

Nusinersena para o tratamento de  
pacientes com atrofia muscular espinhal  
5q tipo I

Agosto/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão



deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A CONDIÇÃO CLÍNICA	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica	8
2.2 Tratamento recomendado	10
3. A TECNOLOGIA	14
4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS	16
4.1 Busca de evidência	16
4.2 Seleção das evidências	18
4.3 Descrição da Evidência Clínica	18
4.3.1 Estudos incluídos	18
4.4 Qualidade das Evidências	30
4.5 Conclusão sobre as evidências selecionadas na busca	31
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	33
6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	37
6.1 Estimativa do custo do tratamento	37
6.2 Análise de impacto orçamentário	38
6.3 Limitações do impacto orçamentário	39
7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS	40
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	46
11. REFERÊNCIAS	47



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Nusinersena (Spinraza®)

**Indicação:** Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipo I

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

**Contexto:** O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança e custo-efetividade do medicamento nusinersena para tratamento da AME 5q tipo I.

**Pergunta:** O medicamento nusinersena é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da AME 5q tipo I?

**Evidências científicas:** Foi incluído um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) fase III com extensão aberta, de qualidade moderada, avaliando 121 crianças que iniciaram nusinersena com em média 5,4 meses de idade. Houve discreto benefício do uso de nusinersena para desfechos relacionados à função motora e sobrevida sem necessidade de uso de ventilação mecânica permanente (VM) no subgrupo de crianças com menos de 13,1 semanas de idade no início do tratamento com nusinersena. Três estudos de coorte sem braço de comparação, de qualidade baixa, também foram incluídos e avaliaram nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q Ib e Ic. Todos consistiam de programas de acesso especial ao medicamento na Alemanha (n=61), Austrália (n=16) e Reino Unido e Irlanda (n=69). Não foi encontrado estudo que avaliasse nusinersena para AME 5q 1a. Os estudos incluídos não apresentaram relatos de eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Quanto à segurança, os estudos de coorte, diferentemente dos ECR, revelaram alta proporção de eventos adversos graves dentre todos os eventos adversos relatados.

**Análise Custo-Efetividade (ACE):** A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 259.701,08 por mês de vida ganho, em horizonte temporal de 24 meses, desde que o custo máximo da ampola de nusinersena não supere o valor de R\$ 54.112,00 (calculado com base no valor precedente médio pago pelo SUS para o 1º ano de tratamento de doença de Gaucher).

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Estima-se que o impacto orçamentário decorrente da incorporação da nusinersena para AME tipo I pode variar de R\$ 380 milhões a mais de R\$ 2,85 bilhões para os cinco primeiros anos após a incorporação. A amplitude de variação está relacionada à capacidade do SUS de adotar procedimentos para monitorar adequadamente efetividade clínica dos pacientes e de negociar um valor de aquisição mais adequado à demanda do país.

**Experiência Internacional:** O NICE (Inglaterra) ainda está em processo de avaliação do medicamento, apenas para AME tipo I e em crianças com idade inferior a 6 meses. O SMC (Escócia) recomendou nusinersena para pacientes com AME 5q tipo I, mediante redução de preços realizada por meio de um acordo de confidencialidade. O PBAC (Austrália) recomendou nusinersena para pacientes com AME tipo I, II e III, diagnosticados antes dos três anos de idade, após negociação e redução de preços. O



CADTH (Canadá) recomendou às províncias o reembolso do nusinersena para tratamento da AME 5q tipo I com critério rígido de comprovação genética e descontinuação em caso de uso permanente de VM, desde que houvesse redução substancial no preço.

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

**Recomendação preliminar da CONITEC:** Os membros do Plenário presentes em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e os resultados obtidos com o tratamento, observados no ensaio clínico pivotal, não demonstram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença. A análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos na ordem de R\$ 1 bilhão, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS.



## 2. A CONDIÇÃO CLÍNICA

### 2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

As Atrofias Musculares Espinhas (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Essas atrofias são consideradas a causa genética mais comum de mortalidade infantil, com dados epidemiológicos escassos e controversos. Dados epidemiológicos de doenças raras, em geral, são escassos. Estudos realizados fora do Brasil, relatam uma prevalência de AME 5q tipo 1 de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências variando de 1 a 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos (OGINO *et al*, 2002; LUNN & WANG, 2008; PRIOR, 2010, ARNOLD *et al*, 2015; VERHAART *et al.*, 2017).

Essas atrofias apresentam grande variabilidade clínica ocasionada pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - *do inglês Survival Motor Neuron*). A maioria dos casos (95-98%) ocorre pela deleção homozigótica do gene SMN1, porém pode ser também decorrente de mutação heterozigótica pontual em um dos alelos desse gene. A mutação do gene SMN1, localizado no cromossomo 5q11-13, também denominada AME proximal ou 5q, leva à perda da expressão da proteína SMN (BURGHES, 1997; LEFEBVRE *et al.*, 1995; REED & ZANOTELI, 2018). Os seres humanos são os únicos portadores do gene SMN2, que tem uma sequência de codificação quase idêntica ao SMN1, diferindo apenas de uma base nucleotídica no início do éxon 7. Essa diferenciação resulta em um RNA mensageiro (RNAm) encurtado que codifica uma forma truncada e instável da proteína SMN que é rapidamente degradada (HAN *et al.*, 2012). Apesar disso, o SMN2 também ocasiona uma pequena produção de proteínas SMN similares aos transcritos pelo gene SMN1. Assim, a presença do SMN2 fornece um *backup*, ou seja, uma reserva de segurança, para a perda do SMN1 nos pacientes com AME (GROEN *et al.*, 2018).

O número de cópias do SMN2 pode variar de zero a oito e é considerado o principal determinante da gravidade da doença (RUSSMAN, 2007). A quantidade resultante de proteína SMN expressa por SMN2 é menor que os níveis produzidos por SMN1, havendo uma correlação direta entre o número de cópias de SMN2 e o fenótipo da doença (HARADA *et al*, 2002; SHANMUGARAJAN *et al*, 2007; WADMAN *et al.*, 2017). Vale destacar que essa relação não pode ser considerada determinante, devido ao fato dos níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, serem variáveis e nem sempre se correlacionarem com o número de cópias de SMN2 e com os níveis de RNAm (CRAWFORD *et al.*, 2012; WADMAN *et al.*, 2016). Outro ponto a ser considerado é que pacientes com o mesmo número de cópias de SMN2 podem apresentar fenótipos muito diferentes, o que sugere o





envolvimento de outros mecanismos relacionados à manifestação clínica e gravidade da AME. A literatura já discute a participação de modificadores genéticos, como PLS3, CORO1C e NCALD, e de mecanismos celulares como outros fatores que podem explicar o processo completo de patogênese da doença (HOSSEINIBARKOOIE *et al.*, 2016; OPREA *et al.*, 2008; RIESSLAND *et al.*, 2017; SHORROCK *et al.*, 2018; GROEN *et al.*, 2018).

Assim, os baixos níveis da proteína SMN podem resultar em defeitos em diversas vias e tipos celulares (GROEN *et al.*, 2018). Dentro do Sistema Nervoso Central (SNC), os neurônios motores são o principal alvo da doença, resultando em sua degeneração, causando fraqueza muscular, seguida de paralisia dos membros inferiores e superiores, inicialmente proximais, seguidos dos distais, falha respiratória e morte (DUBOWITZ, 1999; CRAWFORD, 1996). Em alguns casos, ocorre fasciculação da língua e fraqueza dos músculos faciais (IANNACCONE, 1993).

As AME 5q são clinicamente subclassificadas em cinco fenótipos, de acordo com a idade de início da doença e função motora, sendo a tipo I a de maior gravidade e a IV a mais leve (MUNSAT & DAVIES, 1992). A AME 5q tipo I, também chamada de doença de *Werdnig-Hoffman*, é subdividida em Ia, Ib, Ic e, além de ser a mais grave, é também a mais comum, com 58% dos casos (LEFEBVRE *et al.*, 1995). Indivíduos com AME 5q tipo Ia apresentam apenas uma cópia do gene *SNM2*, sendo definida por um início pré-natal da doença, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória diretamente após o nascimento e óbito neonatal precoce (BACH *et al.*, 2003). As AME tipo Ib e Ic são definidas por início dos sintomas antes dos seis meses de idade e pela incapacidade de sentar-se sem auxílio em qualquer momento da vida. Os pacientes com o tipo Ib mostram sinais de hipotonia após o período neonatal e nunca terão controle da cabeça ou serão capazes de rolar. Normalmente, são portadores de duas cópias do gene *SNM2*, o que torna esse subtipo menos grave que a AME 5q tipo Ia. Já os do tipo Ic são pacientes que preenchem os critérios do tipo I, e não do tipo II, mas mostram um desempenho relativamente melhor em habilidades motoras (por exemplo, controle da cabeça, rolagem) ou função pulmonar (sem complicações pulmonares antes dos dois anos) que pacientes com AME 5q tipos Ia e Ib, e podem ter de duas a quatro cópias de *SNM2* (normalmente três cópias). Há relato de pacientes do tipo Ic com sobrevivência após os 24 meses de idade, com ou sem suporte respiratório (WADMAN *et al.*, 2017). Por não se tratar do objeto do presente relatório, os demais tipos de AME, estão sintetizados no quadro abaixo (Quadro 01).

O diagnóstico das AME é considerado difícil e geralmente motivado por sinais clínicos e evidência de deservação do músculo, por eletrofisiologia ou histologia (RUSSMAN, 2007; MERCURI *et al.*, 2018). Diferentes escalas podem ser utilizadas para avaliar clinicamente as crianças com AME (Apêndice 1). Atualmente, a confirmação do diagnóstico é baseada em teste genético, de análise quantitativa dos



genes SMN1 e SMN2 por meio de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), PCR (*Polymerase Chain Reaction*) quantitativo ou NGS (*Next Generation Sequencing*) (MERCURI *et al.*, 2018b).

**Quadro 01:** Características dos tipos de AME

Tipo de AME	Nº de cópias de SMN2	Idade de início	Características
AME 5q tipo I	1 ou 2	Antes dos seis meses de vida	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia severa e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de 24 meses.
AME 5q tipo II	2 ou 3	Entre seis e 18 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.
AME 5q tipo III	3 ou 4	A partir de 18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, mas perdem gradativamente essa habilidade com o aumento da idade.
AME 5q tipo IV	≥4	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa.

## 2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

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



O suporte nutricional se faz necessário, uma vez que as crianças com AME 5q perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral e podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado a morbimortalidade desses pacientes, por estar associado a aspiração silenciosa e, conseqüente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, esses pacientes podem apresentar constipações graves (WANG *et al*, 2007).

As complicações respiratórias são as principais causas de morbimortalidade na AME. Dessa forma, para o manejo da insuficiência respiratória nesses pacientes, são indicados dispositivos para facilitar a tosse, promovendo liberação das vias aéreas; ventilação não invasiva (noturna ou contínua, de acordo com a necessidade do paciente) e ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia. Os broncodilatadores inalatórios podem ser considerados em crianças com AME e asma ou hiperresponsividade brônquica. Além disso, os medicamentos para controle da salivação também têm indicação em alguns casos, uma vez que muitos pacientes com AME apresentam salivação excessiva (WANG *et al*, 2007).

Os principais problemas decorrentes da limitação da função motora de tronco e membros provocada pela fraqueza muscular incluem a deformidade postural (escoliose), limitação da mobilidade e da execução de atividades diárias, além de risco aumentado de dor, osteopenia e fraturas (WANG *et al*, 2007; SHANMUGARAJAN *et al*, 2007; OSKOU & KAUFMANN, 2008). Assim, intervenções ortopédicas podem ser feitas para evitar piores conseqüências, tais como controle postural, controle de dores e contraturas, adaptação das atividades diárias, mobilidade com cadeira de rodas ou andador, órteses nos membros e terapias que incentivem o desenvolvimento da mobilidade, prolongando a sobrevivência dessas crianças, além de aliviar o peso da doença (WANG *et al*, 2007).

