 19. Alterações nos escores de HFMSE, RULM e no 6MWT versus linha de base em estudo observacional prospectivo com pacientes adultos (122)

	Análise de 6 meses				Análise de 10 meses				Análise de 14 meses			
	n	Escore médio (DP)	Diferença média da linha de base (IC95%)	Valor-p	n	Escore médio (DP)	Diferença média da linha de base (IC95%)	Valor-p	n	Escore médio (DP)	Diferença média da linha de base (IC95%)	Valor-p
HFMSE	124	22,47 (22,41)	1,73 (1,05-2,41)	<0,0001	92	25,52 (22,97)	2,58 (1,76-3,39)	<0,0001	57	27,77 (23,47)	3,12 (2,06-4,19)	<0,0001
RULM	120	21,53 (13,28)	0,66 (0,26-1,05)	0,0007	90	23,27 (12,46)	0,59 (0,15-1,03)	0,0014	58	23,95 (12,42)	1,09 (0,62-1,55)	<0,0001
6MWT, m	47	366,8 (200,8)	22,1 (8,7-35,6)	0,0022	37	363,2 (224,2)	31,1 (15,2-47,1)	<0,0001	25	403,0 (225,7)	46,0 (25,4-66,6)	<0,0001

6MWT= six-minute walking test; HFMSE=; RULM=Revised Upper Limb Module.

Tabela 20. Alterações nos escores de HFMSE e RULM nos tipos 2 e 3

		Análise de 6 meses			Análise de 10 meses			Análise de 14 meses		
		n	Diferença média em relação ao início do estudo	Valor de p	n	Diferença média em relação ao início do estudo	Valor de p	n	Diferença média em relação ao início do estudo	Valor de p
HFMSE	Tipo 2	45	0,6 (1,4; 0,2 a 1,1)	0,0010	30	0,8 (1,5; 0,2 a 1,4)	0,0054	20	1,1 (1,4; 0,4 a 1,7)	0,0059
	Tipo 3	77	2,4 (4,6; 1,4 a 3,5)	<0,0001	60	3,4 (4,4; 2,2 a 4,5)	<0,0001	37	4,2 (4,5; 2,7 a 5,7)	<0,0001
RULM	Tipo 2	43	1,1 (2,4; 0,3 a 1,8)	0,0005	30	1,1 (1,7; 0,5 a 1,7)	0,0010	20	1,6 (2,0; 0,7 a 2,5)	0,0049
	Tipo 3	74	0,4 (2,1; -0,1 a 0,9)	0,1371	58	0,4 (2,0; -0,1 a 0,9)	0,0702	38	0,7 (1,7; 0,2 a 1,3)	0,0100

Melhora significativa na função motora de membros superiores foi observada aos 6, 10 e 14 após o início do tratamento com nusinersena (Tabela 19). Aos 6 meses, 28 (23%) de 120 pacientes teve aumento igual ou maior a dois pontos em RULM, enquanto 28 (23%) manteve pontuação máxima no período. A pontuação média na escala teve melhora também aos 10 e 14 meses, e não houve correlação entre a alteração na escala e a idade de início de tratamento aos 6 ($r=-0,08$, $p=0,4000$) e 14 meses ($r=-0,06$, $p=0,6478$), mas sim aos 10 meses ($r=-0,23$, $p=0,0303$). Da mesma forma, a distância média caminhada em 6MWT aumentou de forma significativa aos 6, 10 e 14 meses após tratamento com nusinersena (Tabela 19).

A frequência de EAs ao medicamento ou complicações relacionadas ao procedimento foi documentada para todos os 173 que receberam pelo menos uma administração de nusinersena. EAs ocorreram em 82 (47%) pacientes durante o período de 14 meses, com dor de cabeça (61, 35%), dor nas costas (38, 22%) e náusea (19, 11%) relatados com mais frequência (Tabela 21).

Os resultados observados mostram que o tratamento de adultos com AME 5q com nusinersena é seguro e eficaz, com melhoras na função motora estatisticamente significativas e clinicamente relevantes (122).

Tabela 21. Resultados de segurança do estudo observacional prospectivo que avaliou pacientes adultos atendidos em nove centros da Alemanha (122)

	Dia 1 (injeção 1; n = 173)	Dia 14 (injeção 2; n = 170)	Dia 28 (injeção 3; n = 165)	Dia 63 (injeção 4; n = 158)	Mês 6 (injeção 5; n = 139)	Mês 10 (injeção 6; n = 105)	Mês 14 (injeção 7; n = 61)
EAs	68	58	31	23	20	14	9
Total de pacientes que apresentaram EAs	52 (30%)	40 (24%)	26 (16%)	20 (13%)	17 (12%)	13 (12%)	6 (10%)
Cefaleia	35 (20%)	27 (16%)	19 (12%)	12 (8%)	7 (5%)	4 (4%)	4 (7%)
Lombalgia	16 (9%)	16 (9%)	7 (4%)	5 (3%)	7 (5%)	3 (3%)	2 (3%)
Nausea	12 (7%)	6 (4%)	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)	1 (1%)	1 (2%)
Vertigem	3 (2%)	5 (3%)	2 (1%)	0	1 (1%)	2 (2%)	0
Infecção das vias aéreas superiores	1 (1%)	0	0	2 (1%)	0	2 (2%)	0
Constipação	1 (1%)	2 (1%)	0	1 (1%)	2 (1%)	0	1 (2%)
Dor difusa	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Distúrbio da bexiga não especificado	0	0	0	1 (1%)	0	0	0
Zumbido agravado	0	0	0	0	0	1 (1%)	0
Infecção	0	1 (1%)	0	0	0	0	0

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

«Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Meningite asséptica	0	1 (1%)	0	0	0	0	0
---------------------	---	--------	---	---	---	---	---

Alemanha-3

Em estudo monocêntrico e prospectivo, Kizino e colaboradores (124) avaliaram medidas de fadiga em um subgrupo de pacientes tratados com nusinersena em Essen e previamente incluídos no estudo Hagenacker e colaboradores (122). Vinte e oito pacientes com idades entre 18 e 61 anos foram incluídos, dos quais 10 tinham AME 5q Tipo 2 e 18 Tipo 3; dez eram deambulantes, e sete tinham histórico de espondilodese. A fadiga foi avaliada pela *Fatigue Severity Scale* (FSS), que consiste em nove itens, com pontuações mais altas indicando maior gravidade. Fadiga anormal é diagnosticada com uma pontuação no FSS ≥ 4 , com fadiga grave sendo definida como uma pontuação ≥ 5 . A FSS média no início do estudo foi de $4,61 \pm 1,44$, com mediana de 4,63, no mínimo 2 e no máximo 7.

No início do estudo, a FSS média observada foi de $4,61 \pm 1,44$, com mediana de 4,63 e intervalo entre 2 e 7 pontos. Seis meses após o início do tratamento, a pontuação média reduziu em $0,69 \pm 1,10$ (CI 95% -1,12 a -0,27; $p = 0,0019$; $n = 28$), passando a $3,92 \pm 1,35$, com mediana de 3,56, mantendo intervalo de 2 a 7. Dez meses após o início do tratamento, a pontuação média no FSS foi de $3,84 \pm 1,25$ com mediana de 3,88 e intervalo entre 1,38 e 7, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao FSS basal ($-0,70 \pm 1,56$; IC95% -1,32 a 0,08; $p = 0,054$; $n = 27$). O mesmo padrão de dados é mostrado no subgrupo de pacientes deambulantes e não-deambulantes, sugerindo redução transiente de fadiga com o tratamento com nusinersena por seis meses.

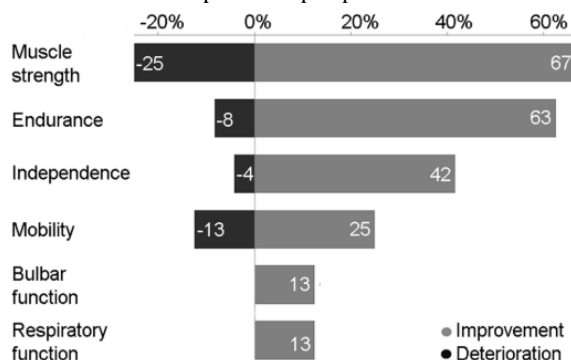
Alemanha-4

Em um estudo longitudinal e monocêntrico realizado entre 2017 e 2019, Osmanovic e colaboradores avaliaram as expectativas em relação ao tratamento e desfechos reportados por 24 adultos com AME 5q e tratados com nusinersena, com idade média de 38,9 anos e duração de doença média de 31,1 anos (125). Dezesesseis dos 24 pacientes foram incluídos no estudo no início do tratamento com nusinersena, e o restante enquanto o tratamento já havia sido iniciado. Nove pacientes tinham AME 5q Tipo 2 (38%), 14 Tipo 3 (58%) e 1 Tipo 4 (4%). Dez pacientes eram deambulantes, seis precisavam de ventilação invasiva não-permanente e dois tinham sonda para alimentação.

Dois pacientes tipo 3 descontinuaram o tratamento devido a progressão da doença, confirmada por declínio nas escalas motoras. Eventos adversos foram reportados em 96% dos pacientes, em sua maioria relacionados ao procedimento de injeção intratecal. Três pacientes (13%) reportaram estabilização da doença, enquanto 75% reportaram melhora em visita após 10 meses de tratamento. Melhoras na força muscular nas pernas, braços, tronco ou geral foi reportada mais frequentemente em

pacientes menos graves (87% dos pacientes tipos 3 ou 4 vs. 33% dos pacientes tipo 2). Não houve diferença nos subtipos em relação ao reporte de melhoras na resistência, independência e mobilidade. Melhoras nas funções respiratória e bulbar foram reportadas por 13% dos pacientes, na sua maioria do tipo 2. Sete pacientes (29%) reportaram piora dos sintomas, quatro dos quais reportaram deterioração de alguns sintomas e melhora de outros. Nenhum paciente reportou declínio de função respiratória ou bulbar (Figura 18). Pacientes que reportaram melhoras subjetivas (N=18) apresentaram maior aumento nas escalas HFMSE [+ 1.3 (DP 2.8)] e RULM [+ 0.7 (DP 1.7)], quando comparados ao grupo geral [HFMSE (+ 1.0 (DP 2.6))] e RULM [+ 0.5 (SD 2.3)].

Figura 18. Resultados em desfechos reportados por pacientes em tratamento com nusinersena.



Análises mostraram não haver influência significativa entre as expectativas de tratamento dos pacientes e os resultados reportados (grupo que reportou melhora: $p = 1.00$, grupo que reportou piora $p = 0.076$). Os dados indicam eficácia do tratamento em adultos, sugerindo também a importância de desfechos reportados por pacientes na avaliação do tratamento (125).

Estados Unidos

Yeo e colaboradores avaliaram seis adultos com AME tipo 3 e tratados com nusinersena em um estudo prospectivo e monocêntrico, realizados nos Estados Unidos entre agosto de 2017 a setembro de 2019 (126). Critérios de inclusão incluíram idade igual ou maior a 18 anos, AME 5q tipo 3a ou 3b, deambulação obrigatória para pacientes entre 31 e 60 anos e opcional para pacientes mais jovens; critério de exclusão incluíram contraturas que prejudicassem a realização de medidas de desfecho e cirurgia de escoliose prévia ou escoliose grave com impacto funcional.

Os pacientes foram acompanhados por 17 meses, em média (intervalo de 14 a 21 meses). Quatro pacientes eram funcionalmente deambulantes, com uso intermitente de apoio de bengala ou andador por segurança. Três dos 6 participantes (50%) apresentaram melhora clinicamente significativa da função motora, medida por mudança >2 pontos nos escores individuais de HFMSE, durante um período de acompanhamento de 15 a 21 meses no tratamento com nusinersena. Os outros três participantes (50%)

permaneceram estáveis durante os 14 meses de tratamento com nusinersena, com aumentos na escala de 1 ou 2 pontos. Dois dos 6 participantes (33%) apresentaram melhora clinicamente significativa na função motora de membros superiores, com aumento >2 nos escores individuais de RULM ao longo do acompanhamento de 15 a 18 meses. Quatro dos 6 participantes (67%) tiveram a função motora de membros superiores estabilizada, com mudança na pontuação RULM entre 0 a +2. Um paciente iniciou o estudo com a pontuação máxima de RULM, e a manteve ao longo de 21 meses.