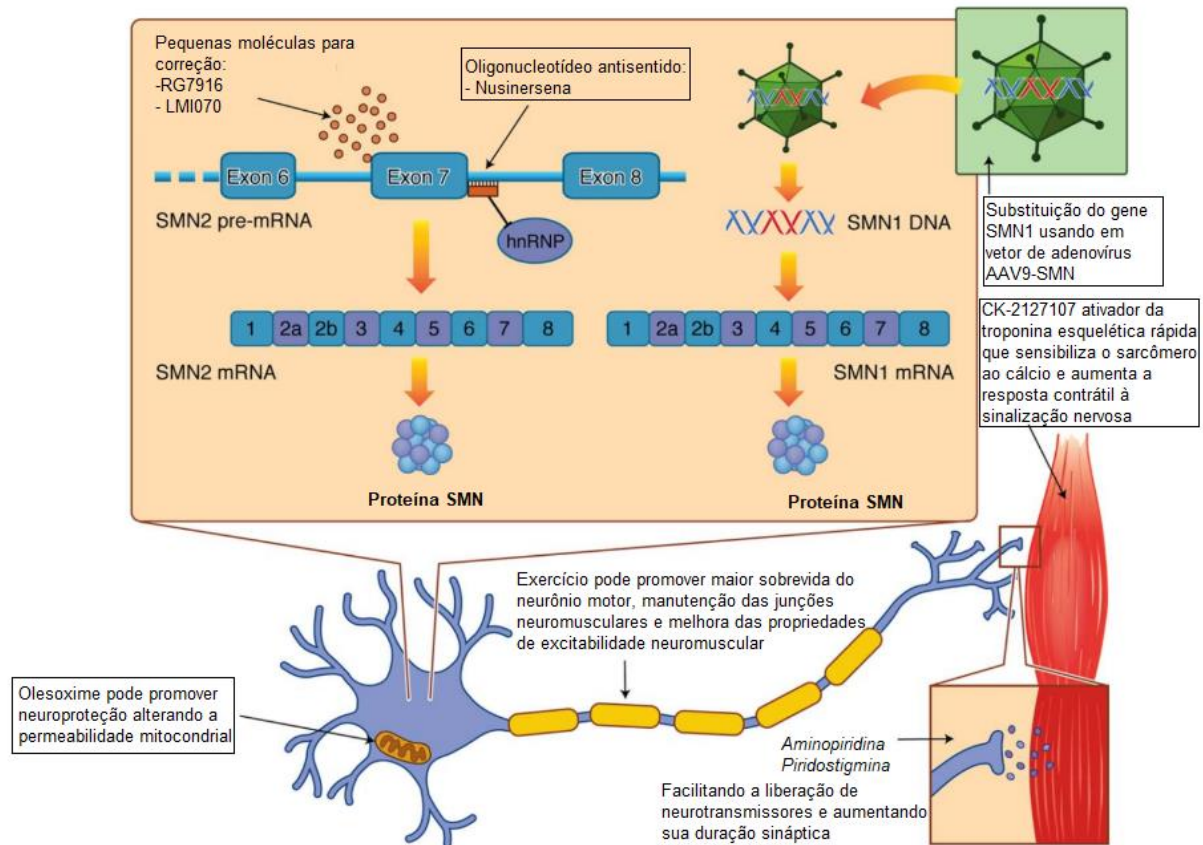
Os tratamentos farmacológicos são escassos, no entanto, em virtude do progresso no entendimento das bases genéticas e da fisiopatologia da AME, há a possibilidade de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Ainda não há consenso sobre o uso desses medicamentos, nem evidência científica suficiente para embasar a tomada de decisão. Porém, dentre as alternativas terapêuticas já testadas, pode-se citar o riluzol para pacientes com AME tipo I (RUSSMAN, IANNACCONE & SAMAHA, 2003); e a creatina (WONG *et al*, 2007), a hidroxireia (CHEN *et al*, 2010), o fenilbutirato (MERCURI *et al*, 2007), a gabapentina (MILLER *et al*, 2001), o hormônio tioropina-estimulante (TZENG *et al*, 2000) e a associação entre L-carnitina e ácido valpróico (SWOBODA *et al*, 2010) para o tratamento da AME tipos II e III.

Atualmente, os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos



que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. A classe dos oligonucleotídeos antessentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiu recentemente e que tem o RNAm como alvo principal. Estudos de terapia gênica também já estão em curso e objetivam a alteração do gene SMN1, com a finalidade de produção adequada da proteína SMN. Além disso, considerando que a deleção genética do gene SMN1 não é o único mecanismo de patogênese da AME, estudos que exploram outros mecanismos genéticos e celulares também estão em desenvolvimento. As principais estratégias desses medicamentos são a neuroproteção, a ativação muscular e as terapias com células-tronco (Figura 01).

**Figura 01:** Imagem dos diferentes alvos terapêuticos para o tratamento da AME.



Fonte: Apud de Farrar *et al.*, 2017.

Apesar dos avanços nas pesquisas de terapias gênicas para tratamento da AME e dos resultados promissores, ainda há muito o que ser explorado. É de extrema importância que a patogênese e os mecanismos envolvidos na doença sejam melhor elucidados, para que as novas terapias sejam direcionadas aos alvos mais relevantes e passíveis de modulação (ARNOLD *et al.*, 2017). Destaca-se, também, a necessidade de pesquisar e monitorar a segurança no uso da terapia gênica e afins, visto que são mecanismos de ação inovadores, de implementação recente e com incerteza sobre os efeitos



do uso a longo prazo. Ressalta-se, ainda, que esses estudos de terapia gênica levantam um debate ético e legal sobre tais intervenções e suas aplicações.



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Nusinersena

**Nome comercial:** Spinraza®

**Fabricante:** Biogen.

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

**Indicação:** Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipo I 5q

**Posologia e Forma de Administração:** A posologia recomendada é de 12 mg administrada por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, ou seja, no dia 63. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses (SPINRAZA, 2018).

**Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O medicamento nusinersena possui categoria de risco C para gravidez e, portanto, não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento sem o consentimento médico (SPINRAZA, 2018).

**Precauções:** Foi observada ocorrência de trombocitopenia e anormalidades da via de coagulação, incluindo trombocitopenia aguda grave e toxicidade renal após administração de nusinersena por vias subcutânea ou intravenosa. Se clinicamente indicado, recomenda-se o teste laboratorial de contagem plaquetária, avaliação de proteínas da coagulação e teste de presença de proteína em urina (preferencialmente analisando amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteínas urinárias presente em elevada concentração, uma avaliação clínica adicional deve ser considerada. O medicamento não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, e com idades superiores a 65 anos (SPINRAZA, 2018).

**Eventos adversos da classe medicamentosa:** Os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram dor de cabeça, vômito, dor nas costas. Foram observadas reações adversas associadas à administração de nusinersena por punção lombar. A maioria destes eventos foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram consistentes aos já esperados, relacionados à punção lombar. Não foram observadas complicações graves relacionadas à punção lombar, como infecções graves, durante os estudos clínicos, entretanto, no contexto pós-comercialização, foram reportados EA incluindo complicações como infecções graves (SPINRAZA, 2018).



**Mecanismo de ação:** O medicamento nusinersena é um oligonucleotídeo antissenso ou antissentido (ASO) que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do RNAm transcrito a partir do DNA (gene SMN2). O nusinersena atua ligando-se, de maneira antissenso ou antissentido ao RNAm de SMN2, a um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Por ligação perfeita a região intrônica 7, portanto, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o éxon 7 do RNAm do gene SMN2. A retenção do éxon 7 no RNAm de SMN2, permite a leitura e tradução correta destes genes, potencializando a produção de proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, proteína SMN (SPINRAZA, 2018).



## 4. ANÁLISE DAS EVIDÊNCIAS DISPONÍVEIS

**Demandante:** Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

**Data da solicitação:** 23/01/2018

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia, segurança do medicamento nusinersena para tratamento da AME 5q tipo I. Para sua elaboração, estabeleceu-se uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação se encontra no Quadro 02.

**Quadro 02:** Pergunta estruturada no formato PICO.

P	População	Pacientes com AME 5q tipo I
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Tratamento convencional
O	(Outcomes) Desfechos	<b>De maior relevância:</b> sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos. <b>De menor relevância:</b> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões Sistemáticas (RS), Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) controlados e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

**Pergunta:** O medicamento nusinersena é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com AME 5q tipo I?

### 4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA

Uma busca sistemática foi realizada, com termos abrangentes, nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e EMBASE. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de busca no *clinicaltrials.gov*, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram o nusinersena. Os termos utilizados e os resultados dessa busca encontram-se no Quadro 03.







## 4.2 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) controlados e estudos observacionais nos quais o nusinersena fosse utilizado para o tratamento de pacientes com AME 5q tipo I.

Foram excluídos estudos *in vitro* ou em modelos animais, revisões não sistemáticas, ECR fase II, opiniões de especialistas ou estudos com delineamento diverso daqueles previstos nos critérios de inclusão. Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração deste relatório foram incluídos no texto.

Após a realização da busca sistemática nas bases de dados, 187 publicações foram recuperadas, 36 eram duplicatas e 24 foram lidas na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra, aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 24 estudos lidos na íntegra, apenas cinco foram incluídos, sendo um ECR e sua extensão aberta (FINKEL *et al.*, 2017; CASTRO *et al.*, 2018) e três estudos de coorte sem braço de comparação (PECHMANN *et al.*, 2018; FARRAR *et al.*, 2018; SCOTO *et al.*, 2018) sobre AME 5q tipos 1b e 1c (Figura 02). Não foi encontrado estudo que avaliasse AME 5q tipo 1a.

## 4.3 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

### 4.3.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

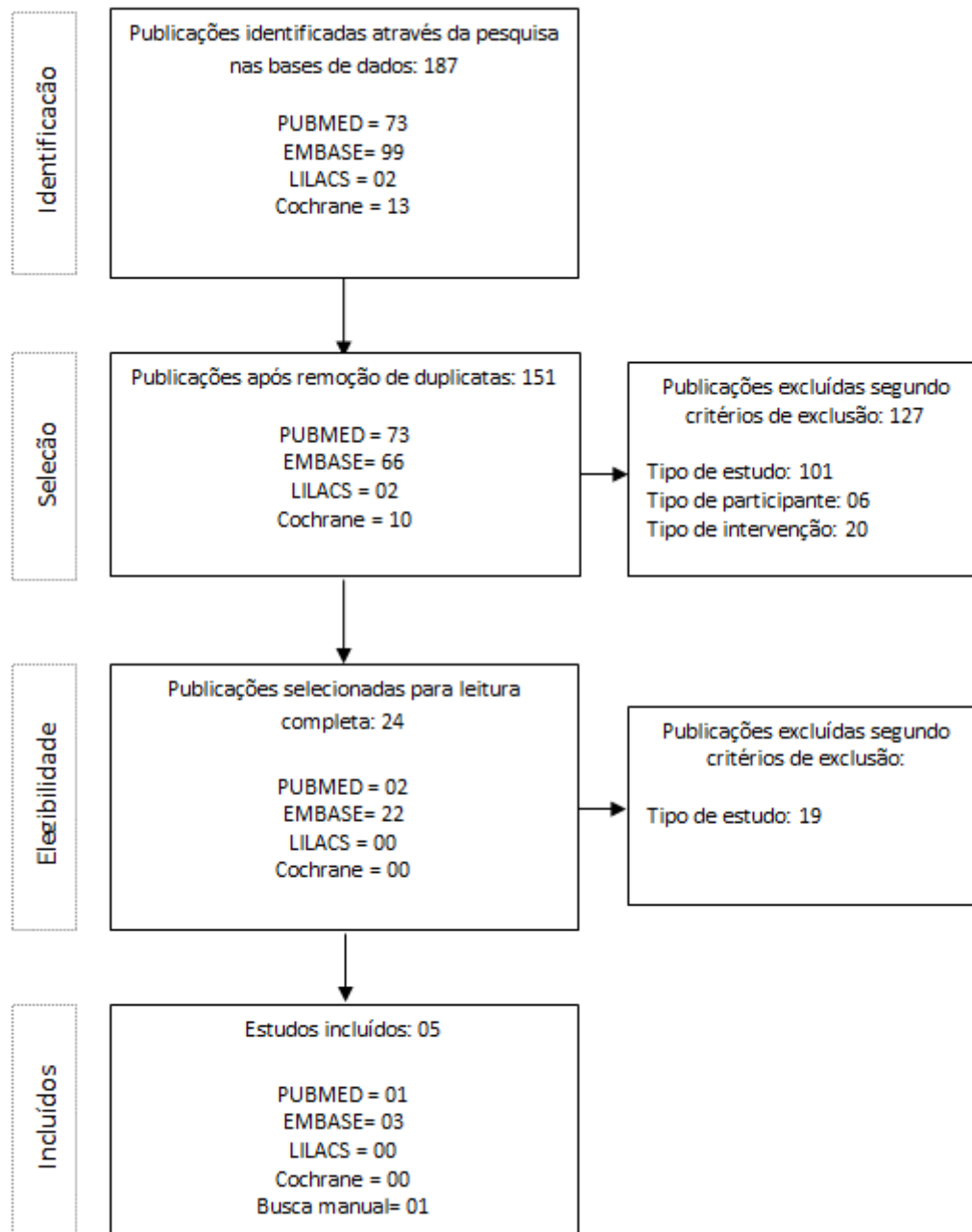
#### 4.3.1.1 ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO E EXTENSÃO ABERTA

##### **Finkel *et al.*, 2017**

Finkel e colaboradores (2017) conduziram um ECR fase III (denominado ENDEAR), randomizado, controlado por simulação, duplo-cego, multicêntrico (31 centros) com 121 crianças com diagnóstico genético de AME 5q tipo I com duas cópias de SMN2. Foram elegíveis para o estudo crianças virgens de qualquer tratamento anterior (incluindo o uso de medicamentos biológicos, terapia por outro ASO, terapia gênica, transplante ou qualquer outro medicamento para AME), nascidas a termo, que tinham menos de sete meses na avaliação de entrada no estudo e não apresentaram sintomas da AME na primeira semana de vida. Os pacientes iniciaram nusinersena com em média 5,4 meses de idade (mínimo 1,7 meses e máximo 8,1 meses). As características dos pacientes incluídos são mostradas no Quadro 04. O cegamento dos 41 participantes do grupo controle foi realizado por meio de procedimento simulado, que consistiu em uma picada de agulha na pele sobre a lombar espinhal simulando uma punção lombar. Por se tratar de crianças com menos de dois anos de idade, as doses foram ajustadas pela quantidade de líquido cefalorraquidiano, sendo essas equivalentes a 12 mg em



crianças de dois anos, administradas nos dias 1, 15, 29 e 64, além de doses de manutenção nos dias 183 e 302. No grupo controle o procedimento simulado foi realizado nos mesmos dias das doses de intervenção.



**Figura 02:** Fluxograma de seleção dos estudos.



**Quadro 04:** Características dos pacientes avaliados por Finkel e colaboradores (2018)

Características	Grupos	
	Nusinersena (n=80)	Controle (n=41)
Sexo feminino - n (%)	43 (54)	24 (59)
Idade na primeira dose - dias	163 (52-242)	181 (30-262)
Idade no surgimento dos sintomas - semanas	7,9 (2-18)	9,6 (1-20)
Idade ao diagnóstico de EMA - semanas	12,6 (0-29)	17,5 (2-30)
Duração da doença na avaliação para entrada no estudo - semanas	13,2 (0-25,9)	13,9 (0-23,1)
Sintomas de EMA - n (%)		
Hipotonia	80 (100)	41 (100)
Atraso do desenvolvimento da função motora	71 (89)	39 (95)
Respiração paradoxal	71 (89)	27 (66)
Pneumonia ou sintomas respiratórios	28 (35)	9 (22)
Fraqueza em membros	79 (99)	41 (100)
Dificuldades de deglutição ou alimentação	41 (51)	12 (29)
Outros	20 (25)	14 (34)
Uso de suporte ventilatório - n (%)	21 (26)	6 (15)
Uso de tubo gastrintestinal - n (%)	7 (9)	5 (12)
CHOP-INTEND	26,63±8,13	28,43±7,56
HINE-2	1,29±1,07	1,54±1,29

\*Os resultados são mostrados como média (amplitude) a não ser onde indicado diferente.

Os desfechos primários deste estudo foram resposta na escala *motor-milestone* HINE-2 e a sobrevida livre de evento, definido como tempo de vida sem a necessidade de ventilação assistida permanente (maior que 16 horas por dia por mais de 21 dias consecutivos) ou morte. As crianças foram consideradas respondentes à escala *motor-milestone* HINE-2 quando apresentaram melhora em pelo menos uma das categorias e quando a soma de todas as categorias tenha apresentado mais melhora que piora. A categoria de agarramento voluntário não foi considerada na análise de resposta à escala *motor-milestone* HINE-2, uma vez que esse movimento não é contra a força da gravidade, não significando, assim, mudanças incrementais no desenvolvimento. Como desfechos secundários, consideraram-se melhora em quatro pontos na escala CHOP-INTEND, sobrevida global, porcentagem de crianças que não necessitaram de ventilação permanente e melhora ou manutenção no grau de



inervação muscular na escala CMAP. Foram conduzidas duas análises de subgrupo para o tempo de morte ou ventilação mecânica considerando o tempo mediano de duração da doença de 13,2 semanas à avaliação para entrada no estudo (*screening*), um grupo de pacientes com duração média da doença menor que 13,1 semanas e outro maior que esse valor. Além disso, foram avaliados os dados de segurança clínicos e laboratoriais (FINKEL *et al.*, 2017). As escalas de avaliação do desenvolvimento motor são explicadas no Apêndice 1.

A primeira criança iniciou o tratamento em agosto de 2014 e a última visita da última criança foi em novembro de 2016. Foram realizadas duas análises, uma interina (em junho de 2016), quando aproximadamente 80 pacientes já estavam a 6 meses no estudo, e uma final (em dezembro de 2016). Na análise interina apenas o desfecho primário de resposta à escala *motor milestone* HINE-2 foi analisado. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 280 dias para o grupo nusinersena e de 187 dias para o controle. Os autores relatam que o menor tempo médio de acompanhamento no grupo controle foi principalmente devido à maior porcentagem de bebês que morreram neste grupo. Na análise interina, os autores relataram que um número estatisticamente maior de pacientes tratados por seis meses do grupo nusinersena apresentaram resposta à escala motor-milestone (41% *versus* 0%,  $p < 0,001$ ), naqueles tratados por 10 meses essa resposta foi de 45% *versus* 0% e de 54% *versus* 0% naqueles tratados por 13 meses. Esses resultados foram considerados suficientes para a interrupção do estudo, e os participantes foram convidados a realizar uma visita de final de estudo pelo menos 2 semanas após terem recebido a sua dose mais recente de nusinersena ou terem sido submetidos ao seu procedimento simulado mais recente. Os participantes que terminaram o estudo foram convidados a participar da extensão aberta, denominada SHINE (FINKEL *et al.*, 2017), descrito a seguir.

Na análise final, esse direcionamento se manteve com maior número de pacientes do grupo nusinersena apresentando resposta à escala *motor-milestone* HINE-2 que o controle (51% *versus* 0%). Porém, os autores não analisaram a diferença estatística dos grupos sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina. Nessa análise, dos pacientes que receberam nusinersena, 22% alcançaram o controle da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% podiam sentar sozinhos e 1% conseguia ficar em pé, enquanto no grupo controle nenhum participante atingiu nenhuma dessas categorias (Quadro 05) (FINKEL *et al.*, 2017).

**Quadro 05:** Resultados de desfechos de menor relevância.

Desfecho	Grupo nusinersena (n=80)	Grupo controle (n=41)
Controle da cabeça	22%	0%
Rolar	10%	0%
Sentar independentemente	8%	0%
Ficar em pé	1%	0%



Os autores relatam também que a sobrevivência livre de evento foi estatisticamente maior no grupo que recebeu nusinersena, comparado ao controle (61% *versus* 32%,  $p=0,005$ ). A mediana de tempo até o evento (morte ou ventilação mecânica permanente) foi de 22,6 semanas no grupo controle e não foi alcançado no grupo nusinersena. Entretanto, na análise de subgrupo por tempo de duração da doença, observou-se risco de morte ou ventilação mecânica permanente 76% menor para nusinersena comparado às crianças que tinham tempo de duração da doença inferior a 13,1 semanas na avaliação para inclusão no estudo, resultado estatisticamente significativo ( $p<0,001$ ). Já para aquelas que tinham duração da doença superior a 13,1 semanas, a diferença entre nusinersena e controle não foi estatisticamente significativa ( $p=0,4$ ) (FINKEL *et al.*, 2017).

Mais crianças do grupo nusinersena apresentaram resposta à escala CHOP INTEND, quando comparado ao grupo controle (71% *versus* 3%,  $p<0,0001$ ). Setenta e três por cento das crianças que receberam nusinersena obtiveram aumento de um ponto no CHOP INTEND da linha de base à análise final, comparados aos 3% do grupo controle. O decréscimo nessa mesma escala (piora do quadro) foi de 7% e 49% nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Menos crianças que receberam nusinersena morreram em comparação ao grupo controle (16% *versus* 39%,  $p<0,05$ ). Contudo, no que diz respeito à ventilação mecânica permanente, os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que 23% das crianças que receberam nusinersena e 32% do grupo controle necessitaram de tal suporte ( $p=0,13$ ). Trinta e seis por cento das crianças do grupo nusinersena e 5% das do grupo controle apresentaram resposta CMAP ( $p<0,001$ ) (FINKEL *et al.*, 2017).

A incidência de EA foi semelhante nos grupos intervenção e controle (96% *versus* 98%), sendo os eventos graves mais comuns no grupo controle (56% *versus* 80%, respectivamente). Entretanto, a maioria dos EA foi considerada improvável/remotamente ou não relacionada ao tratamento avaliado, e foi mais provável ou prontamente explicada por outra causa, como a própria doença ou terapia concomitante para outro distúrbio identificado. Os EA ocorridos nas 72 horas após a administração do medicamento ou simulação do procedimento e, portanto, potencialmente relacionados ao tratamento, foram superiores no grupo nusinersena (64% *versus* 59%), sendo a ocorrência de infecções mais comumente relatada (25% *versus* 10%) (FINKEL *et al.*, 2017).

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento, Biogen. Os autores não estratificaram a alocação dos participantes nos grupos pelo uso de ventilação mecânica, idade no momento do diagnóstico e a presença de sintomas específicos da doença na linha de base, optando por considerar esses aspectos como variáveis explicativas na análise estatística. Além disso, os autores não realizaram testes estatísticos das diferenças dos grupos na linha de base, dessa forma, não se pode



excluir a possibilidade de viés de seleção, apesar de ter sido adotado processo aleatório de atribuição dos participantes aos grupos. Os autores estratificaram os resultados de sobrevida com relação à duração da doença na avaliação para entrada no estudo, sendo que houve um intervalo de tempo entre essa avaliação e o início efetivo do tratamento com nusinersena. Seria relevante que os autores tivessem estratificado os resultados com relação à duração da doença no início do tratamento. Além disso, os critérios de inclusão e exclusão de participantes para o estudo revelam que foram selecionadas as crianças com AME tipo I menos graves, o que implica em redução da validade externa e alta possibilidade de que pacientes tratados fora das condições do estudo apresentem resultados inferiores ou não apresentem resultados positivos.

Com relação à avaliação de segurança, os autores consideram como EA qualquer sinal, sintoma ou doença temporárias associadas ao estudo ou ao medicamento, independente de ser considerado relacionado ou não ao nusinersena, o que pode ter inviabilizado uma análise fidedigna de relação entre os EA e o tratamento. Adicionalmente, a ocorrência de EA só foi avaliada presencialmente após a última dose. As demais avaliações de segurança foram feitas semanalmente por ligações telefônicas, assim como o tempo de vida sem a necessidade de ventilação assistida permanente, que foi determinado por diário dos pais, além dos registros hospitalares. Tais condutas, nas quais os pais são os avaliadores dos desfechos, podem enviesar os resultados, uma vez que podem refletir, em parte, sua expectativa quanto ao prognóstico dos filhos. Além disso, o estudo acompanhou os pacientes por 13 meses, de modo que ao término do estudo os participantes tinham de 18 a 24 meses de vida, ou seja, o estudo foi finalizado no momento coincidente com a atual expectativa de vida dos pacientes.

### **Castro *et al.*, 2018**

Castro e colaboradores (2018) conduziram um estudo de extensão aberta (denominado SHINE), com pacientes que participaram previamente dos ECR ENDEAR (FINKEL *et al.*, 2017), CHERISH (MERCURI *et al.*, 2018), CS12 (CHIRIBOGA *et al.*, 2016) e CS3A (FINKEL *et al.*, 2016). As doses de nusinersena foram administradas de acordo com o regime do participante no ensaio anterior. O desfecho primário foi a segurança/tolerância; e os secundários incluíram a obtenção dos marcos motores HINE-2 e o tempo até a morte ou ventilação mecânica. Foram incluídos 89 pacientes que fizeram a transição do ENDEAR, 65 previamente randomizados para o grupo de intervenção com nusinersena, e 24 para o grupo controle.

Durante o SHINE, 83 pacientes tiveram um evento adverso. Não houve eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Os eventos mais frequentes foram pirexia e infecção do trato respiratório superior. A mudança média total no escore de HINE-2, da linha de base ao final do estudo, foi de 1,1



(0,20 a 1,90) para pacientes previamente no grupo controle no ensaio ENDEAR e tratados com nusinersena no SHINE; e de 5,8 (4,58 a 7,04) para aqueles que receberam nusinersena em ambos, ENDEAR e SHINE. A mediana (IC 95%) do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas (13,6 a 31,3 semanas) *versus* 73,0 semanas (36,3 a não determinado) para aqueles que receberam nusinersena em ENDEAR e SHINE (CASTRO *et al.*, 2018).

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento, Biogen; e vários autores receberam incentivos financeiros e/ou ocupavam alguma posição na indústria. As informações apresentadas foram retiradas de um resumo publicado em um volume de congresso, e por isso apresenta informações incompletas e superficiais, que não permitem extrair uma conclusão sobre a efetividade e segurança do tratamento com nusinersena. O resumo, ainda, não descreve o tempo de acompanhamento até o desfecho e não apresenta informações detalhadas dos desfechos alcançados.

#### 4.3.1.2 ESTUDOS DE COORTE

Os três estudos de coorte incluídos consistem de programas de acesso ao medicamento da Alemanha (PECHAMANN *et al.*, 2018), Austrália (FARRAR *et al.*, 2018), e Reino Unido e Irlanda (SCOTO *et al.*, 2018).

##### **Pechmann *et al.*, 2018**

Pechmann e colaboradores (2018) conduziram um estudo de coorte concorrente e multicêntrico (sete centros) na Alemanha, com 61 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q tipo I e em uso de nusinersena. Essas crianças estavam recebendo o nusinersena do governo alemão em um programa de acesso ao medicamento (do inglês - *Expanded Access Program* – EAP), criado antes mesmo do registro do medicamento na Europa. Foram considerados elegíveis os pacientes inseridos no EAP, com início de sinais e sintomas antes dos seis meses de vida e incapacidade de sentar sem apoio. Os critérios de exclusão adotados foram aqueles definidos pelo EAP para tratamento da doença, a saber: exposição prévia ao nusinersena, participação em ECR de terapia gênica para tratamento de AME, histórico de distúrbios que poderiam interferir na punção lombar para administração do medicamento ou cateter implantado no SNC (PECHMANN *et al.*, 2018). As características dos participantes são mostradas no Quadro 06:





**Quadro 06:** Características dos participantes do programa de acesso ao medicamento da Alemanha (PACHMANN *et al.*, 2018)

Características	Total (n=61)	≤2 cópias de SMN2 (n=38)	≥3 cópias de SMN2 (n=20)	Número de SMN2 desconhecido (n=3)
Sexo feminino - n (%)	30 (49)	21 (55)	9 (20)	0 (0)
Idade no surgimento dos sintomas - meses	2,78 (0-6)	2,53 (0-6)	3,5 (0-6)	1,0 (0-3)
Idade no início do tratamento - meses	21,08 (1-93)	22,08 (2-93)	21,85 (2-50)	3,33 (1-6)
Suporte respiratório - n (%)				
Nenhum	26 (42,6)	14 (36,8)	10 (50)	2 (66,7)
Não invasiva <16h/dias	17 (27,9)	9 (23,7)	7 (35)	1 (33,3)
Não invasiva >16h/dia	6 (9,8)	5 (13,2)	1 (5)	0 (0)
Traqueostomia	12 (19,7)	10 (26,3)	2 (10)	0 (0)
Tubo de alimentação ou gastrostomia - n (%)	34 (55,7)	23 (60,5)	8 (40)	2 (66,7)
Peso corporal - n (%)				
<3º percentil	12 (19,7)	7 (18,4)	5 (25)	3 (100)
>3º percentil	49 (80,3)	31 (81,6)	15 (75)	0 (0)
CHOP INTEND	22,3 (1-50)	19,5 (1-46)	27,7 (1-50)	22,3 (10-30)
HINE-2	0,8 (0-8)	0,5 (0-8)	1,4 (0-6)	0,3 (0-1)

\*Os resultados são mostrados como média (amplitude) a não ser onde indicado diferente.