Os seis participantes relataram uma melhora subjetiva nos níveis de energia e/ou maior capacidade de tolerar as demandas do trabalho e do lar após o início do tratamento. Foi observada variabilidade individual importante na fadiga geral em todos os domínios medidos (geral, cognição e repouso), avaliados pelo *Peds QL Multidimensional Fatigue Scale* (PedsQL), sem tendências óbvias. Todos os participantes apresentaram um ou mais EAs ou lesões que impediam o desempenho ideal ou a participação em uma ou mais visitas de acompanhamento.

Itália

Maggi e colaboradores avaliaram 116 adultos com AME tipos 2 e 3 e tratados com nusinersena em um estudo retrospectivo e multicêntrico, realizado em 18 centros na Itália (131). Critérios de inclusão diagnóstico clínico e molecular de AME tipo 2 ou 3, início do tratamento com nusinersena após os 18 anos de idade, e dados clínicos disponíveis do início do tratamento e seis meses (T6). Os pacientes foram tratados com nusinersena conforme posologia de bula, e tinham mediana de idade de 34 anos (intervalo entre 18 e 72 anos). Dos 116 pacientes, 84 completaram dez meses de tratamento (T10), e 54 completaram 14 meses de tratamento (T14). Treze pacientes eram tipo 2, e 103 tipo 3, divididos em 51 não-deambulantes e 52 deambulantes. Nesse estudo, deambulação foi definida como capacidade de dar alguns passos de forma independente ou com suporte (ex. bengala), mas sem ajuda de outras pessoas. Os autores definiram como “respondedores” os pacientes que mostraram ganhos a partir do início do estudo de pelo menos 3 pontos em HFMSE, 2 pontos em RULM ou 30 metros em TC6M, de acordo com definições de mudanças clinicamente significativas na literatura.

Pacientes com AME tipo 2 (n=13) não mostraram mudança significativa média na escala HFMSE em T6, T10 e T14, em comparação com o início do estudo, assim como para a escala RULM, no entanto, os autores reportam uma tendência positiva, com aumento mediano de dois pontos em T14 (variação de 0 a 3). A taxa de respondedores em pacientes tipo 2 aumentou ao longo do estudo, com 23% em T6, 56% em T10 e 60% em T14, com maiores valores para RULM (Figura 19).

Pacientes com AME tipo 3 demonstraram aumento na escala HFMSE em T6 (mediana +1 ponto, intervalo entre -5 e 8 pontos, $p<0.0001$), T10 (mediana +2 pontos, intervalo entre -3 e 9 pontos, $p<0.0001$) e T14 (mediana +3 pontos, intervalo entre -3 e 11 pontos, $p<0.0001$). As mudanças nessa escala foram significativas tanto no grupo deambulante como não-deambulante (Tabela 22). O subgrupo

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

«Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

de pacientes deambulantes demonstrou melhoras na distância caminhada em 6MWT em T6 (mediana de +11m; p=0,0005), T10 (mediana de +25m; p=0,00019), e T14 (mediana de +20m; p=0,01) (Tabela 22). A taxa de respondedores em pacientes tipo 3 aumentou ao longo do estudo, com 56% em T6, 64% em T10 e 70% em T14, com respondedores para as escalas HFMSE, RULM e 6MWT (Figura 19).

Tabela 22. Resultados em T6, T10 e T14 em subgrupos de pacientes tipos 2 e 3 (131)

		Tipo 2			Tipo 3 não-deambulantes			Tipo 3 deambulantes			Tipo 3 total						
		N	Média ±DP	Mediana (min - max)	Wilcoxon pareado Valor de P	N	Média ±DP	Mediana (min - max)	Wilcoxon pareado Valor de P	N	Média ±DP	Mediana (min - max)	Wilcoxon pareado Valor de P	N	Média ±DP	Mediana (min - max)	Wilcoxon pareado Valor de P
Alteração entre T0 e T6	HFMSE	13	0.15 ±2.08	0 (-5 to 5)	n.s.	51	1.37 ±2.02	1 (-4 to 6)	<0.0001	52	1.58 ±2.52	1 (-5 to 8)	<0.0001	103	1.48 ±2.28	1 (-5 to 8)	<0.0001
	RULM	12	0.8 ±1.95	0 (-1 to 6)	n.s.	51	0.63 ±2.48	0 (-8 to 6)	0.056	51	0 ±1.23	0 (-4 to 3)	n.s.	102	0.31 ±1.97	0 (-8 to 6)	0.093
	6MWT	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	48	14.66 ±27.57	11 (-42.2 to 96)	0.0005	NA	NA	NA	NA
	FVC%	4	-0.25 ±2.06	0 (-3 to 2)	n.s.	19	0 ±9.04	1 (-19 to 28)	n.s.	16	1.16 ±6.16	0.5 (-9 to 16)	n.s.	35	0.53 ±7.77	1 (-19 to 28)	n.s.
Alteração entre T0 e T10	HFMSE	9	1 ±2	0 (0-6)	n.s.	35	2.51 ±2.94	1 (-3 to 9)	<0.0001	40	2.38 ±2.71	2 (-3 to 8)	<0.0001	75	2.44 ±2.8	2 (-3 to 9)	<0.0001
	RULM	9	1.67 ±1.8	2 (0-5)	0.057	33	1 ±2.45	1 (-6 to 5)	0.021	38	0.26 ±1.66	0 (-4 to 6)	n.s.	71	0.61 ±2.08	0 (-6 to 6)	0.011
	6MWT	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	35	26.45 ±34.6	25 (-53 to 90)	0.00019	NA	NA	NA	NA
	FVC%	4	0.75 ±2.5	0.5 (-2 to 4)	n.s.	7	3.3 ±7.83	4.1 (-10 to 16)	n.s.	10	5.8 ±14.26	4.5 (-10 to 39)	n.s.	17	4.77 ±11.79	4.1 (-10 to 39)	n.s.
Alteração entre T0 e T14	HFMSE	5	1.2 ±2.68	0 (0-6)	n.s.	19	3.53 ±3.67	3 (-3 to 11)	0.0014	27	2.37 ±2.22	2 (-2 to 6)	0.00016	46	2.85 ±2.93	3 (-3 to 11)	<0.0001
	RULM	5	1.6 ±1.52	2 (0-3)	n.s.	19	1.47 ±2.5	2 (-6 to 5)	0.018	25	0.4 ±1.83	0 (-3 to 6)	n.s.	44	0.86 ±2.18	0.5 (-6 to 6)	0.012
	6MWT	0	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	24	23.11 ±51.2	20 (-101 to 111)	0.016	NA	NA	NA	NA
	FVC%	0	NA	NA	NA	8	4.25 ±8.55	1 (-4 to 19)	n.s.	7	9 ±9.95	7 (-1 to 29)	0.031	15	6.47 ±9.22	4 (-4 to 29)	0.020

Valores de p significativos estão em negrito.

FVC%, capacidade vital forçada; HFMSE, Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (score); 6MWT, teste de caminhada de 6 minutos; NA, não disponível; RULM, Revised Upper Limb Module (score); DP, desvio padrão

Figura 19. Proporção de pacientes atingindo melhora clinicamente significativa em 6, 10 e 14 meses, segundo Maggi e col.(131)

		Todos participantes			AME tipo II			AME tipo III			AME tipo III que não andam			AME tipo III que andam		
		T6	T10	T14	T6	T10	T14	T6	T10	T14	T6	T10	T14	T6	T10	T14
HFMSE	pacientes com melhora	33	32	25	1	1	1	32	31	24	14	14	11	18	17	13
	n	116	84	51	13	9	5	103	75	46	51	35	19	52	40	27
	% pacientes melhora	28%	38%	49%	8%	11%	20%	31%	41%	52%	27%	40%	58%	35%	43%	48%
RULM	pacientes com melhora	24	22	17	3	5	3	21	17	14	15	13	10	6	4	4
	n	114	80	49	12	9	5	102	71	44	51	33	19	51	38	25
	% pacientes melhora	21%	28%	35%	25%	56%	60%	21%	24%	32%	29%	39%	53%	12%	11%	16%
TC6M	pacientes com melhora	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14	16	10	NA	NA	NA	14	16	10
	n	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48	35	24	NA	NA	NA	48	35	24
	% pacientes melhora	NA	NA	NA	NA	NA	NA	29%	42%	46%	NA	NA	NA	29%	42%	46%
Geral	pacientes com melhora	61	53	35	3	5	3	58	48	32	26	21	15	32	27	17
	n	116	84	51	13	9	5	103	75	46	51	35	19	52	40	27
	% pacientes melhora	53%	63%	69%	23%	56%	60%	56%	64%	70%	51%	60%	79%	62%	68%	63%

Melhora definida como: ganho de pelo menos:3 pontos HFMSE ou 2 pontos RULM ou 30m em 6MWT

Bélgica

Wel e colaboradores avaliaram a efetividade e segurança do tratamento com nusinersena em 16 adultos com AME tipo 3 e 4 em estudo prospectivo observacional monocêntrico realizado na Bélgica (132). Para entrar no estudo, pacientes deviam ter 18 anos ou mais no início do tratamento, ter AME 5q

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

«Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

diagnosticada geneticamente e não ter contra-indicações para a punção lombar. Os pacientes foram tratados conforme posologia de bula por 14 meses, com medição de desfechos no início do estudo, aos seis meses e 14 meses.

Pacientes tratados com nusinersena demonstraram aumento de força no aperto das mãos, medida por dinamômetro, aos seis e 14 meses. Em média, a força da mão esquerda aumentou em 37% (2,3kg) aos seis meses e 30% (1,9kg) no mês 14. Medidas similares foram observadas na mão direita. Aumento da força muscular foi também observado pela escala MRC, com aumento de 2,4 e 2,5 pontos aos seis e 14 meses ($p=0,04$), respectivamente. A pontuação na escala HFMSE aumentou em média 2,1 pontos aos seis meses (8 pacientes com aumento numérico, 2 com decréscimo e 6 estáveis), e esse aumento foi mantido aos 14 meses. Sub-análises exploratórias do teste RULM demonstraram que o aumento de força nas mãos, observada por dinamometria, foi associado a melhora da função motora manual. Os autores concluem que nusinersena é eficaz e segura para o tratamento de pacientes com AME tipo 3 e 4.

Apresentações em congressos: extensões de longo prazo dos estudos CHERISH e CS2/CS12

Foram incluídos manualmente três trabalhos adicionais da extensões aberta de longo prazo SHINE que incluiu pacientes oriundos dos estudos CHERISH (127,130) e CS2/CS12 (128), assim como uma análise de qualidade de vida de pacientes e impacto em cuidadores do estudo CHERISH (130). Em ambos os estudos, os pacientes passaram a receber 12 mg de nusinersena a cada 4 meses, esquema de doses atualmente aprovado em bula.

Extensão CHERISH - SHINE

O estudo de extensão SHINE incluiu os 126 pacientes oriundos estudo CHERISH (nusinersena: 84; controle por procedimento simulado: 42), sendo que os pacientes do grupo controle passaram a receber nusinersena nessa extensão (127). Resultados são relatados até o dia 480 da extensão, e as avaliações foram realizadas a cada oito meses. Achados de segurança e tolerabilidade foram compatíveis com aqueles observados previamente no estudo CHERISH, com eventos de maior incidência associados à doença. Houve uma descontinuação no tratamento por óbito causado insuficiência respiratória aguda).