A administração do nusinersena foi realizada por via intratecal, com uma punção lombar, nos dias 1, 15, 30, 60 e 180. Antes da aprovação do medicamento no país, foram consideradas as doses relatadas em ECR: 9,6 mg (0-90 dias); 10,3 mg (91-182 dias); 10,8 mg (183-365 dias); 11,3 mg (366-730 dias) e 12 mg (>731 dias). Após o registro do medicamento, a dose administrada foi de 12 mg para todos os pacientes, independentemente da idade, seguindo a recomendação da bula. O desfecho primário definido no estudo foi diferença no escore CHOP INTEND da linha de base aos dias 60 e 180 do tratamento. Os desfechos secundários foram resposta na escala *motor-milestone* HINE-2, alterações na função respiratória e no estado nutricional (avaliação clínica e impressão dos pais sobre melhoras ou pioras). As crianças foram consideradas responsivas na escala *motor-milestone* HINE-2 quando apresentaram melhora em pelo menos uma das sete categorias e quando a soma de todas as categorias tenha apresentado melhora superior à piora. A impressão dos pais foi avaliada utilizando a



escala de Likert para medir melhora ou piora do estado nutricional das crianças (PECHMANN et al., 2018).

Após seis meses de tratamento, foi identificada uma melhora de  $9,0 \pm 8,0$  pontos na escala CHOP INTEND. Crianças com duas ou menos cópias de SMN2 apresentaram menor pontuação de CHOP INTEND na linha de base em comparação àquelas com três ou mais cópias ( $\leq 2$  cópias de SMN2:  $19,5 \pm 12,8$  versus  $\geq 3$  cópias de SMN2:  $27,7 \pm 15,1$ ); mas o aumento na pontuação com relação à linha de base ao final do tratamento foi comparável entre os dois grupos ( $\leq 2$  cópias de SMN2:  $8,1 \pm 7,0$  versus  $\geq 3$  cópias de SMN2:  $8,2 \pm 5,3$ ). Na análise de subgrupo, com relação à idade no início do tratamento, foi observada uma mudança maior no escore CHOP INTEND em crianças com idade  $\leq 7$  meses em comparação com crianças mais velhas ( $\leq 7$  meses:  $14,4 \pm 9,2$ ;  $>7$  meses de idade:  $7,0 \pm 6,6$ ,  $p < 0,05$ ), revelando a idade no início do tratamento como principal determinante de mudança no escore CHOP INTEND e única estatisticamente significativa. As crianças que necessitavam de suporte ventilatório permanente ou traqueostomia antes do tratamento apresentaram menores escores CHOP INTEND na linha de base e conseqüente menores melhoras ao final do estudo.

Para os desfechos secundários, o escore médio do HINE-2 após seis meses de tratamento foi de  $2,5 \pm 3,3$ , com melhora média de  $1,4 \pm 2,1$  pontos. Quatro crianças (6,6%) atingiram o controle total da cabeça e duas crianças (3,3%) conseguiram sentar-se de forma independente. Após seis meses de tratamento, nenhuma das crianças conseguiu ficar de pé ou andar de forma independente. Em relação à função respiratória, 19 crianças (31,1%) não necessitaram de suporte ventilatório, enquanto seis crianças (9,8%) iniciaram com Ventilação Não Invasiva (VNI) por 16 horas/dia no dia 180 do tratamento. Melhora foi relatada em quatro crianças (6,6%): em três delas o tempo de uso do ventilador foi reduzido para oito horas por dia e em uma criança, com fenótipo mais brando, a VNI foi terminada após o dia 30 de tratamento (PECHMANN et al., 2018).

Em relação ao estado nutricional, houve aumento do número de crianças que precisaram ser gastrostomizadas (8,2%) após seis meses de tratamento com nusinersena. Da mesma forma, houve aumento do número de crianças que necessitaram de uso de VNI (16,4%) e de ventilação mecânica por traqueostomia (6,6%), e conseqüente diminuição do número de crianças que não necessitavam de nenhum suporte ventilatório após seis meses de tratamento com nusinersena. A análise de correlação da percepção dos pais em relação à função motora e a mudança na pontuação do CHOP INTEND na linha de base não revelou correlação significativa (coeficiente de correlação 0,313;  $p = 0,015$ ) (PECHMANN et al., 2018).



Em relação aos EA, os autores citam que um total de 53 foram relatados durante o estudo e que as punções lombares foram realizadas sem complicações graves. Do total de EA, 29 (54,7%) foram classificados como graves, levando à morte, hospitalização ou hospitalização prolongada. As infecções do trato respiratório foram os EA mais observados (58,5%). Além disso, insuficiência respiratória aguda (15,1%), outras infecções (7,5%), reações cutâneas (5,7%), crises epiléticas (1,9%), hipoglicemia aguda (1,9%), neutropenia (1,9%) ou edema e queda de cabelo (1,9%) foram relatados. Como EA relacionados ao procedimento, a síndrome de punção pós-lombar ocorreu em três crianças (4,9%). Uma criança que já necessitava de suporte ventilatório invasivo devido à progressão da doença sofreu de dessaturação aguda durante a sedação para punção lombar (PECHMANN *et al.*, 2018).

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento, Biogen. Todos os desfechos avaliados são considerados de menor relevância. O tempo de seguimento do estudo foi de apenas seis meses. Onze e sete crianças tiveram suas últimas observações em 60 dias para os escores de CHOP INTEND e HINE-2, respectivamente, ao invés dos esperados 180 dias. Além disso, seis crianças não foram avaliadas para o desfecho de HINE-2.

#### **Farrar *et al.*, 2018**

Farrar e colaboradores (2018) conduziram um estudo de coorte prospectivo e multicêntrico com 16 pacientes com diagnóstico genético de AME tipo I que receberam nusinersena do Programa de Acesso Expandido da Austrália (do inglês *Expanded Access Program – EAP*). Esse EAP permitiu o acesso ao nusinersena antes da aprovação de registro sanitário no país. Os desfechos avaliados foram a sobrevivência livre de eventos (ventilação mecânica permanente >16 horas por dia ou morte) e mudança da pontuação na escala *motor milestone* HINE-2 em relação a linha de base. Os critérios de inclusão no EAP foram: Deleção ou mutação homozigótica de SMN1 ou mutações heterozigóticas de SMN1, aparecimento dos sintomas até seis meses de idade, e incapacidade de sentar de forma independente (consistente com AME tipo I).

No total, 20 pacientes atenderam aos critérios de inclusão, no entanto apenas 16 foram incluídos no estudo. Quatro famílias recusaram receber o tratamento e optaram por cuidados paliativos, com a justificativa de otimizar a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que o tratamento com nusinersena foi considerado altamente invasivo, não-curativo e com benefícios incertos a longo prazo. Daqueles que consentiram com o tratamento, oito foram diagnosticados antes do início do EAP e os oito restantes foram diagnosticados durante o programa. O tempo médio de duração da doença até o diagnóstico foi de cinco meses e 50% dos pacientes incluídos apresentavam três cópias de SMN2. As características dos participantes são mostradas no Quadro 07.



**Quadro 07:** Características dos participantes do programa de acesso ao medicamento na Austrália (FARRAR *et al.*, 2018)

Características	Diagnóstico durante o programa (n=8)	Diagnóstico antes do programa (n=8)
Sexo feminino - n (%)	3 (37,5)	5 (62,5)
Número de cópias de SMN2 - n (%)		
2 cópias	4 (50)	2 (25)
3 cópias	4 (50)	4 (50)
Desconhecido	0	2 (25)
Idade no surgimento dos sintomas - meses	2,8 (1-5)	5,1 (3-5,9)
Idade ao diagnóstico - meses	6,4 (2,1-11)	10,5 (7-72)
Idade ao início do tratamento - meses	7,5 (2,5-11,9)	102,4 (27,9-433,8)

\*Os resultados são apresentados com média (amplitude) a não ser onde indicado diferente.

Na linha de base do estudo, todos os pacientes diagnosticados durante o EAP alimentavam-se por via oral e não necessitavam de suporte ventilatório. Entre os oito pacientes com diagnóstico prévio ao EAP, um utilizava sonda nasogástrica e cinco eram gastrostomizados, além disso, um paciente de 12 anos apresentava fusão espinhal e sete recebiam VNI a noite. O tempo médio do tratamento com nusinersena foi de 5,1 meses (1,2 - 10,7 meses), nenhum paciente descontinuou o tratamento e todos sobreviveram sem a necessidade de ventilação mecânica permanente durante o tempo de tratamento. Além disso, os autores relataram que todos os pacientes tiveram melhora ou estabilização do *motor milestone* HINE-2 no dia 60. Dentre os diagnosticados durante o EAP, três pacientes dos quatro com duas cópias de SMN2 e início dos sintomas antes de três meses de idade, necessitaram de nutrição enteral suplementar via sonda nasogástrica ou gastrostomia, enquanto os outros quatro pacientes, com início dos sintomas após três meses de idade e três cópias de SMN2, permaneceram alimentados por via oral (FARRAR *et al.*, 2018).

**Limitações:** Vários autores do estudo receberam auxílio financeiro da indústria fabricante do medicamento. O estudo apresenta uma amostra pequena e heterogênea, com curto tempo de tratamento. Ressalta-se que a avaliação do desfecho de sobrevida livre de evento em um período tão curto de tratamento pode tornar-se menos relevante. Além disso, os autores citam que todos os pacientes tiveram melhora ou estabilização do *motor milestone* HINE-2 no dia 60, porém, esses dados não foram reportados para dois pacientes (12,5%) que tiveram o tempo de tratamento menor que dois meses. Dessa forma, apenas oito pacientes (50%) realmente alcançaram uma melhora na escala *motor milestone* HINE-2, uma vez que seis (37,5%) apresentaram apenas estabilização. Destaca-se também



que a média de idade ao receber o nusinersena dos pacientes diagnosticados antes do EAP era exorbitantemente maior (11,6 anos ou 139,4 meses) do que a dos pacientes diagnosticados durante o EAP (5,7 meses). Assim, apenas um paciente (o mais novo, com 2,3 anos de idade) do grupo diagnosticado antes do EAP apresentou melhora na escala *motor milestone* HINE, o que pode sugerir que o nusinersena não apresenta resultados em pacientes mais velhos.

### **Scoto et al., 2018**

Scoto e colaboradores (2018) realizaram um estudo com objetivo de relatar a experiência da administração do nusinersena em um programa de acesso (EAP) em 17 centros especializados no Reino Unido e Irlanda. Dos 78 pacientes com AME tipo I incluídos no estudo, 69 receberam nusinersena. Os pacientes foram avaliados no início do estudo e após a administração das doses de nusinersena, em relação aos seguintes desfechos: exame neurológico, escore HINE-2 e CHOP-Intend. Além disso, foram coletadas informações a respeito do número de cópias SMN2 e da função respiratória. No início do estudo, os pacientes tinham uma mediana de idade de 14 meses, variando de um mês a 9,5 anos. Cinquenta e nove pacientes tinham o número de cópias de SMN2 disponível, dentre eles, 44 apresentavam duas cópias, 14 tinham três cópias e um paciente apresentava apenas uma cópia. Dos 69 pacientes, vinte e oito receberam pelo menos cinco doses de nusinersena.

A média do escore do CHOP-INTEND na linha de base foi de 25 pontos (variando de 5 a 52), já após a quinta dose de nusinersena, a maioria dos pacientes apresentou melhora de 1 a 17 pontos, de modo que a média desse escore passou a ser de 36 pontos. O escore HINE-2 estava disponível em 17 pacientes, dos quais nove apresentaram melhora de pelo menos dois pontos após a quinta dose de nusinersena. Quanto à ventilação mecânica, mais de 50% dos pacientes estavam recebendo VNI no início do estudo e um paciente estava traqueostomizado. Durante o tratamento, sete pacientes tiveram que iniciar a VNI. Quatro pacientes morreram durante o estudo, o que, de acordo com os autores, não teve relação com o medicamento ou procedimento de punção lombar (SCOTO *et al.*, 2018).

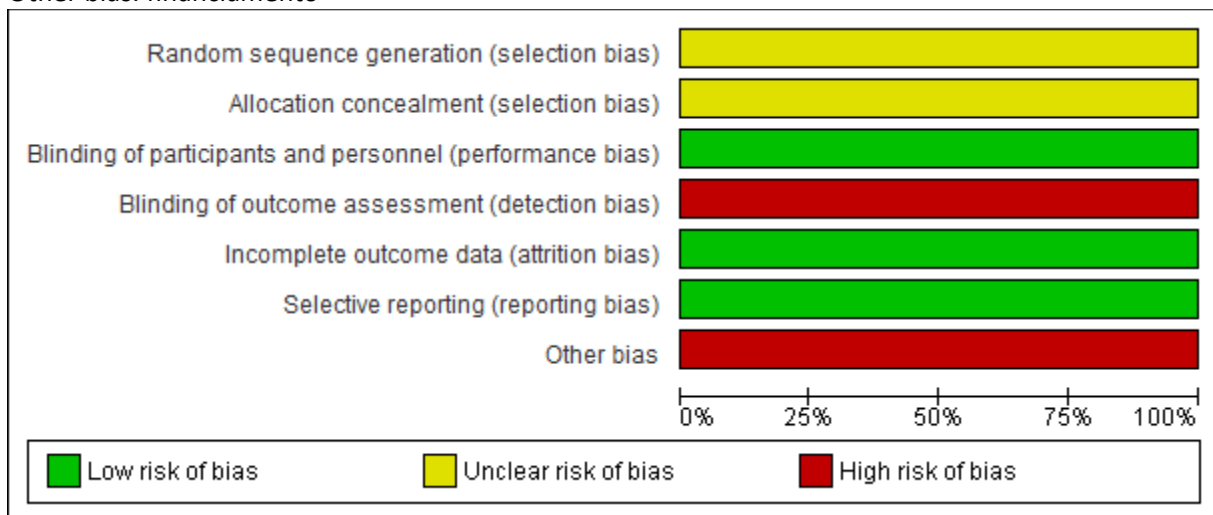
**Limitações:** as informações apresentadas foram retiradas de um resumo publicado em um volume de congresso, não contendo informações detalhadas dos desfechos alcançados. Dessa forma, apresenta informações incompletas, que não permitem a tirar conclusões sobre a efetividade e segurança do tratamento. Ademais, os autores concluem que os resultados desse estudo confirmam a segurança do tratamento, porém, nenhum resultado de EA foi apresentado.