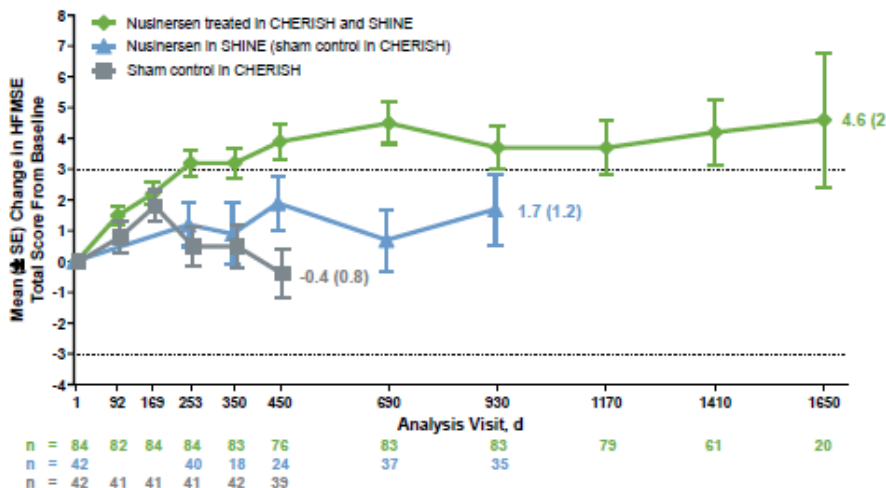
Pacientes que receberam nusinersena no CHERISH e continuaram o tratamento no SHINE tiveram aumento clinicamente significativo de 4,6 pontos (DP: 2,2) na pontuação média de HFMSE, enquanto pacientes que iniciaram o tratamento somente no SHINE mostraram aumento de 1,7 pontos em 2,5 anos. Durante o período do CHERISH, em que esses pacientes estavam no grupo não tratado, a pontuação média

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

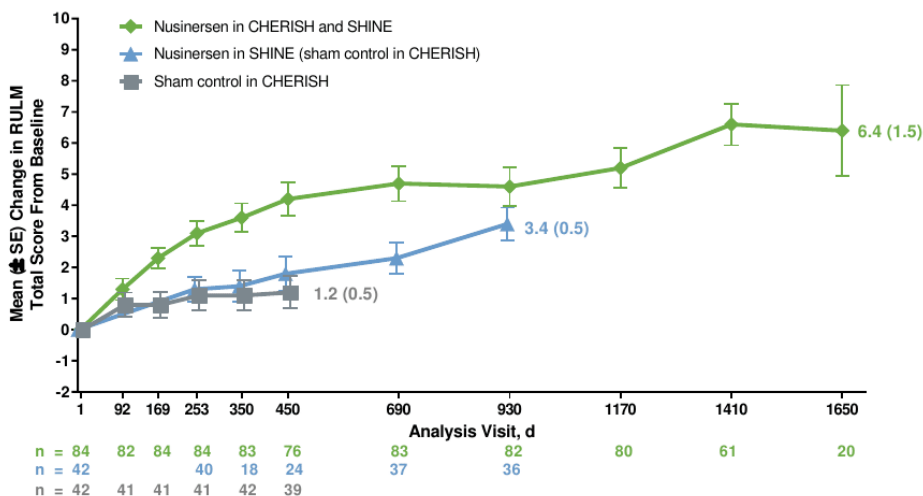
«Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

na escala teve declínio de 0,4 pontos. Em relação a função de membros superiores, pacientes tratados no CHERISH e SHINE aumentaram 6,4 pontos na escala RULM em 4,5 anos de tratamento, enquanto pacientes tratados somente no SHINE aumentaram 3,4 pontos em 2,5 anos (Figura 20).

Figura 20. Resultado de eficácia da extensão aberta (SHINE) do estudo CHERISH. Desfecho: HMFSE (127)



HMFSE=Hammersmith Functional Motor Scale Expanded. Linha pontilhada indica variação clinicamente significativa.



Os autores concluem que o perfil de segurança de nusinersena mostrou-se favorável e que pacientes que iniciaram o uso de nusinersena anteriormente (no estudo CHERISH) tiveram maiores benefícios em termos de eficácia (127).

Extensão CS2/CS12 - SHINE

O estudo de extensão SHINE englobou também 45 dos 47 pacientes do estudo CS2/CS12, e os resultados de eficácia, tolerabilidade e segurança de sete pacientes que iniciaram o tratamento com

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

«Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

idades entre 13 e 16 anos no estudo CS2 foi reportado por Day e colaboradores (128). Dos sete pacientes, um tinha AME 5q tipo 2 e era não-deambulante e os outros seis tinham AME 5q tipo 3, sendo um não-deambulante. No momento da análise, esses pacientes tinham 18,8 a 22,5 anos, com seguimento de 5,3 a 6,8 anos. Um dos pacientes se retirou do estudo de manutenção após 214 dias.

A maioria dos pacientes (5 de 7) teve estabilização ou melhora na escala HMFSE em relação à linha de base do estudo CS2, sendo que três tiveram ganho igual ou superior a quatro pontos. Todos os pacientes tiveram acompanhamento e avaliação desta escala em período superior a 660 dias (128).

Quatro pacientes não-deambulantes ou deambulantes, mas incapazes de completar o teste 6MWT, foram avaliados por ULM ou RULM. Todos os pacientes mantiveram a pontuação da linha de base na última avaliação, sendo que três deles tinham a pontuação máxima (128). A maioria dos pacientes (4 de 5) tiveram aumento da distância caminhada no 6MWT, com melhoras entre 50 a 112 metros, sendo que dois deles não eram capazes de completar o teste na linha de base, mas foram capazes de completá-lo na última avaliação (128).

Adicionalmente, os cuidadores foram avaliados pela escala ACEND, que avalia impacto no cuidador em sete domínios (alimentação/cuidados pessoais/vestir, sentar/brincar, transferências, mobilidade, tempo, emoção e financeiro). Os resultados desse desfecho indicaram estabilização ou melhora na maioria dos sete domínios. Os eventos adversos mais comuns foram relacionados à punção lombar ou foram condizentes com os esperados em pacientes com AME 5q (128).

Os autores concluem que a maioria dos pacientes com AME 5q Tipo 2 ou 3 que iniciaram o tratamento entre 13 e 16 anos demonstraram estabilização ou melhora de função motora em até 6,8 anos de seguimento, diferente do que é esperado na história natural da doença (128).

Qualidade de vida em CHERISH e CHERISH-SHINE

Johnson et al. (129) e Montes et al. (130) avaliaram o impacto de nusinersena na qualidade de vida de pacientes e de cuidadores do estudo CHERISH e de sua extensão aberta de longo prazo (SHINE), respectivamente. A qualidade de vida foi avaliada pelo questionário PedsQL, respondido pelos pais das crianças e o impacto na rotina dos cuidadores foi avaliado utilizando-se a escala ACEND.

Resultados de ACEND no CHERISH mostraram que o nusinersena foi associado à redução significativa de impactos físicos de transferência e mobilidade no mês 15 ($p=0,0006$ e $0,0037$ na comparação entre grupo tratado e controle para transferência e mobilidade, respectivamente), indicando menor carga na rotina do cuidador. Foi observada também redução sem significância estatística no impacto no domínio alimentação/cuidados pessoais/vestir e redução significativamente estatística no domínio sentar/brincar ($p=0,0572$ e $p=0,0474$). Não foram encontradas diferenças nos outros domínios. No mesmo estudo, avaliação pela escala PedsQL indicou menor declínio na qualidade de vida em crianças tratadas com nusinersena, em comparação com o controle (129).

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. -

«Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Quando considerados dados também da extensão SHINE, foi demonstrado que cuidadores de pacientes que iniciaram o tratamento mais jovens mostraram maiores benefícios dos domínios de impactos físicos por ACEND. Além disso, o tratamento foi associado a estabilização de medidas de qualidade de vida reportada por cuidadores, em diferentes grupos etários (130).

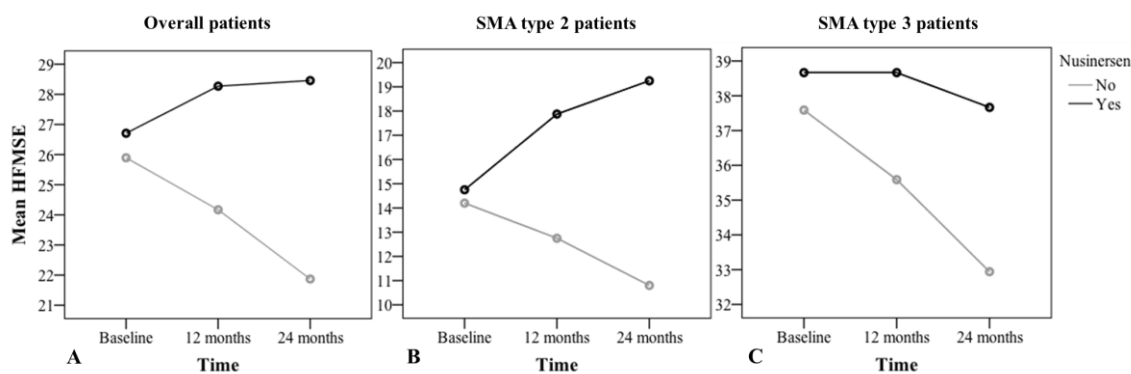
Trabalho não publicado: estudo observacional retrospectivo envolvendo pacientes com AME 5q de início tardio em um centro brasileiro

O estudo cujos resultados serão relatados nesta seção ainda não está publicado e foi gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Edmar Zanoteli, do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (133).

Neste estudo retrospectivo monocêntrico, foram incluídos 41 pacientes com AME 5q tipos 2 e 3 tratados com nusinersena por ao menos 24 meses e pacientes não tratados (grupo controle), e teve como objetivo mensurar a evolução dos pacientes utilizando-se as escalas HMFSE (30 pacientes em uso de nusinersena e 37 no grupo controle) e CHOP-INTEND adaptada (21 pacientes em uso de nusinersena e nenhum no grupo controle, por não haver pacientes pareáveis com aqueles do grupo intervenção). 53,6% dos pacientes que fizeram uso de nusinersena faziam uso de suporte ventilatório não invasivo durante a noite.

Na coorte que teve avaliação de HMFSE, o grupo intervenção teve ganho de 1,47 (DP=0,4) e 1,6 (DP=0,6) pontos nesta escala em 12 e 24 meses, respectivamente. O grupo controle teve variação de -1,71 (DP=0,02) e -3,93 (DP=0,55) nos mesmos períodos, ou seja, declínio, conforme figura abaixo. Em análise exploratória, que buscou avaliar impacto de fatores na probabilidade de se ter ganho de função motora, foram avaliados as seguintes variáveis: sexo, idade de início dos sintomas, número de cópias de *SMN2*, contratura de quadril, escoliose grave, histórico de fusão espinhal e duração da doença. Apenas a última variável teve impacto na probabilidade de aumento na pontuação da escala.

Figura 21. Variações na escala HMFSE nos grupos com e sem uso de nusinersena



A coorte que teve mensuração da escala CHOP-INTEND foi inteira tratada com nusinersena, teve tempo médio de acompanhamento de 16,9 meses, e teve ganho médio de 2,37 (-5 a 10) pontos. Dos sete pacientes que foram acompanhados por dois anos, nenhum deles teve declínio após os 24 meses de acompanhamento, com ganho médio de 3,42 (0 a 14) pontos.

Adicionalmente, pacientes com mais de 18 anos (N=9, sendo cinco tipo 3) foram avaliados pela escala Egen Klassifikation (EK), que mensura funcionalmente atividades diárias. Cinco pacientes tiveram aumento de dois ou mais pontos na escala, com melhora no controle cervical e de tronco, qualidade de voz, força de tosse e fadiga. Os autores concluem que o tratamento com nusinersena é efetivo para pacientes com AME 5q tipos 2 e 3, incluindo adultos (133).

Discussão sobre evidências clínicas

A AME 5q é uma doença neurodegenerativa progressiva (17,18), de grande necessidade médica não atendida (49,50,59–61,134–137) sendo a principal causa genética de mortalidade infantil (15).

Pacientes que desenvolvem AME 5q de início tardio, ou seja, após os seis meses de idade, geralmente se encaixam nas categorias Tipos 2 e 3. Durante o programa de desenvolvimento clínico da nusinersena, esses pacientes foram alvo de estudos de fase 1/1b/2a, denominados CS1, CS10, CS2 e CS12, e do estudo de fase 3 CHERISH. Nessa população de pacientes, um dos principais aspectos determinantes de qualidade de vida é a função motora, e estudos de história natural da doença mostram declínio progressivo desses parâmetros em pacientes de diferentes grupos etários, com capacidade de deambulação ou não (16–18,55,71,138). Os resultados obtidos no estudo CHERISH mostraram que nusinersena melhorou significativamente a função motora dos pacientes tratados (9). Esse resultado deve ser analisado considerando a estabilização da função motora como benéfica e atinge as expectativas de satisfação em relação a possíveis terapias de pacientes com AME 5q Tipo 2, 3, seus cuidadores, familiares e profissionais de saúde (55,106,136). Mais da metade das crianças tratadas apresentou aumento igual ou maior que três pontos na escala HFMSE, melhora considerada clinicamente relevante (139) não observada na história natural da doença (40,140). Além disso, análises recentes mostram que o tratamento com nusinersena é associado com indicadores de melhora de qualidade de vida, inclusive na rotina dos cuidadores (128–130).

Os estudos CS2 e CS12 trazem pacientes em maior tempo de tratamento, adolescentes no início dos estudos e, hoje já adultos. Esses pacientes têm apresentado benefício, tanto motor quanto em qualidade de vida, incluindo na fadiga, um importante fator no dia-a-dia de pessoas com AME 5q, sendo o benefício demonstrado em longo prazo por meio do estudo de extensão SHINE (11,55,128,141,142).

Recentemente, uma ampla gama de estudos de mundo real tem demonstrado a efetividade de nusinersena no tratamento de pacientes com AME de início tardio, inclusive aqueles perfis de pacientes não incluídos nos estudos pivotais devido aos critérios de inclusão, como pacientes adultos. Um estudo alemão incluiu pacientes com média de idade superior a trinta anos e demonstrou melhoras estatisticamente significativas na função motora com o uso de nusinersena (122). Autores de outro estudo observacional prospectivo que envolveu pacientes adultos concluem que os ganhos de função motora dos pacientes que fizeram uso do medicamento nunca teriam ocorrido na história natural da doença (123). Diversos outros estudos observacionais avaliando a efetividade de nusinersena para AME 5q de início tardio foram publicados nos últimos dois anos (119–121,131,132), tornando o pacote de evidências de nusinersena ainda mais amplo e robusto.

Adicionalmente, um estudo observacional retrospectivo foi conduzido em um centro no Brasil demonstrando que os pacientes em uso de nusinersena tiveram desfechos de efetividade superiores

àqueles de pacientes que não usaram o medicamento e também em comparação com a história natural da doença. O estudo encontra-se em avaliação para publicação em revista indexada, e a inclusão de seus resultados nesse documento foi autorizada pelos autores (133).

Do ponto de vista da segurança, nusinersena se mostra como uma terapia segura e bem tolerada, com a maior parte dos eventos adversos não relacionada ao tratamento e, no geral, condizentes com a evolução natural da doença e com o procedimento de punção lombar utilizado na administração da medicação (8,9,11,110).

Preço proposto para incorporação

Apresentação	Preço proposto para a incorporação
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável – 12 mg/5 mL	R\$ 159.000

Assume-se isenção de impostos, como ocorre atualmente, com vendas feitas por meio de importação direta pelo Ministério da Saúde. Este preço é válido somente sob a condição de compra por importação direta ou isenção de impostos.

A exemplo do que foi firmado no contrato para AME 5q de tipo 1, a Biogen propôs um acordo em que frascos serão fornecidos sem custo, fazendo com que o preço possa chegar ao limite inferior de R\$ 140.480,11. Portanto, este valor será aplicado na análise de impacto orçamentário e na análise econômica.

Análise de custo-efetividade

O uso de análises de custo-efetividade (ACEs) no âmbito de drogas órfãs e doenças raras, caso do nusinersena para o tratamento da AME 5q, não é um consenso entre as agências de análise de tecnologia em saúde e a comunidade científica. Dentre as dificuldades encontradas para a realização de estudos de custo-efetividade para o tratamento de doenças raras estão conflitos éticos e limitações técnicas que dificultam uma análise confiável.

Primeiramente, apresentaremos limitações relativas à utilização de ACEs para avaliação de tecnologias de saúde para doenças raras. Posteriormente, apresentaremos a ACE realizada para nusinersena sob a perspectiva do SUS, apresentada para atender às exigências processuais e diretrizes de avaliação de tecnologias em saúde pelo SUS.

Limitações metodológicas para ACE em doenças raras

São encontrados em literatura argumentos de que análises de custo-efetividade, inclusive as que utilizam anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ ou *QALY* – do inglês) como denominador, não devem ser empregadas quando a comparação se dá entre o tratamento e o não tratamento da doença, caso da nusinersena para AME 5q, uma vez que não oferecer uma alternativa terapêutica para estes pacientes seria negar o direito individual desses pacientes a prosseguir com suas vidas (143). Além disso, há a dificuldade de aferir desfechos de qualidade de vida em pacientes pediátricos uma vez que as metodologias envolvem o preenchimento de formulários específicos (144,145).

A utilização de ACE em doenças raras

A organização americana *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), uma organização independente sem fins lucrativos, recentemente publicou um relatório técnico acerca do preço e efetividade de drogas para doenças raras. Este relatório reforça a ideia de que uma alternativa para Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «**Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.**»

contornar os problemas éticos e técnicos em ACEs é considerar que este tipo de estudo não é apropriado neste contexto e priorizar outros fatores nas análises de cobertura, como nível de necessidade não-atendida e caráter inovador do tratamento (146). Como reflexo dessa dificuldade de se estabelecer ACEs no cenário de doenças raras, algumas agências de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) responsáveis pela decisão de cobertura ou reembolso de medicamentos em seus respectivos países já não exigem ACEs na análise de tecnologias para doenças raras, como é o caso da Bélgica e Turquia (147,148).

A definição de limiares de disposição a pagar, já difíceis de serem estabelecidos para doenças altamente prevalentes, é ainda mais desafiadora em doenças raras, visto que precisam ser mais abrangentes devido às particularidades dessas doenças. Em diversos países, ampliou-se o limiar para que pudesse abranger medicamentos órfãos, no entanto, esse estabelecimento ainda parece arbitrário e controverso. Mesmo naqueles países em que um limiar é definido, a discussão acerca da avaliação de tecnologias para o tratamento de doenças raras já está mais evoluída, e os critérios passaram a ser muito mais abrangentes do que um simples limiar de custo-efetividade. Na Suécia, por exemplo, entram em pauta temas como o direito do ser humano à dignidade e à igualdade de tratamento, independentemente das suas características pessoais ou classes sociais, e o princípio da solidariedade das necessidades, que estabelece que o estado deveria prover iguais possibilidades de tratamento a todos e buscar o melhor tratamento a todos, com base nas necessidades individuais (146).

No Brasil, não existem diretrizes ou parâmetros específicos para a análise de cobertura de drogas órfãs, porém, explorando decisões passadas da CONITEC percebe-se que este tipo de análise farmacoeconômica não foi considerada no caso de algumas das tecnologias incorporadas nesse segmento específico. Nos casos em que a análise foi realizada, houve incorporações mesmo com resultados muito acima dos limiares tradicionalmente assumidos (Tabela 23).

Tabela 23. Principais características das ACEs de relatórios de medicamentos incorporados para tratamento de doenças raras.

Data	Tecnologia	Indicação	ACE no relatório	RCEI (R\$)	Observação
dez/18	Eculizumabe (149)	Hemoglobinúria paroxística noturna	Sim	22.468/quinzena livre de transfusão	- “Relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos”; - Dificuldade de se interpretar um RCEI cujo desfecho de efetividade é “quinzenas livres de transfusão”
dez/18	Alfaelosulfase (150)	Mucopolissacaridose tipo IVa	Sim	4.890.519,97/QALY	- Resultados considerados de baixa confiabilidade devido aos parâmetros do modelo - Resultado da análise com nova proposta de preço (redução de 25%) não foi apresentado, no entanto, espera-se que o resultado siga bem acima dos limiares convencionais
dez/18	Galsulfase (151)	Mucopolissacaridose tipo VI	Sim	2.516.286,14/QALY	- Resultados considerados de baixa confiabilidade devido aos parâmetros do modelo - Resultado da análise com nova proposta de preço (redução de 25%) não foi apresentado, no entanto, espera-se que o resultado siga bem acima dos limiares convencionais
jan/18	Tafamidis meglumina (152)	Polineuropatia amiloidótica familiar	Sim	974.617,22/QALY	Resultados considerados de baixa confiabilidade devido aos parâmetros do modelo
dez/17	Idursulfase (153)	Mucopolissacaridose tipo II	Não	N/A	
ago/17	Laronidase (154)	Mucopolissacaridose tipo I	Não	N/A	
mai/17	Alfataliglicerase (155)	Doença de Gaucher (Ampliação de uso)	Não	N/A	
set/14	Alfataliglicerase (156)	Doença de Gaucher	Não	N/A	

*RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

Desta forma, considerando as limitações de análise e a baixa confiabilidade que os resultados de análises de custo-efetividade para doenças raras podem gerar, a Biogen considera que ACE não deve ser considerada para o nusinersena pois pode preconizar resultados que não são fiéis à realidade da condição. No entanto, apresentamos, a seguir a análise de custo efetividade realizada para atender às exigências das diretrizes de avaliação de tecnologia vigentes.

Análise de custo-efetividade de nusinersena

Introdução

A ACE apresentada nesta seção visa analisar custos médicos diretos e anos de vida ajustados à qualidade (QALY) de um paciente com AME 5q de início tardio em uso de nusinersena em comparação com um paciente sem tratamento modificador da doença, por meio de modelo matemático. Para simular a progressão clínica de paciente em uso de nusinersena, foram usados dados clínicos do estudo pivotal CHERISH (157).

A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS e taxas de desconto de 5% foram aplicadas tanto para desfechos de custo quanto de efetividade (158).

Mais detalhes da metodologia utilizada são apresentados a seguir.

Estrutura do modelo

Um modelo de Markov para AME 5q de início tardio foi construído com base em experiências coletadas por meio de painel com especialistas. Este modelo é similar àquele utilizado na publicação de Zuluaga-Sanchez, sob a perspectiva do sistema de saúde sueco (159), e idêntico ao utilizado pelo NICE na sua avaliação de nusinersena (160).

O modelo para simulação da evolução dos pacientes com início tardio, construído em Microsoft Excel, conta com sete estados de saúde (Figura 22). Estes estados foram baseados na escala HFMSE e também nos critérios de marcos motores da OMS.

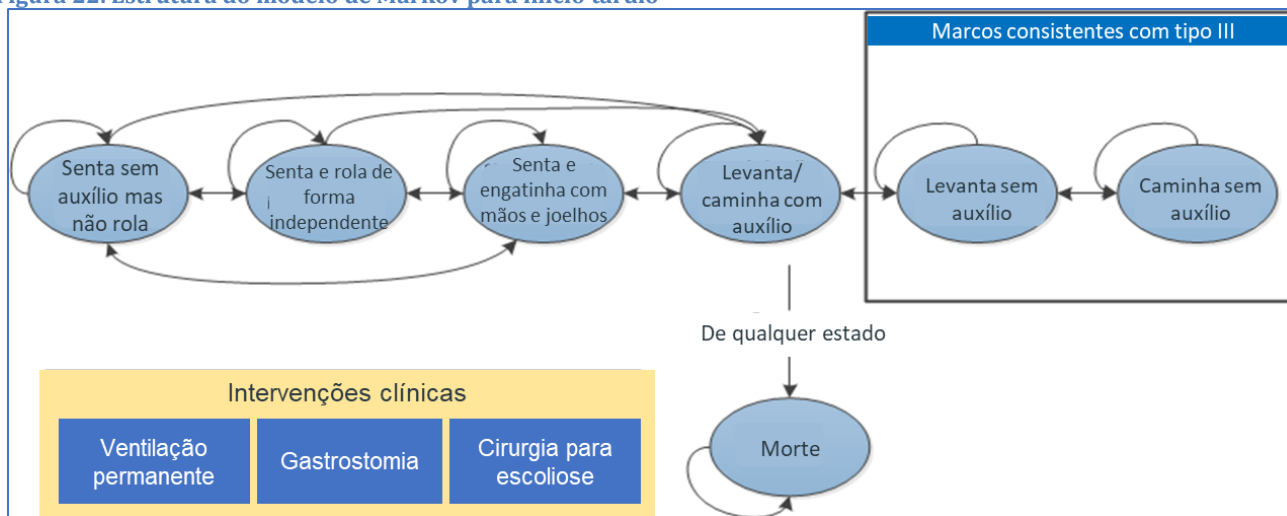
No decorrer da história da coorte, além da transição entre estados de saúde, podem ocorrer intervenções clínicas que têm impacto em custo.

Descrição de estados:

- Senta-se com auxílio, mas não rola: paciente senta, de acordo com critério da OMS, e tem score menor que 2 no critério rolar em supino para direita e para esquerda da escala HFMSE.
- Senta e rola de forma independente: paciente se senta, de acordo com critério da OMS, e tem 2 no critério rolar em supino para direita e para esquerda da escala HFMSE.

- Senta-se e engatinha e estados com marcos motores mais avançados são definidos de acordo com critério da OMS.

Figura 22. Estrutura do modelo de Markov para início tardio



Horizonte de tempo

A análise foi realizada assumindo-se horizonte temporal igual ao tempo de vida. No caso de AME de início tardio, o horizonte assumido é de 80 anos. De acordo com a Figura 23, é possível verificar que no período de 80 anos, parcela desprezível da população com AME 5q de início tardio do modelo segue viva.