#### 4.4 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

O ECR incluído foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, sendo classificado com qualidade metodológica moderada, não sendo possível refutar a hipótese de possíveis vieses de seleção, detecção, dentre outros (HIGGINS; GREEN, 2011) (Figura 03). Os estudos de coorte conduzidos por Pechmann e colaboradores (2018) e Farrar e colaboradores (2018) foram avaliados pela ferramenta Newcastle-Ottawa e apresentaram baixa qualidade metodológica, uma vez que não possuíam grupo de comparação, impossibilitando afirmar a inexistência de possíveis vieses de confusão (WELLS *et al.*, 2017) (Quadro 08). Não foi possível realizar a avaliação do estudo de coorte conduzido por Scoto e colaboradores (2018), nem a extensão aberta do ECR incluído realizada por Castro e colaboradores (2018) porque os relatos foram apresentados como resumos publicados em congressos e informações detalhadas dos métodos não foram apresentadas.

**Figura 03:** Qualidade metodológica do ECR pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane. Other bias: financiamento



**Quadro 08:** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo escala de Newcastle-Ottawa.

Parâmetros*		Pechmann <i>et al.</i> , (2018)	Farrar <i>et al.</i> , (2018)
Seleção	Representatividade do grupo exposto na coorte	*	*
	Representatividade do grupo não exposto na coorte	-	-
	Determinação da exposição ou intervenção	*	*
	Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*
Comparabilidade	Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	-	-
Desfecho	Avaliação do desfecho	*	*
	O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	*	*
	Adequação do acompanhamento	*	*

\*Um estudo pode receber no máximo uma estrela para as subcategorias de “seleção” e “desfecho” (1 ao 4, e 6 ao 7), e no máximo duas estrelas para a subcategoria de “comparabilidade” (item 5).



#### 4.5 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA BUSCA

Apesar da busca ampla na literatura, foi incluído apenas um ECR fase III com extensão aberta e três estudos de coorte sem braço de comparação que avaliaram os resultados de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipo Ib e Ic. Quanto à qualidade metodológica, o ECR apresentou qualidade moderada enquanto os estudos de coorte apresentaram qualidade baixa. O ensaio clínico foi financiado pela empresa produtora do medicamento, bem como os programas de acesso que deram origem às coortes de pacientes da Alemanha e Austrália. O programa de acesso que deu origem à coorte do Reino Unido e Irlanda teve financiamento do sistema de saúde.

Finkel e colaboradores (2017) avaliaram a eficácia e segurança do nusinersena em 121 crianças com idade igual ou menor que sete meses e diagnóstico de AME 5q tipo I. Os critérios de inclusão e exclusão definidos no estudo apontam para a seleção de crianças com doença menos graves dentre aquelas que possuem AME 5q tipo I. O estudo demonstra resultados positivos com significância estatística para *motor-milestone* HINE-2, no entanto, deve-se destacar que se trata de desfecho de menor relevância. Contudo, para desfechos de maior relevância, como sobrevida livre de evento e necessidade de uso de ventilação mecânica permanente, os resultados não mostraram diferenças entre os grupos intervenção e controle, exceto na sobrevida livre de evento em crianças com menos de 13,1 semanas de duração da doença na linha de base.

Os estudos de coorte incluídos avaliaram pacientes incluídos em programas de acesso ao medicamento. Pechmann e colaboradores (2018) avaliaram 61 pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I tratados com nusinersena na Alemanha. Todos os desfechos definidos para o estudo foram de menor relevância, e os resultados observados foram favoráveis ao uso de nusinersena para pacientes com início de tratamento até os sete meses de idade, uma vez que houve modesta melhora da função motora nesse grupo. No entanto, com relação à função respiratória e o estado nutricional, as crianças apresentaram piora após os seis meses de tratamento, com maior necessidade de uso de ventilação mecânica ou traqueostomia, bem como de gastrostomia.

Farrar e colaboradores (2018) avaliaram 16 pacientes com AME 5q tipo I que receberam nusinersena na Austrália. O tempo médio do tratamento com nusinersena foi de 5,1 meses, todos sobreviveram sem a necessidade de ventilação mecânica permanente e tiveram melhora ou estabilização do motor milestone HINE-2 no dia 60. Entretanto, três pacientes necessitaram de nutrição enteral suplementar via sonda nasogástrica ou gastrostomia.

Scoto e colaboradores (2018) avaliaram 69 pacientes recebendo nusinersena no Reino Unido e Irlanda. A maioria dos pacientes apresentou melhora de 1 a 17 pontos no escore CHOP-INTEND. Dos pacientes



com escore HINE-2 disponível (n=17), 53% apresentaram melhora de pelo menos dois pontos após a quinta dose de nusinersena. Durante o tratamento, sete pacientes tiveram que iniciar a VNI e quatro morreram durante o estudo.

É importante ressaltar que os estudos acompanharam os pacientes por 5, 6, 13 e 15 meses apenas, não sendo possível fazer inferências quanto ao uso prolongado do nusinersena e, sobretudo, quanto ao aumento de sobrevida dos pacientes em uso do medicamento.

Quanto à segurança, os estudos de ECR adotaram uma metodologia sujeita a várias limitações, na qual os EA poderiam ser considerados relacionados ou não ao tratamento, de modo que o julgamento sobre a causa de tais eventos ficou prejudicada. Ainda assim, os estudos demonstraram não haver maiores frequências de EA potencialmente relacionados ao medicamento no grupo que usou nusinersena em relação ao controle. Já em uma das coortes, identificou-se alta proporção de EA graves, que levaram à morte, hospitalização ou prolongamento da internação, dentre os EA relatados. Dessa forma, as evidências não permitem resultados conclusivos sobre a segurança do uso do nusinersena, sendo necessários estudos de vida real com maiores tempos de acompanhamento.





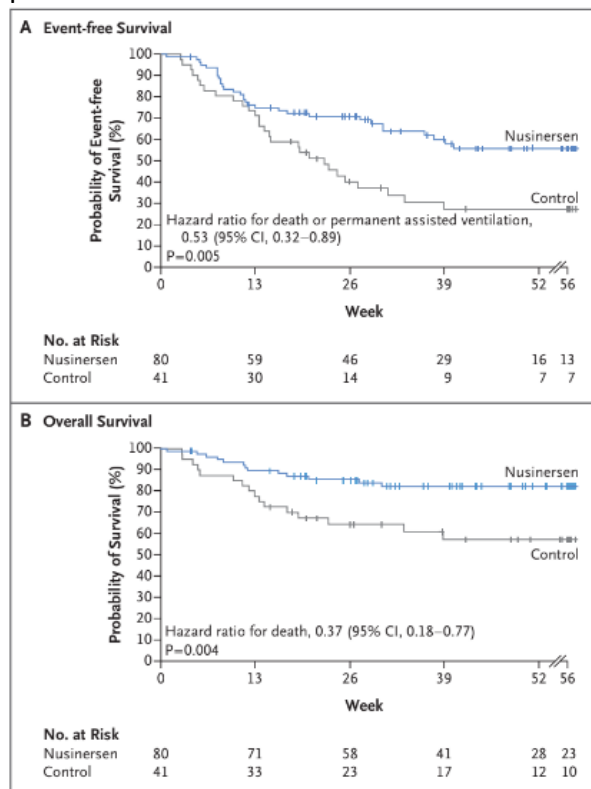
## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

No Brasil, não existem diretrizes para a condução de avaliações econômicas em saúde para doenças raras. Dessa forma, optou-se pelo uso de valores precedentes como fonte de informações para parametrizar o processo decisório, baseando-se em situações análogas (fatos históricos) e decisões consolidadas. A adoção de tal método busca possibilitar maior flexibilidade à gestão, em um cenário de restrição orçamentária dos recursos da saúde, visando a sustentabilidade do sistema.

Por meio de um modelo de Markov (Figura 5), foi conduzida uma avaliação econômica com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade do nusinersena em comparação com o manejo clínico convencional, em crianças com AME 5q tipo I. A perspectiva adotada foi a do SUS, considerando que, no cenário de incorporação, o medicamento seria custeado pelo Ministério da Saúde. O horizonte temporal utilizado foi de dois anos (24 meses), para contemplar os ciclos de tratamento do medicamento, com doses de ataque iniciais, seguidas de doses de manutenção. O tempo limitado do modelo deveu-se exclusivamente à falta de evidências sobre o uso do nusinersena.

O desfecho de efetividade considerado na avaliação foi o número de Meses de Vida Ganhos (MVG). As probabilidades de transição foram derivadas das probabilidades das curvas de sobrevivência apresentadas no gráfico do artigo de Finkel *et al.*, 2017 (Figura 4).

**Figura 4:** Gráficos de sobrevivência total e livre de evento utilizados para inferência das probabilidades do modelo econômico.



Fonte: Finkel *et al.*, 2017.

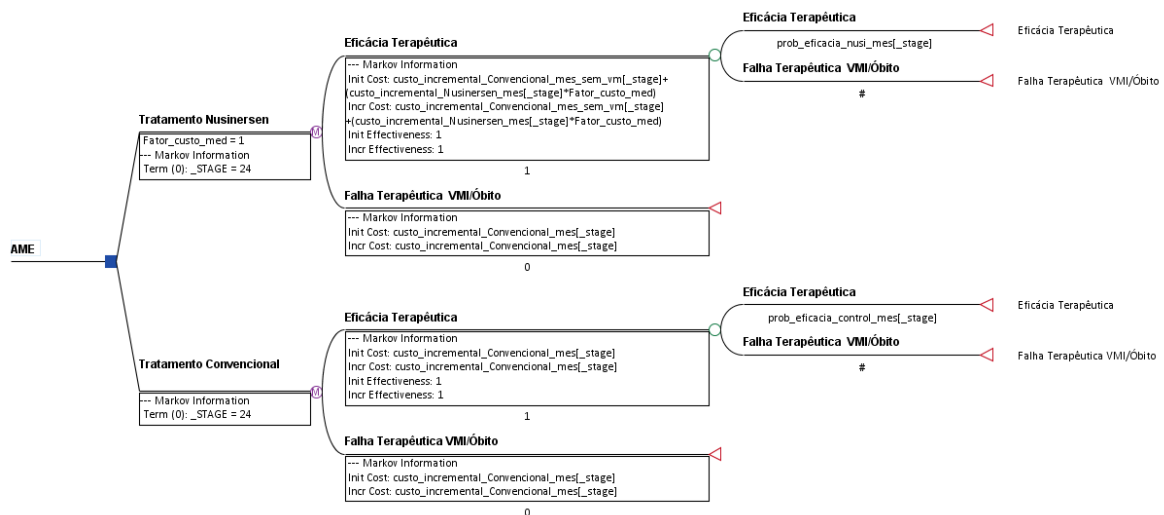


Foram considerados como estados de transição as opções apresentadas no estudo que subsidiou o registro do medicamento: eficácia terapêutica, uso de ventilação mecânica e óbito, para o grupo controle e nusinersena.

Os preços de aquisição assumidos para cada frasco de nusinersena foram: R\$ 31.013,53 (valor precedente baseado no **custo mediano** do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher); R\$ 54.112,00 (valor precedente baseado no **custo médio** do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher) (GARCIA et al., 2018); R\$ 233.235,17 (valor praticado no mercado brasileiro pela Biogen) (BRASIL, 2018a), considerando a apresentação farmacêutica registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (frasco com solução injetável de 2,4 mg/mL com 5 mL). A estimativa de gastos com o tratamento clínico convencional para a AME 5q tipo I foi realizada a partir de dados obtidos no Datasus, pela identificação de pacientes com diagnóstico CID-10 G12.0 (Atrofia muscular espinal infantil tipo I - Werdnig-Hoffman) até os sete meses de vida, entre os anos de 2000 e 2015.

Para realizar a análise de sensibilidade, o valor base por ampola de R\$ 54.112,00 (valor precedente baseado no **custo médio** do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher) foi reduzido para um valor mais adequado ao precedente histórico de R\$ 31.013,53 (valor precedente baseado no **custo mediano** do 1º ano de tratamento da doença de Gaucher) e também se considerou, apesar de improvável, o cenário de pagar o valor praticado no mercado farmacêutico brasileiro pela empresa Biogen.

**Figura 5:** Modelo de Markov para avaliação custo-efetividade entre nusinersena e cuidado convencional



Em um horizonte temporal de dois anos, a avaliação econômica de custo-efetividade projeta um custo médio de tratamento com cuidado convencional no SUS de R\$ 1.165.136,69, enquanto o custo do tratamento com nusinersena seria de R\$ 1.993.823,03, desde que o preço de aquisição por frasco seja de, no máximo, R\$ 54.112,00.



A relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, principalmente em função das evidências de modestos resultados clínicos do medicamento, para um preço praticado no mercado brasileiro de R\$ 233 mil por frasco, onde a relação de custo-efetividade com nusinersena aumenta cerca de 3,5 vezes para R\$ 6.721.722,78 por MVG.

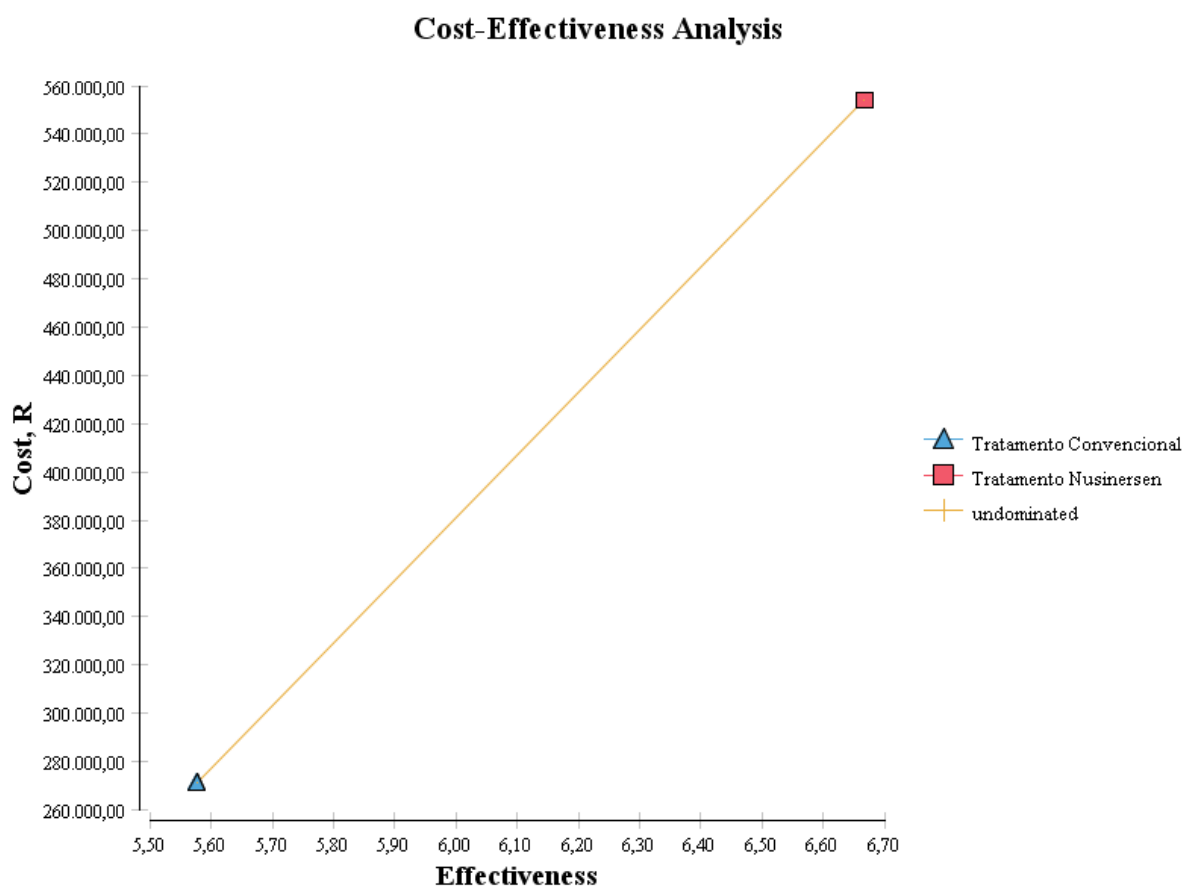
A efetividade, medida em MVG, foi de 5,58 meses no cuidado convencional e de 6,67 meses com o uso de nusinersena. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 283.222,27 por MVG, desde que o preço de aquisição por frasco não ultrapasse R\$ 54.112,00 (Quadro 09) (Figura 6 e 6.1).

**Quadro 09:** Custo-efetividade de nusinersena em comparação com o cuidado convencional, em um horizonte temporal de 24 meses (2 anos).

Estratégia	Custo	Custo Incremental	Efetividade (MVG)	Efetividade incremental	RCEI
Convencional	270.894,28		5,58		
Nusinersena	554.116,65	259.701,08	6,67	1,09	283.222,37

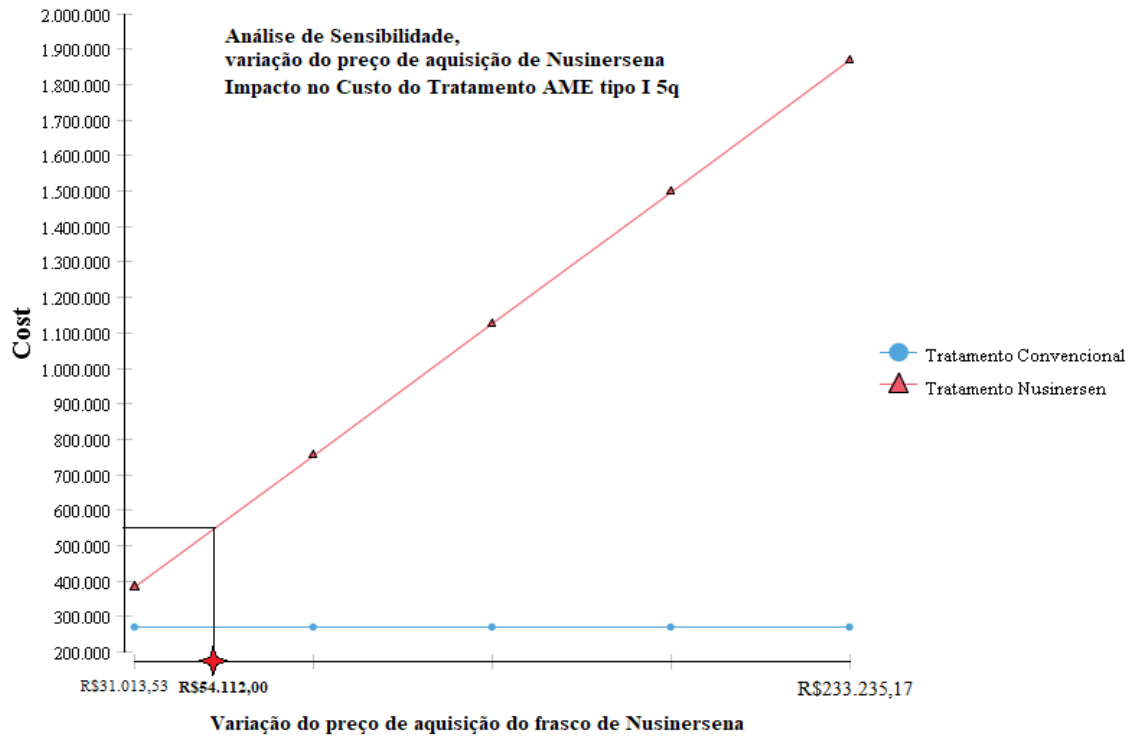
MVG - Meses de vida ganhos; RCEI - Razão de custo-efetividade incremental

**Figura 6:** Custo-efetividade de nusinersena em comparação com o cuidado convencional, em um horizonte temporal de 24 meses (2 anos).





**Figura 6.1:** Análise de sensibilidade custo-efetividade de nusinersena em comparação com o cuidado convencional, em horizonte temporal de 24 meses em função do preço de aquisição.





## 6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

### 6.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Para estimar o custo do tratamento foi considerada a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA, frasco com solução injetável de 2,4 mg/mL com 5 mL, e os seguintes valores por frasco: R\$ 31.013,53 (valor precedente baseado **custo mediano** do 1º ano de tratamento de doença de Gaucher); R\$ 54.112,00 (valor precedente baseado **custo médio** do 1º ano de tratamento de doença de Gaucher) (GARCIA et al., 2018); R\$ 233.235,17 (valor praticado no mercado brasileiro pela Biogen) (BRASIL, 2018a). A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, ou seja, 12 mg administrada por via intratecal. O tratamento inicial requer quatro doses de ataque. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, devem ser administradas doses de manutenção uma vez a cada quatro meses. Estabeleceu-se também que não haveria fracionamento de doses (Quadro 10).

**Quadro 10:** Custo do tratamento nos dois primeiros anos

Medicamento	Posologia	Preço unitário	Valor das posologias	Valor do 1º ano	Valor a partir do 2º ano
Nusinersena	12 mg nos dias: 0, 14, 28, 63.	R\$ 233.235,17	R\$ 932.940,68	R\$ 1.399.411,02	R\$ 699.705,51
	12 mg a cada 4 meses		R\$ 466.470,34		

Foi estimado, ainda, o custo com o diagnóstico genético. Para tal, considerou-se o procedimento de alta complexidade atualmente disponível no SUS para diagnóstico de doenças raras – “*Avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras - Eixo I: 1-Anomalias Congênicas ou de Manifestação Tardia*” (código 03.01.01.019-6), cujo custo atual é de R\$ 800,00 (BRASIL, 2018b). Uma vez que a AME 5q tipo 1 apresenta sintomatologia comum a outras patologias, considerou-se um aumento de demanda 5 vezes maior de testes para detecção de 1 caso novo de AME tipo 1 para o cálculo do número de diagnósticos demandados por ano.



## 6.2 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o SUS referente à incorporação do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipo I, foi realizada a análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento.

Para o cálculo do número de pacientes com AME a serem tratados com nusinersena foi considerada uma incidência média de 1 a cada 8.500 nascidos vivos com base nas variações de incidências disponíveis na literatura (OGINO *et al*, 2002; LUNN & WANG, 2008; PRIOR, 2010, ARNOLD *et al*, 2015; VERHAART *et al.*, 2017).

Devido à falta de dados de prevalência da AME no Brasil, os cálculos do número de pacientes foram feitos considerando 3.058.783 nascidos vivos/ano. Quanto ao tempo de tratamento, considerou-se que 100% dos pacientes serão tratados por dois anos (de acordo com a expectativa de vida), sendo que 12% desses continuarão em tratamento até o final do horizonte temporal (devido ao ganho de sobrevivência proporcionado pelo nusinersena) (Finkel *et al.*, 2018; IBGE, 2018). Adicionalmente, considerou-se uma distribuição da incidência dos tipos de AME com 58% de representatividade do tipo I (Quadro 11).

**Quadro 11:** Estimativa do número de pacientes em tratamento, ano a ano, por cinco anos.

Tipo de AME	Prop. dos tipos de AME	Incidência por nascidos vivos	Número de pacientes 1º ano	Número de pacientes 2º ano	Número de pacientes 3º ano	Número de pacientes 4º ano	Número de pacientes 5º ano
I	58%	1 para 8.500	209	418	443	468	493

Como atualmente não existem alternativas terapêuticas curativas para o tratamento da AME, além dos cuidados convencionais para melhoria da qualidade de vida, foi considerado um cenário no qual todos os pacientes com AME tipo 1 utilizarão nusinersena (*Market share* de 100%) (Quadro 12).

Estima-se um impacto orçamentário decorrente da incorporação do nusinersena para AME tipo I, podendo variar de R\$ 380 milhões a mais de R\$ 2,85 bilhões para os cinco primeiros anos de tratamento, incluindo os custos do diagnóstico genético. A amplitude de variação está relacionada à capacidade do SUS de monitorar adequadamente a efetividade clínica dos pacientes e de negociar um valor de aquisição mais adequado à demanda do país, comparada com outras nações, na qual a empresa já realizou contratos, com as necessárias reduções de preços.



**Quadro 12:** Impacto orçamentário para incorporação de nusinersena para AME tipo I.

Cenários baseados no Custo do Medicamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total em 5 anos
<b>Cenário Base - Valor do Frasco: R\$54.112,00 (valor precedente baseado custo médio do 1o ano de tratamento em doenças raras);</b>						
<b>Cenário Base</b>	R\$ 67.856.449,90	R\$ 135.712.899,80	R\$ 143.855.673,79	R\$ 151.998.447,78	R\$ 160.141.221,77	R\$ 659.564.693,04
<b>Cenário Alternativo: R\$31.013,53 (valor precedente baseado custo mediano do 1o ano de tratamento em doenças raras)</b>						
<b>Cenário Alternativo</b>	R\$ 38.890.961,97	R\$ 75.921.112,37	R\$ 82.448.839,38	R\$ 87.115.754,82	R\$ 91.782.670,25	R\$ 376.159.338,79
<b>Cenário de Compras por consumidores individuais: R\$233.235,17 (valor praticado no mercado brasileiro para compras unitárias pela Biogen. BRASIL, 2018a)</b>						
<b>Cenário compras individuais, preço CMED</b>	R\$ 292.476.903,18	R\$ 584.953.806,36	R\$ 620.051.034,74	R\$ 655.148.263,12	R\$ 690.245.491,50	R\$ 2.842.875.498,91
Custo Adicional com Diagnóstico Genético, segundo procedimento da tabela SUS						
<b>Diagnóstico Genético</b>	R\$ 836.000,00	R\$ 836.000,00	R\$ 836.000,00	R\$ 836.000,00	R\$ 836.000,00	R\$ 4.180.000,00

### 6.3 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Devido à escassez de informação relacionada aos dados epidemiológicos da AME e à taxa de nascidos vivos para os próximos cinco anos, há incertezas em relação aos dados incluídos no impacto orçamentário.

Não foram estimados, nessa análise, os custos referentes aos procedimentos de administração intratecal para administração do medicamento e anestesia. Entretanto, sabe-se que o gasto direto com esses procedimentos deve ser inferior a 1% do valor do medicamento, sendo seu impacto não relevante sobre o montante final estimado. Porém, é importante ressaltar a maior complexidade da via de administração do medicamento, que exige estrutura física adequada, bem como recursos humanos capacitados, transporte dos pacientes a esses centros e capacidade de manejo em situações de complicação, o que deve ser levado em consideração para a logística de distribuição do medicamento.