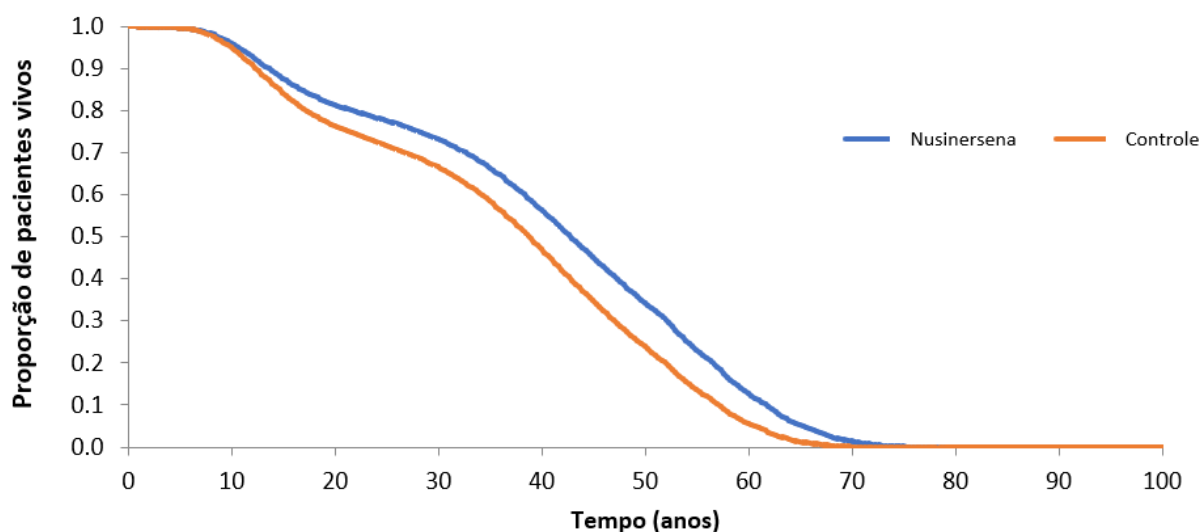
Dados de sobrevida

No estudo CHERISH (157), não foram observadas mortes, portanto, não foi necessária fazer parametrização de curvas de sobrevida para os primeiros 15 meses de análise (período de acompanhamento do estudo).

Para o período após os quinze primeiros meses, foi utilizado o estudo de Zerres et al. (161) para estimar a sobrevida de pacientes com AME de início tardio para pacientes não atingindo marcos motores condizentes com o tipo III da doença.

No entanto, para os pacientes atingindo estes marcos, assume-se que estes pacientes podem ter a mesma sobrevida da população geral. Analogamente ao fator aplicado no modelo de início precoce, apresentado a esta Comissão em janeiro de 2019, aplicou-se fator de 0,5, que torna a sobrevida intermediária entre a observada para pacientes de tipo II e população geral, resultando nas curvas da Figura 23. Este fator foi adotado para que se evite o risco de superestimar o potencial ganho de sobrevida com nusinersena, tornando a análise conservadora.

Figura 23. Curvas de sobrevida utilizadas no modelo de início tardio



Probabilidades de transição

A distribuição de pacientes por estado de saúde, no início do horizonte de tempo, segue a linha de base do estudo CHERISH (157).

Nos primeiros quinze meses de análise (período de duração do estudo CHERISH (157)), as probabilidades de transição entre os estados seguem as observadas no ensaio clínico, de acordo com o mensurado por meio da escala HFSME.

Após este período, as probabilidades foram calculadas com base no escore médio observado em pacientes atingindo determinados marcos motores (Tabela 24) e no aumento ou redução mensal dos escores no braço nusinersena (aumento de 0,26) e no braço controle (redução de 0,07), conforme observado no estudo CHERISH (dados não publicados).

Tabela 24. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde - início tardio

Estado	Escore HFSME; Média (DP) – braço nusinersena	Escore HFSME; Média (DP) – braço controle	Fonte
Senta sem suporte, mas não rola	17.7 (0.28)	15.9 (0.32)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Senta e rola de forma independente	24.6 (0.40)	24.0 (0.77)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Senta e engatinha	34.5 (0.67)	26.7 (1.76)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Levanta/caminha com auxílio	38.4 (0.71)	26.7 (1.76)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Levanta sem auxílio	40.3 (1.41)	31.5 (0.98)	Dados não publicados do estudo CHERISH
Anda sem auxílio	51.0 (10.2)	38.8 (3.14)	Dados não publicados dos estudos CS2 e CS 12

A partir destes dados, é possível calcular as probabilidades de transição de longo prazo entre estados (Tabela 25).

Tabela 25. Probabilidades de transição entre estados – doença de início tardio

	Nusinersena	Controle
Senta sem suporte mas não rola para:		
Senta sem suporte mas não rola	100%	100%
Senta e rola de forma independente	0%	0%
Senta e engatinha	0%	0%
Levanta/caminha com auxílio	0%	0%
Senta e rola de forma independente para:		
Senta e rola de forma independente	89%	96%
Senta sem suporte mas não rola	0%	4%
Senta e engatinha	11%	0%
Levanta/caminha com auxílio	0%	0%
Senta e engatinha para:		
Senta e engatinha	0%	97%
Senta sem suporte mas não rola	0%	0%
Senta e rola de forma independente	0%	3%
Levanta/caminha com auxílio	100%	0%
Levanta/caminha com auxílio para:		
Levanta/caminha com auxílio	60%	69%
Levanta sem auxílio	40%	0%
Senta e engatinha	0%	31%
Levanta sem auxílio para:		
Levanta sem auxílio	92%	90%
Levanta/caminha com auxílio	0%	10%
Caminha sem auxílio	8%	0%
Caminha sem auxílio para:		
Caminha sem auxílio	100%	91%
Levanta sem auxílio	0%	9%

Critérios de abandono de terapia

Não existem critérios claros para interrupção da terapia com nusinersena, portanto, os critérios para interrupção no modelo são baseados em premissas. No caso da doença de início tardio, assume-se interrupção de tratamento quando ocorre cirurgia de escoliose ou não se atinge, no período de quinze meses, marcos além de se sentar sem suporte, mas não rolar.

Importante ressaltar que estes critérios são apenas premissas utilizadas na ausência de recomendações acerca de critérios para interrupção do tratamento. A escolha sobre manutenção ou não do tratamento varia caso a caso e deve ser discutida entre médico e família. A adoção das premissas dessa análise ocorreu apenas para fins de modelagem.

Quando se abandona a terapia, assume-se que o paciente passa a ter resposta igual ao do grupo controle.

Necessidade de intervenções clínicas

Assume-se que 43% dos pacientes com atingimento de marcos motores consistentes com doença de início tardio passam por cirurgia de escoliose (52), no entanto, com base em estudo de Haaker e Fujak (42), assume-se que pacientes em uso de nusinersena que não caminham levam 12 anos para necessitar

de cirurgia, enquanto pacientes do grupo controle levam 10 anos. Já para pacientes que caminham, assume-se que levem 15 anos para necessitar da cirurgia.

A premissa de probabilidade de necessidade de suporte ventilatório permaneten é baseada em Bladen et al. (52) (independentemente do uso ou não de terapia modificadora da doença, devido à inexistência de dados que comparem nusinersena com controle de procedimento simulado para este desfecho para esta população).

Por fim, para pacientes com doença de tardio, com base no estudo de Bladen et al. (52), assume-se que 14% necessitem de gastrostomia, independentemente do uso ou não de terapia modificadora da doença, devido à inexistência de dados que comparem nusinersena com controle de procedimento simulado para este desfecho.

Custos

Os custos utilizados no modelo foram:

- Custo de aquisição de nusinersena: R\$ 140.480,11 por dose, com posologia de acordo com a bula brasileira (162);
- Custo de administração ambulatorial: R\$ 7,04, de acordo com custo do procedimento “0201010631 punção lombar” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)(163);
- Custo de administração hospitalar: R\$ 35,10, assumindo que o custo seria a soma dos custos dos procedimentos “0802010199 diária de permanência a maior”, “0802010024 diária de acompanhante criança/adolescente com pernoite” e “0201010631 punção lombar”;
- Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 124.474,97. O componente hospitalar do custo foi obtido por meio da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatadas por Tulinius e col. (164) multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela CONITEC em relatório de suporte ventilatório domiciliar (165). Já o componente ambulatorial foi obtido neste mesmo relatório da CONITEC (165). Os valores foram corrigidos para valores de 2019 usando a inflação médica.
- Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 6.760,84. Foi realizada busca no Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH-DataSUS) por cirurgias de artrodese cervical ocorridas no período de janeiro a dezembro de 2019. Foi feita a média por hospitalização das ocorrências encontradas.
- Custo de gastrostomia: R\$ 578,61. Assumiu-se a média dos custos dos procedimentos “0309010039 gastrostomia endoscópica percutânea (inclui material e sedação

anestésica)”, “0407010211 gastrostomia” e “0407010220 gastrostomia videolaparoscópica”.

Visto que, nos estudos clínicos, não foram observados eventos adversos provavelmente causados pela terapia, estes não são contabilizados nos custos.

Valores de utilidade

Nesta análise, são levados em conta tanto os dados de qualidade de vida dos pacientes quanto dos cuidadores. Os valores são apresentados na Tabela 26. Os valores de qualidade de vida dos cuidadores foram obtidos por meio da subtração dos valores de perda de qualidade de vida relatados no estudo de Bastida et al. (166) da qualidade de vida da população geral (167).

Os dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio de um estudo não publicado, encomendado pela Biogen, que consistiu em entrevistas com cinco especialistas e na estimativa de utilidade com base no questionário EQ-5D-Y.

Estes valores foram utilizados pelo NICE em sua avaliação (160).

No ciclo em que ocorre a morte de pacientes, é computado um valor de perda de qualidade de vida ao cuidador, decorrente do luto, equivalente a -0,042 (168).

Tabela 26. Valores de utilidade utilizados no modelo de doença de início tardio

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Senta sem suporte mas não rola	0,040	-0,431
Senta e rola de forma independente	0,040	-0,324
Senta e engatinha	0,100	-0,216
Levanta/caminha com auxílio	0,390	-0,108
Levanta sem auxílio	0,720	0,000
Caminha sem auxílio	0,720	0,000

Resultados

Os custos totais calculados do braço nusinersena após aplicação da taxa de desconto foi de R\$ 3.930.025, versus R\$ 28.186. Pacientes no braço nusinersena tiveram 5,74 QALY ao fim dos 80 anos de horizonte temporal versus 0,93 do grupo controle. Cuidadores de ambos os braços tiveram QALYs totalizando valores negativos (-7,51 no braço nusinersena versus -12,55 no braço controle).

A RCEI calculada foi de R\$ 396.086 /QALY ganho. Caso a RCEI não levasse em conta a qualidade de vida dos cuidadores, o resultado seria R\$ 811.739 /QALY ganho.

Análise de sensibilidade

Dadas as diversas incertezas dos parâmetros de entrada do modelo, foi necessário fazer uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.

Como resultado, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829.

Discussão

Ainda que análises de custo-efetividade não sejam bons critérios de avaliação de tecnologias de saúde para doenças raras, foi apresentada uma análise que buscou utilizar os melhores dados disponíveis na literatura e um modelo que melhor representasse a evolução de pacientes em tratamento com nusinersena.

A análise, assim como qualquer ACE (especialmente aquelas para tratamentos de doenças raras), apresenta importantes limitações, decorrentes da inexistência de dados que totalmente se adequem à estrutura do modelo para alimentá-lo de forma totalmente fidedigna. No entanto, parte das incertezas e limitações são contornadas por meio de análise de sensibilidade probabilística.

No que diz respeito ao resultado da análise, apesar de superior aos limiares tradicionalmente adotados, ainda assim está abaixo das RCEIs de medicamentos recentemente incorporados pela CONITEC (Tabela 23), ou seja, abaixo do que a sociedade brasileira está disposta a pagar por QALY ganho de pacientes com doenças raras.

Análise de impacto orçamentário

Objetivo

Esta análise tem como objetivo estimar o impacto que a incorporação da nusinersena para tratamento da AME 5q para pacientes com a doença de início tardio no Sistema Único de Saúde ocasionaria no orçamento do Ministério da Saúde.

Horizonte temporal e taxa de desconto

Esta análise utiliza o horizonte temporal de cinco anos e não é adotada taxa de desconto (169).

População

Estimativa do número de casos de AME 5q no Brasil

A estimativa do número de pacientes prevalentes com AME 5q no Brasil foi baseada nos dados do estudo epidemiológico de Norwood e cols. (87), que aponta prevalência de aproximadamente 1,5 casos a cada 100.000 habitantes, sendo que 8% dos casos prevalentes seriam de início precoce (tipo 1) e 92% de

início tardio (tipos 2 e 3). Assim, considerando a população brasileira atual de 211.755.692 habitantes, estimou-se que haja 244 pacientes com AME 5q tipo 1 e 2.932 pacientes com AME 5q de tipos 2 e 3. Reconhece-se que uma importante limitação nestes parâmetros é a falta de estudos epidemiológicos recentes no Brasil que tragam dados sobre a prevalência da doença no país.