## 7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do CADTH recomenda o reembolso do medicamento nusinersena para tratamento da AME, desde que alguns critérios sejam seguidos, tais como, comprovação genética, duração da doença de menos de 26 semanas com início dos sinais e sintomas clínicos compatíveis com AME após a primeira semana do nascimento, ou antes dos sete meses de idade. Além disso, o paciente não pode estar em uso de ventilação invasiva permanente. Ademais, o tratamento deve ser descontinuado se, antes da quinta dose ou de todas as doses subsequentes, não houver demonstração de manutenção ou melhora da função do marco motor ou se for necessária ventilação invasiva permanente. Ressalta-se também que o paciente deve estar sob cuidado de um especialista com experiência no diagnóstico e manejo da AME, esse profissional será responsável pela coleta de dados de evidências de mundo real do uso do nusinersena para tratamento do AME. As condições impostas para recomendação também incluíram redução substancial no preço do medicamento (CADTH, 2017). No Canadá o fornecimento dos medicamentos é de responsabilidade das províncias, que podem ou não acatar as recomendações do CADTH e podem ou não realizar acordo de confidencialidade de preços.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda está avaliando o medicamento nusinersena. A data de publicação prevista é em novembro de 2018 (NICE, 2018). O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendou o uso de nusinersena restrito a pacientes com AME tipo I, mediante um acordo de confidencialidade de preços que tornou a relação de custo-efetividade satisfatória para o *National Health System* (NHS) da Escócia (SMC, 2018). Ressalta-se que os pacientes do Reino Unido e Irlanda têm acesso ao medicamento por meio do programa de acesso no qual foram estabelecidos critérios de inclusão, exclusão e de interrupção de tratamento bem definidos. Os resultados do programa serão utilizados para a avaliação pelo NICE. Nesse programa a administração e o fornecimento do medicamento são financiados pelo NHS (NHS, 2018).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália recomendou a listagem de nusinersena na seção 100 (programa de medicamentos de alta especialidade) para tratamento de pacientes com AME tipo I, II e III, com 18 anos ou menos no início do tratamento, que tenham apresentado sinais e sintomas de AME antes dos 3 anos de idade, que são considerados os mais necessitados de tratamento devido à gravidade de sua condição. Anteriormente, em novembro de 2017, o PBAC já avaliara a tecnologia, no entanto, considerou que as análises econômicas apresentadas nessa nova submissão, em 2018, eram mais informativas sobre o custo-efetividade do tratamento com o nusinersena para AME. Apesar disso, anunciou que, embora a redução de preço proposta pelo demandante fosse substancial, não foram suficientes para abordar as incertezas quanto à extensão e





durabilidade do tratamento. Assim, o PBAC informou a necessidade de maiores negociações com o fabricante seriam necessárias para que uma listagem de custo efetividade fosse realizada para tal (PBAC, 2018). Ressalta-se que os pacientes da Austrália têm acesso ao medicamento por meio de programa de acesso estabelecido (FARRAR et al., 2018).



## 8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. Utilizaram-se os termos “*spinal muscular atrophy*”, “*progressive muscular atrophies*”, “*spinal muscle atrophy*”, “*hereditary motor neuronopathy*”, “*muscular atrophy*”, “*muscle atrophy*”, “*amyotrophy*”, “*atrophy*”, “*atrophic*”, “*muscular*”, “*muscle*” e “*spinal*”.

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foi considerado o medicamento nusinersena, tecnologia objeto de análise deste relatório.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **duas tecnologias** para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. (Quadro 13).

Quadro 13 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I
Modificador de <i>splicing</i> de piridopirimidinona SMN2 (Risdiplam®)	Modulador do gene SMN2	Oral	• Fase 2/3 <sup>a</sup>	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Vetor viral adeno-associado ao esteriótipo 9 expressando o gene humano do neurônio motor de sobrevivência (Onasemnogene abeparvovec®)	Modulador do gene SMN2	Intravenosa	• Fase 3 <sup>a, b</sup>	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2015) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.

**Atualizado em: 04/07/2018.**

<sup>a</sup> Recrutando

<sup>b</sup> Não recrutando



## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME é uma doença rara com manifestações clínicas graves que ocasionam uma diminuição considerável da qualidade e expectativa de vida dos pacientes. As terapias atualmente disponíveis são paliativas e restringem-se aos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. Registrado no Brasil em agosto de 2017, nusinersena é o primeiro medicamento para tratamento da doença disponível no país. Por ser um medicamento inovador, tanto na perspectiva do seu mecanismo de ação, quanto pela condição que trata, é observada uma maior flexibilidade nos padrões regulatórios, que propicia a entrada acelerada do nusinersena no mercado, como exemplificado pelo seu registro no FDA e EMA (FARRAR *et al.*, 2018). Entretanto, alguns autores discutem que tal flexibilização pode levar ao rebaixamento dos padrões de eficácia, evidenciado pela aprovação de medicamentos com resultados questionáveis e publicados de forma incompleta. Os pacientes estão, assim, em risco de sofrer danos desconhecidos com uma alta sobrecarga dos sistemas de saúde para custear medicamentos insuficientemente estudados (GERRITY MS, PRASADA V, OBLEY DJ, 2018).

O único ensaio clínico fase III publicado mostrou benefício na função motora de pacientes com AME 5q tipos Ib e Ic que iniciaram o tratamento com em média 5,4 meses de idade (mínimo 1,7 meses e máximo 8,1 meses). Foi observado benefício com relação à sobrevida livre de morte ou necessidade de ventilação permanente apenas para o subgrupo de pacientes que tinham até 13,1 semanas de duração da doença na avaliação para entrada no estudo, a qual durou em média 21 dias. Os programas de acesso ao medicamento conduzidos na Alemanha, Austrália, Reino Unido e Irlanda incluíram pacientes com diagnóstico genético de AME 5q e características clínicas compatíveis com AME tipo I, como surgimento dos sintomas antes dos seis meses de idade e incapacidade de sentar independentemente. Não foi imposta idade para início do tratamento.

Alguns experimentos em animais já sugerem que existe um ponto no qual não é mais possível recuperar a unidade motora doente. Dessa forma, a partir desse ponto, a reposição de SMN pode ser inútil para pacientes com mais tempo de diagnóstico de AME e, conseqüentemente, mais neurônios motores degradados (KIM & MONANI, 2018). Nesse contexto, é de extrema importância o diagnóstico precoce da doença, uma vez que estudos indicam que as terapias direcionadas ao aumento de SMN são mais eficazes quanto mais cedo iniciadas no curso da doença, gerando, assim, o maior benefício terapêutico possível (GROEN *et al.*, 2018; HWU *et al.*, 2017). Do mesmo, os resultados de melhora na escala motora da coorte do EAP da Austrália, corroboram com essa sugestão de ponto no qual não é mais possível recuperar a unidade motora doente, uma vez que, apenas os pacientes mais novos



apresentaram melhora, enquanto os mais velhos demonstraram apenas a manutenção da mesma (FARRAR *et al.*, 2018).

No ensaio clínico pacientes que apresentaram sintomas com menos de uma semana de vida, ou seja, com diagnóstico compatível com AME 5q tipo 1a foram excluídos, não sendo possível concluir sobre qualquer efeito desse medicamento para essa população (FINKEL *et al.*, 2017). Para AME tipos II e III, não objetos dessa análise, há evidências frágeis de melhora em escala de desenvolvimento motor para os pacientes que utilizaram nusinersena (MERCURI *et al.*, 2018). Se fazem necessários novos estudos para compreender os resultados do uso de nusinersena a longo prazo, assim como se faz urgente entender se o nusinersena diminui a taxa de degeneração do neurônio motor, se apenas estabiliza a doença ou se é capaz de recuperar a função motora já perdida (REED & ZANOTELI, 2018).

Ademais, há necessidade de estudos para refinar e adaptar os desfechos aos diferentes fenótipos da doença, e identificar biomarcadores de eficácia do uso do nusinersena, a exemplo da dosagem da proteína SMN, que pode ser medida com confiabilidade (KARIYAWASAM *et al.* 2018; ZAWORSKI *et al.*, 2016). Considerando que o mecanismo da AME não inclui apenas a redução dessa proteína, explicita-se a necessidade de realizar estudos para elucidação do processo completo de patogênese da AME, uma vez que esse esclarecimento pode ajudar a explicar o não funcionamento do medicamento em todas as crianças.

Apesar dos resultados modestos do medicamento, do seu registro recente e do seu alto custo, o mesmo já foi solicitado pela via judicial em 2018, tendo o Ministério da Saúde desembolsado até o momento o valor de R\$ 20.083.845,83 na compra de 80 frascos do medicamento, equivalente ao tratamento de 13 a 26 pacientes por um ano (BRASIL, 2018a). Cabe ainda destacar que não se pode afirmar que essas aquisições, via judicialização, foram feitas mediante comprovação genética do diagnóstico e que os pacientes contemplados pelas mesmas apresentam as características dos subtipos de AME com eficácia comprovada. Assim, em um contexto de incorporação do nusinersena, deve ser garantido o acesso ao exame genético pelo SUS, principalmente por só existir evidência científica para o uso desse medicamento em pacientes com AME 5q tipo Ib e Ic.

Em horizonte temporal de 2 anos, a avaliação econômica de custo-efetividade projeta um custo médio de tratamento cuidado convencional no SUS de R\$ 1.165.136,69, enquanto o custo do tratamento com nusinersena é de R\$ 1.993.823,03. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 283.222,27 por mês de vida ganho, desde que o preço de aquisição por frasco não ultrapasse R\$ 54.112,00.

A relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, principalmente em função das evidências de modestos resultados clínicos do medicamento, para um preço praticado no mercado



brasileiro por frasco de R\$ 233 mil, onde a relação de custo-efetividade com nusinersena aumentaria cerca de 3,5 vezes para R\$ 6.721.722,78. A efetividade, medida em meses de vida ganhos, foi de 5,58 meses no cuidado convencional e de 6,67 meses com o uso de nusinersena.

No que se refere ao impacto orçamentário, estima-se um gasto do SUS em virtude da incorporação de nusinersena para AME tipo I, variando de R\$ 380 milhões a mais de R\$ 2,85 bilhões para os cinco primeiros anos, após a incorporação. A amplitude de variação está relacionada à capacidade do SUS de monitorar adequadamente efetividade clínica dos pacientes e de negociar um valor de aquisição mais adequado à demanda do país, comparada com outras nações, na qual a empresa já realizou contratos, com as necessárias reduções de preços. Assim, é interessante refletir se não se trata de um investimento muito elevado para um medicamento com resultados modestos, que conforme destacado não representa a cura da doença, podendo-se estar pagando muito, por pouco benefício para os pacientes, conforme destaca editorial do JAMA (PRASAD, 2018).

Por fim, considerando o cenário de incorporação de um medicamento com resultados marginais e com alto grau de incertezas, custos exorbitantes, e a perspectiva de novos tratamentos, como a terapia gênica, já com resultados mais promissores que a atual droga, faz-se estritamente necessário o uso de métodos mais precisos e uniformes de avaliação do desempenho do nusinersena, de forma a se confirmar os resultados dos ensaios clínicos (BURGART *et al.*, 2018; PRASADA, 2018; REED & ZANOTELI, 2018).

Além disso, para evitar a alocação inadequada de altos valores financeiros do SUS no tratamento de subgrupos de pacientes para os quais as evidências de benefício não foram demonstradas, faz-se necessária a elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas que estabeleça critérios de elegibilidade bem definidos e critérios para a descontinuação do tratamento.

Para garantir o cumprimento do Protocolo e possibilitar a avaliação do desempenho do medicamento, sugere-se adotar um programa de monitorização do uso conforme realizado pelo *National Health System* inglês e da proposta feita no Canadá como condição para o fornecimento do medicamento pelo sistema de saúde (CADTH, 2017; NHS, 2018).

Conforme descrito nas Diretrizes Metodológicas: Avaliação de Desempenho das Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, a avaliação do desempenho, ou seja, dos resultados da tecnologia no mundo real, pode ser utilizada para reavaliar a eventual decisão de incorporação de nusinersena e renegociar preços a fim de garantir a saúde financeira do SUS (BRASIL, 2017).



## **10. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 69ª reunião ordinária, no dia 02 de agosto de 2018, recomendou a não incorporação no SUS de nusinersena para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I. Considerou-se que as evidências clínicas apresentadas são frágeis e os resultados obtidos com o tratamento, observados no ensaio clínico pivotal, não demonstram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com a doença. A análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil e a análise de impacto orçamentário, que prevê gastos na ordem de R\$ 1 bilhão, evidencia que a incorporação do medicamento pode comprometer a sustentabilidade do SUS.



## 11. REFERÊNCIAS

ABIDIN RR. Parenting Stress Index. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1995.

ARNOLD WD, KASSAR D, KISSEL JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157–67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.

BACH JR, VEGA J, MARJORS J, FRIEDMAN A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Neuromuscular Disease*. 2003, 82(2), 137–142.

BISHOP KM, MONTES J, FINKEL RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam. 2. Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*. 2017 (Epub ahead of print).

BURGART A.M., MAGNUS D., TABOR H.K. *et al.* Ethical Challenges Confronted When Providing Nusinersen Treatment for Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Pediatrics*. 2018;172(2):188-192. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4409.

BURGHES AHM. When Is a Deletion Not a Deletion? When It Is Converted. *American Journal of Human Genetics*. 1997; 61(1):9–15. <https://doi.org/10.1086/513913> PMID: 9245977

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Planejamento e Gestão. Painel de preços. Acesso em: 20 de Abril de 2018a. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acesso em: 09 de maio de 2018b. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (CADTH). Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.). Dezembro, 2017. Disponível em: [https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525\\_Spinraza\\_complete\\_Dec\\_22\\_17.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf).

CASTRO *et al.* Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study. *Abstracts of the 2018 American Academy of Neurology Annual Meeting*. Clinical Trials Plenary Session n° 003. Los Angeles, April 21-27, 2018.

CHEN TH, CHANG JG, YANG YH *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of hydroxyurea in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2010;75(24):2190–7.

CHIRIBOGA *et al.* Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMNRx) in children with spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2016. Mar 8; 86(10): 890–897.



CRAWFORD T.O, PARDO CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiology of Disease*. 1996;3(2):97–110.

CRAWFORD, T.O. *et al.* Evaluation of SMN protein, transcript, and copy number in the biomarkers for spinal muscular atrophy (BforSMA) clinical study. *PLoS ONE* 7, e33572 (2012).

DUBOWITZ V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *European Journal of Paediatric Neurology*. 1999;3(2):49–51.

FARRAR, M.A, TEOH H.L, CAREY, K.A, *et al.* Nusinersen for SMA: expanded access programme. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2018;0:1–6. Doi:10.1136/jnnp-2017-317412.

FINKEL R.S.; MERCURI E.; DARRAS B.T., *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1723-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1702752.

FINKEL *et al.* Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016. Dec 17;388(10063):3017-3026.

FLECK, M. P. A. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100): características e perspectivas. *Ciência e Saúde Coletiva*, v.5, n.1, p. 33-38, 2000.