Em relação à incidência, o estudo de Prior e cols. (97), o mais recente disponível, utiliza metodologias avançadas e baseadas em genética da população de afetados e portadores de AME 5q para estimar a incidência geral da doença (9,97 casos para cada 100.000 nascidos vivos). Dos casos incidentes, estima-se que 40% tenham a doença de início tardio (97). Esses dados foram aplicados à estimativa de nascidos vivos no Brasil para o período da análise como demonstra a Tabela 27.

Tabela 27. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil.

Ano	Nascidos vivos	Pacientes incidentes		
		AME 5q tipo 1	AME 5q tipos 2 e 3	Total
2021	2.940.629	176	117	293
2022	2.913.688	174	116	290
2023	2.885.501	173	115	288
2024	2.856.690	171	114	285
2025	2.827.039	169	113	282

Percentual de pacientes recebendo nusinersena

Avalia-se que quando há a introdução de um novo tratamento, eficaz e disponível pela rede pública de saúde, o conhecimento sobre a doença, bem como apontamentos corretos devem elevar o número de pacientes diagnosticados progressivamente até se chegar nas taxas de incidência relatadas em literatura ou o número de tratados até se chegar nos prevalentes observados em dados de mundo real.

Para calcular esse efeito sobre o número de novos pacientes sendo diagnosticados adequadamente e, conseqüentemente elegíveis ao tratamento no Brasil, e para os pacientes prevalentes no sistema, utilizaram-se taxas progressivas de penetração do tratamento com nusinersena ao longo dos anos. Como estes dados são premissas e não são baseados em literatura, optou-se por fazer um cenário base e dois cenários alternativos para endereçar as incertezas deste modelo.

A definição de penetração do tratamento foi feita tanto para pacientes incidentes quanto para pacientes prevalentes. Para pacientes incidentes, considerou-se uma penetração mais rápida nos primeiros anos, com estabilização até o quinto ano de tratamento, conforme ilustrado na Tabela 28.

Tabela 28. Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes incidentes

Taxa de tratamento - Incidência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	20%	25%	30%	35%	35%
Cenário Alternativo 1	25%	30%	35%	40%	40%
Cenário Alternativo 2	30%	35%	40%	40%	40%

Uma curva mais lenta de penetração foi assumida para pacientes prevalentes, uma vez que pode haver barreiras estruturais no sistema de saúde para que grande parcela dos pacientes sejam absorvidos pelo sistema para início do tratamento. A penetração inicial do tratamento de pacientes prevalentes, no caso base, foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo sistema, exposta por membros do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias no SUS (SGITS/SCTIE/MS). Em discussão com estes membros, no dia 18 de setembro de 2018, às 11 horas, estimou-se que se espera que cerca de 200 pacientes sejam tratados no primeiro ano após incorporação do medicamento. Para os cenários alternativos, foram assumidas uma taxa de penetração intermediária e uma equivalente ao tratamento do número de pacientes com AME tipos 2 e 3 atualmente cadastrados no mapeamento feito pelo Ministério da Saúde para receber o tratamento com nusinersena. Desde novembro de 2019, os pacientes com os tipos 2 e 3 da doença, ou os seus responsáveis, são orientados a entrar em contato com a Ouvidoria do SUS pelo telefone 136 e realizar o cadastro. Até o momento de elaboração deste dossiê, havia 247 pacientes cadastrados com tipo 2 e 220 com o tipo 3 da doença, totalizando 467 pacientes com AME de início tardio, de acordo com informação relatada pelo Secretário Hélio Angotti, em *live* com deputado Diego Garcia, transmitida pelo Instagram, no dia 25 de agosto de 2020, às 16 horas. Isto representa 16% do número estimado de pacientes prevalentes com os tipos 2 e 3 da doença. Para a penetração máxima do tratamento com nusinersena nos 5 anos avaliados pelo modelo de impacto orçamentário, foram utilizadas como parâmetro outras doenças raras e a estimativa de penetração de terapias diante de um cenário com protocolos federais estabelecidos(170). As curvas estimadas estão expressas na Tabela 29.

Os cerca de 150 pacientes em atendimento atualmente por meio de ações judiciais não são considerados na análise, visto que já geram impacto ao orçamento, independentemente da incorporação do medicamento. Ou seja, estes pacientes gerariam custos nos cenários com e sem incorporação, e seus custos de tratamento seriam anulados. Para fins de simplificação, estes pacientes não são incluídos na análise, o que não impacta no seu resultado.

Tabela 29. Análise de sensibilidade considerando três cenários de taxa de penetração da doença no Brasil para pacientes incidentes

Taxa de tratamento - Prevalência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário Base	7,5%	15,0%	22,0%	25,0%	30,0%
Cenário Alternativo 1	10,0%	20,0%	25,0%	30,0%	35,0%
Cenário Alternativo 2	15,9%	25,0%	30,0%	35,0%	40,0%

Observação: 7,5% é penetração equivalente a cerca de 220 pacientes. 15,9% é penetração equivalente aos 467 pacientes aguardando tratamento.

Utilizando-se os dados de prevalência e incidência e aplicando as taxas de penetração acima definidas, estimou-se o número de pacientes novos e em tratamento a cada ano do horizonte temporal analisado.

Taxa de descontinuação

Considerando um cenário em que a única opção terapêutica para AME 5q é nusinersena e devido à falta de dados robustos sobre as taxas de descontinuação de pacientes em terapia, optou-se por considerar, de maneira conservadora, uma taxa anual de 5% de descontinuação do medicamento, número observado em outros países em que há acesso da população ao tratamento (dado não publicado).

Custos assumidos

Assume-se, para fins de simplificação da análise, que a incorporação da nusinersena não alteraria a prática clínica atual com relação aos cuidados e terapias de suporte já detalhas na seção clínica deste dossiê. Assume-se que tais terapias de suporte e cuidados continuarão fazendo parte do manejo dos pacientes com AME 5q a fim de potencializar os resultados de nusinersena. Portanto, somente o valor do medicamento, a posologia deste e o número de pacientes tratados foi considerado no AIO.

Pode-se afirmar que esta metodologia tem potencial de superestimar o impacto orçamentário, visto que há evidência de que nusinersena é capaz de reduzir a frequência e duração de hospitalizações (164).

Custo por dose

Para este modelo propõe-se o custo médio de R\$ 140.480,11 (PMVG 0%) por ampola.

Doses por ano

Para os novos pacientes entrando em tratamento no modelo, considerou-se o número de 3,95 frascos por paciente no primeiro ano, tal qual assumido para elaboração do contrato 197/2019 de aquisição de nusinersena para pacientes com AME 5q de tipo 1. Nos demais anos, assume-se distribuição homogênea de entrada de pacientes ao longo dos meses, o que gera 4,5 frascos por novo paciente.

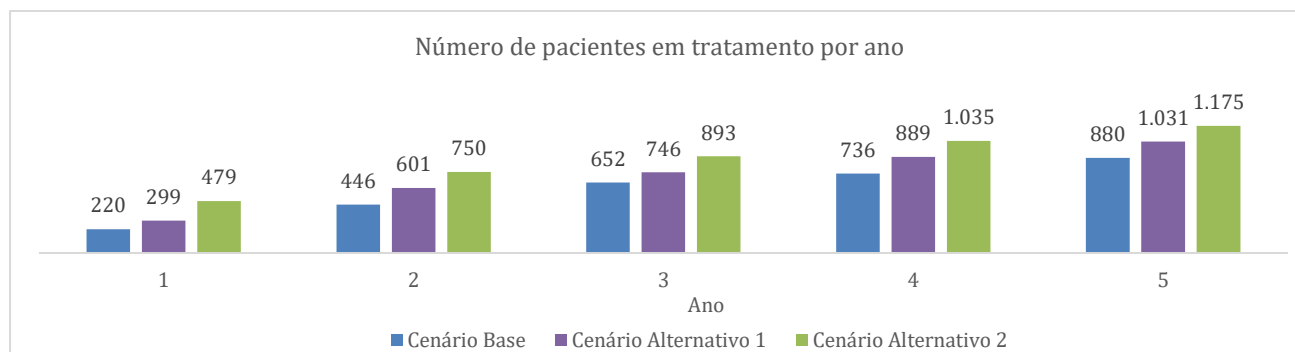
Para pacientes já em tratamento, assumem-se 3 doses por ano, seguindo o recomendado pela bula do medicamento.

Resultados

Baseado no delineamento do estudo proposto, obtivemos os resultados que serão descritos nesta seção. Na Figura 24 estão descritas as estimativas de pacientes a cada ano de incorporação nos três

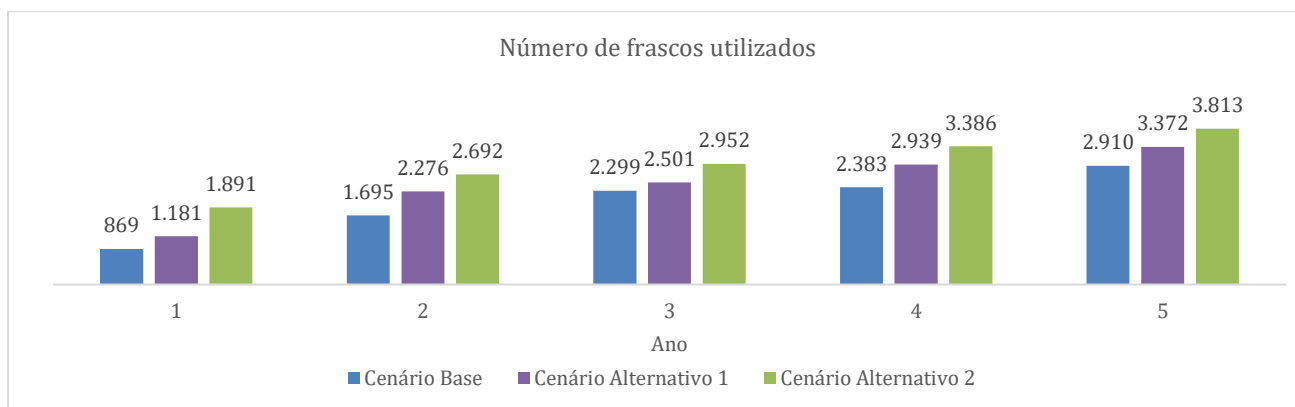
cenários de taxa de tratamento conforme já exposto. Na Figura 25, são apresentados os números de frascos a serem consumidos por estes pacientes.

Figura 24. Número de pacientes em tratamento com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.



Considerando a posologia de nusinersena e a divisão dos novos pacientes entre os meses do ano, além de considerar 3 doses ao ano para os pacientes em manutenção, estimou-se o número de frascos consumidos a cada ano nos três cenários de penetração de tratamento.

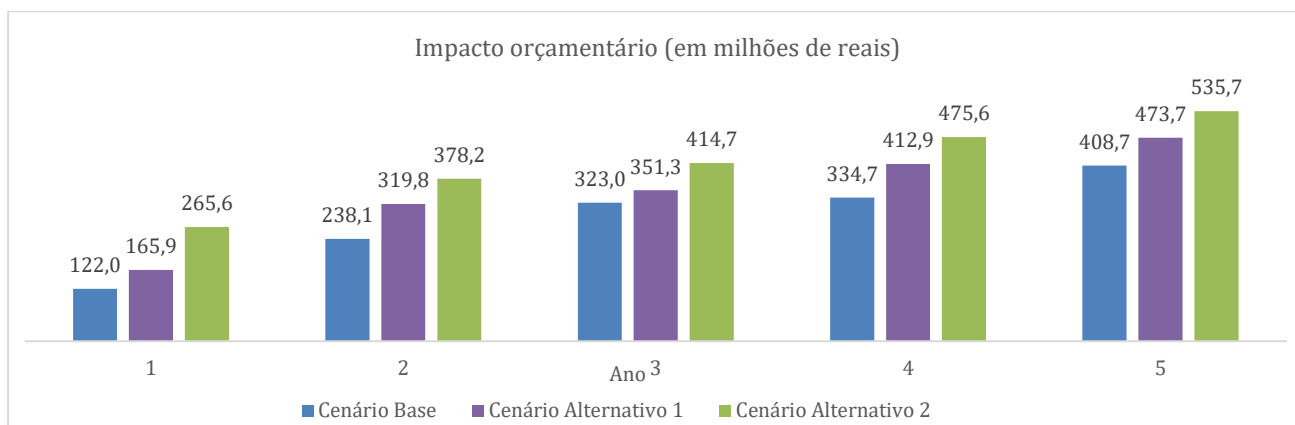
Figura 25. Número de frascos utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.



Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena

De acordo com os resultados observados na seção anterior e considerando o preço por ampola proposto, observa-se o impacto orçamentário da incorporação de nusinersena para pacientes de AME 5q.

Figura 26. Impacto orçamentário da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio em 5 anos



Ao se analisar o horizonte de 5 anos, observa-se um impacto orçamentário acumulado que varia de 1,4 a 2,1 bilhões de reais entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente.

Limitações deste estudo

Deve-se ressaltar que esta AIO possui limitações, principalmente devido à raridade da doença e à falta de dados robustos da epidemiologia sobretudo para o cenário brasileiro.

De maneira a buscar uma maior aproximação da realidade brasileira, assumiram-se curvas de crescimento com taxas progressivas ano-a-ano até que a doença deixe o provável estado de sub-apontamentos observado nas bases de dados até chegar nas taxas de incidência mais próximas do relatado na literatura. As taxas de penetração do tratamento apresentadas no AIO são projeções não baseadas em fontes acadêmicas.

Neste modelo considera-se uma taxa de 5% de descontinuação do tratamento ao ano, sem distinção de mortalidade ou outras razões, número próximo daquele empiricamente observado em outros países do mundo em que há acesso ao tratamento com nusinersena.

Ainda assim, pode-se considerar que os resultados obtidos na AIO e sua análise de sensibilidade são suficientemente críveis, uma vez que se baseiam nas melhores evidências disponíveis para descrever a AME 5q no Brasil.

Inclusão por outras agências

A tabela abaixo demonstra em quais países nusinersena já tem cobertura para AME 5q tipos de início tardio. No total, são 21 países com acesso amplo, sem restrições e 15 países com restrição de idade ou subtipo (II e IIIa). Importante mencionar que as decisões de incorporação com restrição de idade ocorreram, em geral, anteriormente à publicação dos novos estudos, que apresentam evidências para a população adulta (122,123,131).

Tabela 30. Países com cobertura de nusinersena para AME 5q de início tardio

País	Restrições
Alemanha	Sem restrições
Itália	Sem restrições
Luxemburgo	Sem restrições
Israel	Sem restrições
Japão	Sem restrições
Bélgica	Sem restrições
Espanha	Sem restrições
Romênia	Sem restrições
Hong Kong	Sem restrições
Portugal	Sem restrições
Polônia	Sem restrições
Escócia	Sem restrições
Eslovênia	Sem restrições
França	Sem restrições
Reino Unido (Inglaterra, Gales e Irlanda do Norte)	Sem restrições
Qatar	Sem restrições
Emirados Árabes Unidos	Sem restrições
Croácia	Sem restrições
Holanda	Sem restrições
República Tcheca	Sem restrições
Áustria	Sem restrições
Suíça	Sem restrições
Canadá	A depender da província
Grécia	Tipo II
Suécia	Tipos II e IIIa
Hungria	Até 18 anos de idade
Noruega	Tipos II e IIIa
Finlândia	Tipos II e IIIa
Eslováquia	Até 18 anos de idade
Austrália	Até 18 anos de idade

Islândia	Até 18 anos de idade
Coreia do Sul	Tipos II e IIIa
Argentina	Tipos II e IIIa
Irlanda	Até 18 anos de idade
Bulgária	Até 18 anos de idade
Dinamarca	Tipo II
Letônia	Até 12 anos de idade

Conclusões

Em janeiro de 2019, a Biogen solicitou a incorporação de nusinersena para todos os pacientes com AME 5q, sem restrição de tipo. Após recomendação da CONITEC de incorporação apenas para AME 5q Tipo 1 (171), Portaria 1.297/2019 estabelecendo a base para projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco, para viabilizar o acesso ao medicamento por pacientes com AME 5q Tipos 2 e 3, foi publicada (172) e pacientes foram cadastrados na ouvidoria do SUS e aguardam orientações para receberem o tratamento.

Desde então, diversas novas evidências de nusinersena para AME 5q de início tardio foram publicadas, inclusive para perfis de pacientes diferentes daqueles incluídos nos estudos clínicos pivotais, inclusive pacientes adultos (119,120,122,123,131). Nestes estudos, demonstrou-se que nusinersena é capaz de gerar melhora em diversas medidas, como as escalas HMFSE e RULM e o desfecho 6MWT, algo que nunca seria esperado na história natural da doença, dada a característica progressiva da doença (16,40,54).

Em adição à apresentação das novas evidências, a Biogen vem colaborando com o Ministério da Saúde para viabilizar a incorporação de nusinersena, por meio de discussões técnicas e de propostas que atendam aos requisitos expostos na Portaria 1.297/2019.

A Biogen acredita que estes novos fatos, que emergiram desde a última avaliação da CONITEC para a incorporação de nusinersena, sejam suficientes para que um parecer positivo seja emitido nesta nova análise, e se coloca à disposição para esclarecer quaisquer questões relativas a este dossiê e à proposta de acordo de compartilhamento de risco enviada à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) em complemento a este documento.

Referências

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis and Management in a New Therapeutic Era. *Muscle Nerve*. 2015;51(2):157–67.
2. Darras BT. Spinal Muscular Atrophies. *Pediatr Clin NA*. 2015;62(3):743–66.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831–46.
4. Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AHM, et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet*. 1999;8(7):1177–83.
5. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(11):6307–11.
6. Farrar MA, Kiernan MC. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):290–302.
7. Luu KT, Norris DA, Gunawan R, Henry S, Geary R, Wang Y. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. *J Clin Pharmacol*. 2017;(October 2016).
8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723–32.
9. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;387(7):625–35.
10. Rigo F, Chun SJ, Norris D a, Hung G, Lee S, Matson J, et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;350(1):46–55.
11. Chiriboga CA, Swoboda KJ, Darras BT, Iannaccone ST, Montes J, De Vivo DC, et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016;86(10):890–7.
12. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini ES. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6(71).
13. De AP, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular esphinal. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(1):145–9.
14. Baioni MTC, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):261–70.
15. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371(9630):2120–33.

16. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997;146(1):67–72.
17. Wadman RI, Wijngaarde CA, Stam M, Bartels B, Otto LAM, Lemmink HH, et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *Eur J Neurol.* 2018;512–8.
18. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol.* 1995;52:518–23.
19. 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.* 2017;12(1):124.
20. Munsat TL, Davies KE. International SMA Consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscul Disord.* 1992 Feb;2(5–6):423–8.
21. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):49–51.
22. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007 Aug;22(8):946–51.
23. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027–49.
24. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):443–52.
25. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(7):593–602.
26. Tizzano EF, Finkel RS. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2017;27(10):883–9.
27. Markowitz JA, Singh P, Darras BT. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. *Pediatr Neurol.* 2012;46(1):1–12.
28. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(4):487–95.
29. MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb S a. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):65–72.
30. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.*

2004;12(12):1015–23.

31. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 1994;4(5–6):497–502.
32. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:24–8.
33. Finkel RS, Mcdennott MP, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, Kang PB, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 2014;83:810–7.
34. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017;82(6):883–91.
35. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754–9.
36. Veccia A, Antonelli A, Grob BM, Porpiglia F, Simeone C, Hampton LJ, et al. Impact of Robotic Surgery on Sick Leave and Return to Work in Patients Undergoing Radical Prostatectomy: An Evidence-Based Analysis. *Urol Pract*. 2020;7(1):47–52.
37. Ogino S, Wilson RB. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*. 2004;4(1):15–29.
38. Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:283.
39. Faravelli I, Nizzardo M, Comi GP, Corti S. Spinal muscular atrophy—recent therapeutic advances for an old challenge. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(6):351–9.
40. Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT, Finkel RS, Sproule DM, Kang PB, et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. *Neurology*. 2012;79(18):1889–97.
41. Fujak A, Kopschina C, Forst R, Mueller LA, Forst J. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2011;6(4):305–11.
42. Haaker G, Fujak A. Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet*. 2013;6:113–20.
43. Van Bruggen HW, Wadman RI, Bronkhorst EM, Leeuw M, Creugers N, Kalaykova SI, et al. Mandibular dysfunction as a reflection of bulbar involvement in SMA type 2 and 3. *Neurology*. 2016;86(6):552–9.
44. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of Spinal Muscular Atrophy: Part 2: pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord*.

2018;28(3):197–207.

45. Manzur AY, Muntoni F, Simonds A. Muscular Dystrophy Campaign sponsored workshop: Recommendation for Respiratory Care of Children with Spinal Muscular Atrophy Type II and III. *Neuromuscul Disord.* 2003;13(2):184–9.
46. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics.* 2009;123(Supplement 4):S245–9.
47. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103–15.
48. von Gontard A, Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2002;12(2):130–6.
49. Qian Y, McGraw S, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh W-SS. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: a qualitative study. *BMC Neurol.* 2015;15(1):217.
50. Hunter M, Heatwole C, Luebke E, Johnson NE. What Matters Most: A Perspective From Adult Spinal Muscular Atrophy Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(3):425–9.
51. Ioos C. Respiratory Capacity Course in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy *. *2004;831–7.*
52. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol.* 2014;261(1):152–63.
53. Medina RC, Rodríguez AM, Cantero MJP, Martínez-Martínez PL, Fernández JMR, Medinilla EM, et al. PP09.2 – 2584: Spinal muscular atrophy: Review of clinical characteristics and treatment in the last 25 years. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2015):S65.
54. Farrar M a., Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr.* 2012;155–9.
55. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;
56. Teynor M, Zhou J, Hou Q, Wells W, Hall E AJ. Retrospective analysis of healthcare resource utilization (HRU) in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in MarketScan®. *Neurology.* 2017;88(16):2017.
57. Babb J, Teynor M, Dreyfus J, Davis T, Reyna S, Patel M, et al. Characterization of Later Childhood/Adult Spinal Muscle Atrophy Patients and Their Transitions of Care within U.S.

- Hospitals (P4.454). Neurology [Internet]. 2018 Apr 10;90(15 Supplement):P4.454. Available from: http://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P4.454.abstract
58. Lin C-W, Kalb SJ, Yeh W-S. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol*. 2015;53(4):293–300.
 59. Hjorth E, Kreicbergs U, Sejersen T, Lövgren M. Parents' advice to healthcare professionals working with children who have spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;1–7.
 60. Higgs EJ, McClaren BJ, Sahhar MAR, Ryan MM, Forbes R. “A short time but a lovely little short time”: Bereaved parents' experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1. *J Paediatr Child Health*. 2016;52(1):40–6.
 61. Lövgren M, Sejersen T, Kreicbergs U. Information and treatment decisions in severe spinal muscular atrophy: A parental follow-up. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(6):830–8.
 62. The Lewin Group. Cost of amyotrophic lateral sclerosis, muscular dystrophy, and spinal muscular atrophy in the United States. 2012;1–54.
 63. Buchthal F, Olsen PZ. ELECTROMYOGRAPHY AND MUSCLE BIOPSY IN INFANTILE SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN recent years patients with infantile spinal muscular atrophy have been reported in whom the disease progressed slowly and allowed survival to late childhood or longer (Dubowitz , . 1970;15–30.
 64. Brzustowicz LM, Lehner T, Castilla LH, Penchaszadeh GK, Wilhelmsen KC, Daniels R, et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. *Nature*. 1990;344:540–1.
 65. Petit F, Cuisset JM, Rouaix-Emery N, Canc??s C, Sablonni??re B, Bieth E, et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: A retrospective study of 103 patients. *Muscle and Nerve*. 2011;43(1):26–30.
 66. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2,834 reported cases. *Neuromuscul Disord*. 2018;1–8.
 67. Fang P, Li L, Zeng J, Zhou W, Wu W, Zhong Z, et al. Molecular characterization and copy number of SMN1 , SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls. 2015;1–8.
 68. Group WMGRS. Windows of achievement for six gross motor milestones. *Development*. 2006;2006.
 69. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(3):155–61.
 70. Pera MC, Coratti G, Forcina N, Mazzone ES, Scoto M, Montes J, et al. Content validity and clinical
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

- meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2017;17(1):39.
71. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):693-7.
 72. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017 Jun;55(6):869-74.
 73. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2010 Mar;74(10):833-8.
 74. Fitzgerald DA, Doumit M, Abel F. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. *Paediatr Respir Rev.* 2018;1-7.
 75. Fitzgerald DA, Abel F, Jones KJ, Farrar MA. Spinal muscular atrophy: A modifiable disease emerges. Vol. 28, *Paediatric respiratory reviews.* England; 2018. p. 1-2.
 76. J.W. Day, C. Wolford, C. Macpherson, K. Hagerman, S. Paulose, M. Zeineh, W. Martens, M. McDermott, B. Darras, D. De Vivo, Z. Zolkipli Cunningham, R. Finkel, J. Sampson TD. Experience Using Spinraza to Treat Adults with Spinal Muscular Atrophy. In: *Muscle & Nerve.* John Wiley & Sons, Ltd; 2018. p. S1-20.
 77. Winsor EJ, Murphy EG, Thompson MW, Reed TE. Genetics of childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1971 Jun;8(2):143-8.
 78. Tangsrud SE, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in southern Norway. Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to "non-Duchenne muscular dystrophy"; *Clin Genet.* 1988 Sep;34(3):145-52.
 79. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). *Hum Genet.* 1993 Apr;91(3):295-7.
 80. Merlini L, Stagni SB, Marri E, Granata C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. *Neuromuscul Disord.* 1992;2(3):197-200.
 81. Al Rajeh S, Bademosi O, Ismail H, Awada A, Dawodu A, Al-Freih H, et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: The thugbah study. *Neuroepidemiology.* 1993;12(3):164-78.
 82. Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson V. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord.* 1996 Jan;6(1):69-73.
 83. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord.* 2000 Jan;10(1):1-9.
 84. Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of Neuromuscular Diseases in Chinese Children: A Study in
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. - «Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

- Southern China. *J Child Neurol*. 2003 Mar;18(3):217–9.
85. Vaidla E, Talvik I, Kulla A, Kahre T, Hamarik M, Napa A, et al. Descriptive Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Type I in Estonia. *Neuroepidemiology*. 2006;27(3):164–8.
 86. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark A-K, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr*. 2009;98(5):865–72.
 87. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain*. 2009;132(11):3175–86.
 88. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet*. 1978 Dec;15(6):409–13.
 89. Spiegler AW, Hausmanowa-Pertrusewicz I, Borkowska J, Kłopočka A. Population data on acute infantile and chronic childhood spinal muscular atrophy in Warsaw. *Hum Genet*. 1990 Jul;85(2):211–4.
 90. Radhakrishnan K, Thacker AK, Maloo JC. A clinical, epidemiological and genetic study of hereditary motor neuropathies in Benghazi, Libya. *J Neurol*. 1988 Sep;235(7):422–4.
 91. Burd L, Short SK, Martsolf JT, Nelson RA. Prevalence of type I spinal muscular atrophy in North Dakota. *Am J Med Genet*. 1991 Nov;41(2):212–5.
 92. Czeizel A, Hamula J. A hungarian study on Werdnig-Hoffmann disease. *J Med Genet*. 1989 Dec;26(12):761–3.
 93. Ludvigsson P, Olafsson E, Hauser WA. Spinal Muscular Atrophy. *Neuroepidemiology*. 1999;18(5):265–9.
 94. Mostacciuolo ML, Danieli GA, Trevisan C, Müller E, Angelini C. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. *Neuroepidemiology*. 1992;11(1):34–8.
 95. Pearn JH. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. *J Med Genet*. 1973 Sep;10(3):260–5.
 96. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thüringen)--an epidemiological study. *Hum Genet*. 1994 Mar;93(3):344–6.
 97. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy. 2010;1608–16.
 98. Viñas P. CI, Martín H. I, Zaldivar V. T, Garófalo G. N, Zayas G. M, Guerra B. R, et al. Análisis genético molecular en atrofia muscular espinal. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(5):499–504.
 99. Zaldivar T, Montejo Y, Acevedo AM, Guerra R, Vargas J, Garofalo N, et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy type I in the Cuban population. *Neurology*. 2005;65(4):636–8.

100. Kim C, Passos-Bueno M. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. *Genet Mol Biol.* 1999;22(4):487–92.
101. De Castro-Costa CM, Oriá RB, Do Vale OC, De Arruda JAM, Horta WG, D’Almeida JAC, et al. Motor neuron diseases in the University Hospital of Fortaleza (Northeastern Brazil): A clinico-demographic analysis of 87 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(4):986–9.
102. Cotta A, Paim JF, Carvalho E, Lopes A, Navarro MM, Valicek J, et al. The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. 2017;(August):789–95.
103. Servais L, Farrar M, Finkel R, Kirschner J, Muntoni F, Sun P, et al. [POSTER] Nusinersen demonstrates greater efficacy in infants with shorter disease duration: End of study results from the ENDEAR study in infants with spinal muscular atrophy (SMA). Annual Congress of the World Muscle Society. 2017.
104. Hua Y, Sahashi K, Hung G, Rigo F, Passini MA, Bennett CF, et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. *Genes Dev.* 2010;24(15):1634–44.
105. Staropoli JF, Li H, Chun SJ, Allaire N, Cullen P, Thai A, et al. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. *Genomics.* 2015;105(4):220–8.
106. Chiriboga CA. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(10):955–62.
107. ANVISA. SPINRAZA® (nusinersena) - Bula aprovada pela ANVISA. 2017.
108. Chakravarti A. Perspectives on human variation through the lens of diversity and race. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(9).
109. Rigo F, Hua Y, Krainer AR, Frank Bennett C. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Cell Biol.* 2012;199(1):21–5.
110. Finkel RSR, Chiriboga CAC, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Ann Neurol.* 2016;388(16):3017–26.
111. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci.* 2017;20(4):497–9.
112. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord.* 2009;19(12):805–12.
113. Wood MJA, Talbot K, Bowerman M. Spinal muscular atrophy: Antisense oligonucleotide therapy opens the door to an integrated therapeutic landscape. *Hum Mol Genet.* 2017;26(R2):R151–9.

114. Aartsma-Rus A, van Ommen G-JB. Progress in therapeutic antisense applications for neuromuscular disorders. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(2):146–53.
115. Aartsma-Rus A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther.* 2017;27(2):nat.2017.0665.
116. 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.
117. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve.* 2019 Oct;60(4):409–14.
118. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2019 Sep;33(9):919–32.
119. Audic F, De La Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: A French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Jun;15(1).
120. Veerapandiyan A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle Nerve.* 2020 Feb;61(2):222–6.
121. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2020 Jul;27:37–42.
122. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020 Apr;19(4):317–25.
123. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453–65.
124. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Schlag M, Ose C, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep.* 2020 Dec;10(1):11069.
125. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol.* 2020 Aug;267(8):2398–407.
126. Yeo CJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–68.

127. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, Kuntz NL, et al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study. *Am Acad Neurol Annu Meet.* 2020;P6.5-007.
128. Day JW, Swoboda K, Darras BT, Chiriboga CAC, Iannaccone ST, Vivo DC De, et al. Longer-term Experience With Nusinersen in Young Adults With Spinal Muscular Atrophy: Results From the CS2/CS12 and SHINE Studies. *Am Acad Neurol.* 2020;P6.5-012.
129. Johnson N, Paradis A, Naoshy S, Wong J, Montes J, Krasinski D. Evaluation of nusinersen on impact of caregiver experience and HRQoL in later-onset spinal muscular atrophy (SMA): results from the phase 3 CHERISH trial. *Am Acad Neurol.* 2020;
130. Montes J, Krasinski D, Foster R, Gambino G, Paradis A, Garafalo S, et al. Impact of Continued Nusinersen Treatment on Caregiver Experience and Health-Related Quality of Life in Later-onset SMA: Results From the SHINE Study. *CureSMA Conf.* 2020;
131. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;Epub ahead:1-9.
132. Wel B De, Goosens V, Sobota A, Camp E Van, Geukens E, Kerschaver G Van. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength , hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol.* 2020;(0123456789).
133. Rodrigo H. Mendonça GJP, Jr. CM, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, Zanoteli E. Real-world data from nusinersen treatment for patients with later-onset spinal muscular atrophy: A single center experience. *Dados não publicados Estud submetido para Rev indexada.* 2020;
134. von Gontard A, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Stress and coping in parents of children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Klin Padiatr.* 2012;224(4):247-51.
135. Parente V, Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:175628561875450.
136. McGraw S, Qian Y, Henne J, Jarecki J, Hobby K, Yeh W-S. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2017;17(1):68.
137. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):141.
138. Mazzone E, Bianco F, Main M, van den Hauwe M, Ash M, de Vries R, et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: A 12month longitudinal study. *Neuromuscul Disord.* 2013;23(8):624-8.
139. Swoboda KJ, CB S, TO C, Al. E. CARNI-VAL trial part I: double- blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One.*

- 2010;5(8):e12140.
140. Mercuri E, Finkel RS, Montes J, Al. E. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. *Neuromuscul Disord.* 2016;26:126–31.
 141. Day JW, Swoboda K, Darras B, Chiriboga C, Foster R, Bhan I, et al. [POSTER] Nusinersen Experience in Teenagers and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy Conclusions Introduction. *Muscular Dystrophy Assoc Congr.* 2018;
 142. Montes J, Young D, Mazzone E, Pasternak A, Glanzman A, Finkel RS, et al. [POSTER] Ambulatory Function and Fatigue in Nusinersen-treated Children with Spinal Muscular Atrophy. *AAN Annu Conf.* 2018;
 143. Hyry HI, Roos JCP, Cox TM. Orphan drugs: Expensive yet necessary. *Qjm.* 2015;108(4):269–72.
 144. Prosser LA. Comparative Effectiveness and Child Health. *Pharmacoeconomics.* 2012 Aug;30(8):637–45.
 145. Pettitt DA, Raza S, Naughton B, Roscoe A, Ramakrishnan A, Ali A, et al. The Limitations of QALY: A Literature Review. *J Stem Cell Res Ther.* 2016 Mar;06(04).
 146. Ollendorf DA, Chapman R, Pearson SD. Assessing the effectiveness and value of drugs for rare conditions. *Icer.* 2017;(May).
 147. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. Reimbursement of orphan drugs in Belgium: What (else) matters? *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):1–9.
 148. Zelei T, Molnár MJ, Szegedi M, Kaló Z. Systematic review on the evaluation criteria of orphan medicines in Central and Eastern European countries. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2016;11(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0455-6>
 149. CONITEC. Eculizumabe para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna. 2018;
 150. CONITEC. Alfaelossulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo IVa (Síndrome de Morquio A). 2018;
 151. CONITEC. Galsulfase para o tratamento da mucopolissacaridose tipo VI. 2018;
 152. Ministério da Saúde. Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina. 2018; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Tafamidis_PAF.pdf
 153. CONITEC. Idursulfase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo II. 2017;311:61.
 154. Laronidase como terapia de reposição enzimática na mucopolissacaridose tipo I. 2017;
 155. Ministério da Saúde. Ampliação de uso da alfatiglicerase para uso pediátrico na doença de Gaucher. 2017.
 156. Ministério da Saúde. Alfatiglicerase para o tratamento da Doença de Gaucher. 2014;
 157. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

- Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
158. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
159. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics*. 2019 Feb;
160. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [ID1069] [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-6842813869>
161. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 1997;146(1):67–72. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X96002845>
162. ANVISA. SPINRAZA™ (nusinersena) - Bula aprovada pela ANVISA. 2019;
163. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2019 Jan 14]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
164. Tulinius M, Bruno C, Deconinck N, Schara U, Finkel R, Bhan I, et al. Nusinersen Decreases the Incidence and Length of Hospitalisations in Infants With Spinal Muscular Atrophy: Results From the ENDEAR Study. *SMA Eur Int Sci Congr SMA*. 2018;377(18):2018.
165. CONITEC. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica. 2018; Available from: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Ventilacao_Invasiva_Domiciliar.pdf
166. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–7.
167. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2010 Aug;13(5):509–18.
168. Song J, Floyd FJ, Seltzer MM, Greenberg JS, Hong J. Long-term Effects of Child Death on Parents' Health Related Quality of Life: A Dyadic Analysis. *Fam Relat*. 2010 Jul;59(3):269–82.
169. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014.
170. INTERFARMA. Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde. Lima TR, editor. São Paulo: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. - «Documento Confidencial - Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

Ativaonline Editora e Serviços Gráficos; 2018. 1-31 p.

171. CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. 2019; Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf
172. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. PORTARIA Nº 1.297, DE 11 DE JUNHO DE 2019.