FLECK MPA, LOUZADA S, XAVIER M, CHACHAMOVICH E, VIEIRA G, SANTOS L, PINZON V. Aplicação da versão em português do instrumento de avaliação da qualidade de vida “WHOQOLbref”. *Revista de Saúde Pública*, v. 34, n. 2, p.178-83, 2000

FUJAK, A *et al.* Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: Descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskeletal Disorders*, v.14, p. 14, p. 0-4, 2013.

GARCIA MM, BARBOSA WB, BARBOSA MM *et al.* Levantamento dos valores de aquisição de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Brasil. Report number: 01/2018, January 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.11678.02885

GERRITY, M.S; PRASADA V; OBLEY, D.J. Concerns About the Approval of Nusinersen Sodium by the US Food and Drug Administration. *JAMA Internal Medicine*, April, 2018. Doi:10.1001/jamainternmed.2018.0869.

GLANZMAN AM, MAZZONE E, MAIN M, PELLICIONI M, WOOD J, SWOBODA KJ, MESSINA S, BERTINI E, MERCURI E, FINKEL RS. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscular Disorders*. 2010 Mar;20(3):155-61. doi: 10.1016/j.nmd.2009.11.014. Epub 2010 Jan 13.





GROEN E.J.N, TALBOT K., GILLINGWATER T.H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *NATURE REVIEWS, NEUROLOGY*. V. 14, p. 214-224, 2018. Doi:10.1038/nrneurol.2018.4.

HAN KJ *et al.* Ubiquitin-specific protease 9x deubiquitinates and stabilizes the spinal muscular atrophy protein-survival motor neuron. *The Journal of Biological Chemistry*. 287, 43741–43752 (2012).

HARADA Y, SUTOMO R, SADEWA AH *et al.* Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *Journal of Neurology*. (2002) 249 : 1211–1219.

HIGGINS J. P. T.; GREEN S. (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. *The Cochrane Collaboration*, 2011. Disponível em: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org). Acessado em: 11 de Janeiro de 2017.

HOSSEINIBARKOOIE, S. *et al.* The power of human protective modifiers: PLS3 and CORO1C unravel impaired endocytosis in spinal muscular atrophy and rescue SMA phenotype. *American Journal of Human Genetics*. 647–665 (2016).

HWU, W *et al.* Outcomes after 1-year in presymptomatic infants with genetically diagnosed spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen: interim results from the NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(Supplement 2):S212.

IANNACCONE ST, BROWNE RH, SAMAHA FJ, BUNCHER CR. Prospective study of spinal muscular atrophy before age 6 years. DCN/SMA Group. *Pediatric Neurology*. 1993;9(3): 187–93.

IGNATIUS, J. The natural history of severe spinal muscular atrophy - Further evidence for clinical subtypes. *Neuromuscular Disorders*, 4(5-6), 527-528, 1994.

KARIYAWASAM, D *et al.* New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.003>.

KIM J.K & MONANI U.R. Augmenting the SMN Protein to Treat Infantile Spinal Muscular Atrophy. *Neuron*, 97. March, 2018.

LEFEBVRE, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 80, 155–165 (1995).

LUNN MR, WANG CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008; 371(9630): 2120-33.

MENDELL J., AL-ZAIDY S., SHELL R. *et al.* AVXS-101 phase 1 gene therapy clinical trial in SMA Type 1: end-of-Study event free survival and achievement of developmental milestones. *Neuromuscular Disorders*. 2017, 27(2), p. S208.

MERCURI E., DARRAS B.T., CHIRIBOGA C.A., *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2018;378:625-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1710504.



MERCURI, E *et al.* Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. *The Lancet Neurology*, v. 11, n. 5, p. 443-452, 2012.

MERCURI E, BERTINI E, MESSINA S *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of phenylbutyrate in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 2007;68(1):51–5.

MESSINA S., PANE M., SANSONE V., *et al.* Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. *Neuromuscular Disorders*. 2017 Dec;27(12):1084-1086. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.006

MILLER RG, MOORE DH, DRONSKY V *et al.* A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001;191(1-2):127–31.

MUNSAT TL, DAVIES KE. International SMA consortium meeting (26-28 June 1992, Bonn, Germany). *Neuromuscular Disorders*. 1992;2:423–428.

NATIONAL HEALTH SYSTEM (NHS) ENGLAND. Clinical Commissioning Policy Statement: Nusinersen for genetically confirmed Spinal Muscular Atrophy (SMA) type 1 for eligible patients under the Expanded Access Programme (EAP). 9 Março 2018. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/publication/clinical-commissioning-policy-statement-nusinersen-for-genetically-confirmed-spinal-muscular-atrophy-sma-type-1-for-eligible-patients-under-the-expanded-access-programme-eap/>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281> Acesso em 26 de março de 2018.

OGINO S, LEONARD DG, RENNERT H *et al.* Genetic risk assessment in carrier testing for spinal MUSCULAR atrophy. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;110:301–307.

OPREA, G. E. *et al.* Plastin 3 is a protective modifier of autosomal recessive spinal muscular atrophy. *Science* 320, 524–527 (2008).

OSKOUI M, KAUFMANN P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics*. 2008;5:499-506.

OSKOUI, M *et al.* The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, v.69, n.20, p. 1931-1936, 2007.

PECHMANN A, LANGERA T, SCHORLINGA D. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018. DOI 10.3233/JND-180315

PEREIRA LM *et al.* Validação da escala Índice de Estresse Parental para o português do Brasil. *Acta Paulista de Enfermagem*. São Paulo , v. 29, n. 6, p. 671-677, Dez. 2016 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-21002016000600671&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002016000600671&lng=en&nrm=iso)>. access on 24 May 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201600094>.



PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Positive recommendations –March 2018. PBAC Meeting. P.16. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2018-03/positive-recommendations-03-2018.pdf>

PRASAD V. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Are We Paying Too Much for Too Little? *JAMA Pediatrics*. 2018;172(2):123-125. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.4360

PRIOR TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Current Opinion in Pediatrics*. 2010;22:696–702.

REED U.C , ZANOTELI E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018;76(4):265-272. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-282x20180011>.

RIESSLAND, M. *et al.* Neurocalcin delta suppression protects against spinal muscular atrophy in humans and across species by restoring impaired endocytosis. *American Journal of Human Genetics*. 100, 297–315 (2017).

RUSSMAN BS, IANNACONE ST, SAMAHA FJ. A phase 1 trial of riluzole in spinal muscular atrophy. *Archives of Neurology*. 2003;60(11):1601–3. [PUBMED: 14623733].

RUSSMAN BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *Journal of Child Neurology*. 2007;22:946-51.

SCOTO M. *et al.* The use of nusinersen in the “real world”: the UK and Ireland experience with the expanded access program (EAP). MND03. Abstracts of the 11th UK Neuromuscular Translational Research Conference / Neuromuscular Disorder 28S1 (2018) S5–S42.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicines advice: Nusinersen (spinraza). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3407/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>/ Acesso em 08 de maio de 2018.

SHANMUGARAJAN S, SWOBODA KJ, IANNACONE ST, RIES WL, MARIA BL, REDDY SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *Journal of Child Neurology*. 2007;22:967-73.

SHORROCK, H.K. *et al.* Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs*. 2018. 78:293–305. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0868-8>.

SPINRAZA: nusinersena. Milton Castro. São Paulo: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda., 2018. Bula de remédio.

SWOBODA KJ, SCOTT CB, CRAWFORD TO *et al.* SMA 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.

THE LEWIN GROUP COST OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS, MUSCULAR DYSTROPHY, AND SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN THE UNITED STATES. p. 1-54, 2012.

THOMAS, N.H; DUBOWITZ, V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscular disorders: NMD*, v. 4, n. 5-6, p. 810-817, 1994.



TZENG AC, CHENG J, FRYCZYNSKI H *et al.* A study of thyrotropin-releasing hormone for the treatment of spinal muscular atrophy: a preliminary report. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2000;79(5):435–40.

VERHAART *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2017 Jul 4;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.

WADMAN, R.I, STAM M, GIJZEN M *et al.* Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2017;88:365–367.

WADMAN, R. I. *et al.* A comparative study of SMN protein and mRNA in blood and fibroblasts in patients with spinal muscular atrophy and healthy controls. *PLoS ONE* 11. 2016.

WANG CH, FINKEL RS, BERTINI ES *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*. 2007;22: 1027–49.

WELLS *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: >[http://www.ohri.ca/programs/clinical/clinical\\_epidemiology/Oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical/clinical_epidemiology/Oxford.asp)<. Acesso em: 24 de agosto de 2017.

WONG BL, HYNAN LS, IANNACONE ST, AmSMART Group. A randomized, placebo-controlled trial of creatine in children with spinal muscular atrophy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2007;8(3):101–10.

ZAWORSKI, P; VON HERRMANN, KM; TAYLOR, S *et al.* SMN protein can be reliably measured in whole blood with an electrochemiluminescence (ECL) immunoassay: implications for clinical trials. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150640.

ZERRES, K *et al.* A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *Journal of the Neurological Sciences*, v. 146, n. 1, p. 67-72, 1997.



## APÊNDICE










### APÊNDICE 1: INSTRUMENTOS UTILIZADOS PARA AVALIAR PACIENTES COM AME.

**Quadro 14:** Escalas Motoras usadas na avaliação de pacientes com AME.

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



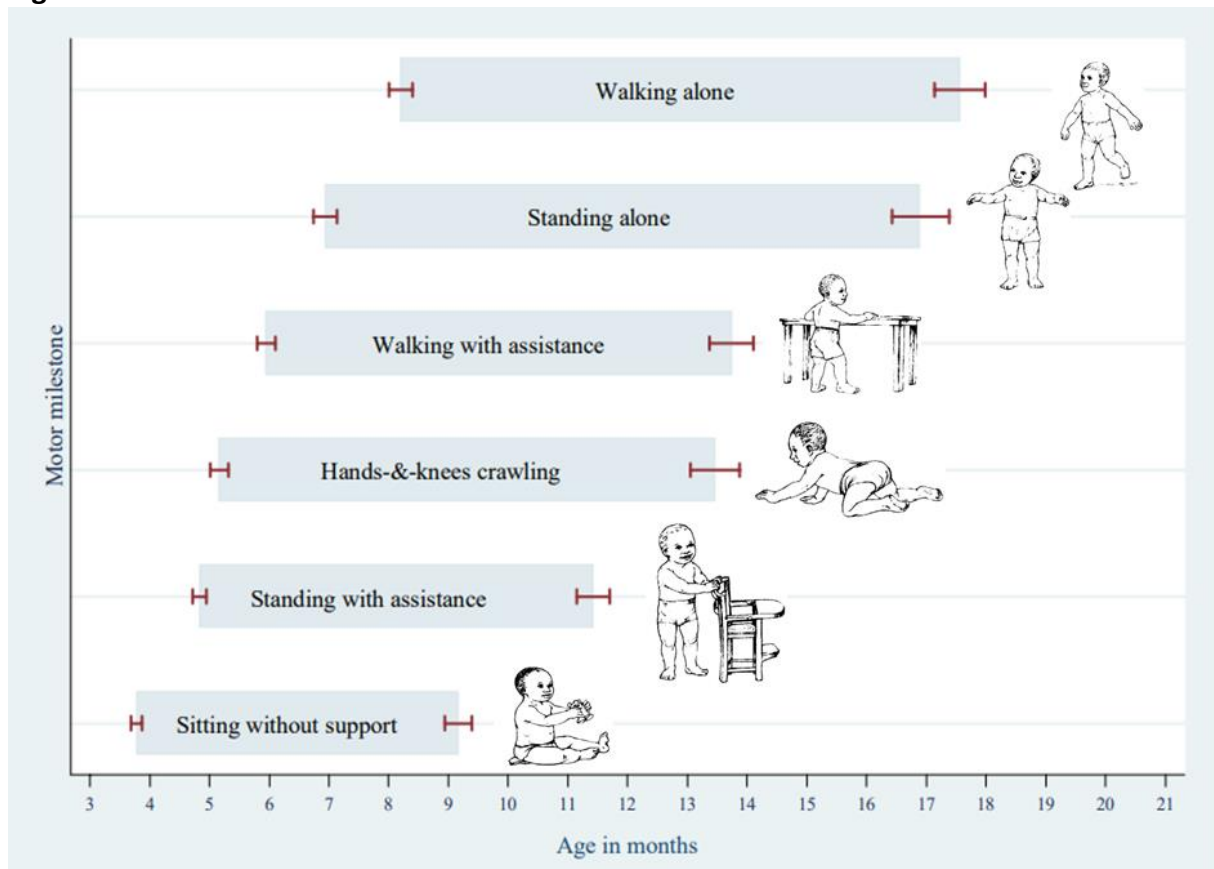
**Figura 7: Escala MOTOR MILESTONE HINE-2**

Milestone					
<b>Head control</b>	Unable to maintain head upright (normal up to 3 months)	Wobbles (normal up to 4 months)	Maintained upright all the time (normal from 5 months)		
<b>Sitting</b>	Cannot sit	Sits with support at hips (normal at 4 months) 	Props self up (normal at 6 months) 	Stable sitting (normal at 7-8 months) 	Pivots (rotates) (normal at 9 months) 
<b>Voluntary grasp</b> (note L or R side)	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb, but immature grasp	Pincer grasp	
<b>Ability to kick</b> (supine)	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertical) (normal at 3 months) 	Touches leg (normal at 4-5 months) 	Touches toes (normal at 5-6 months) 
<b>Rolling</b>	No rolling	Rolls to side (normal at 4 months)	Prone to supine (normal at 6 months)	Supine to prone (normal at 6 months)	
<b>Crawling or bottom shuffling</b>	Does not lift head	On elbow (normal at 3 months) 	On outstretched hand (normal at 4 months) 	Crawling flat on abdomen (normal at 8 months) 	Crawling on hands and knees (normal at 10 months) 
<b>Standing</b>	Does not support weight	Supports weight (normal at 4 months)	Stands with support (normal at 7 months)	Stands unaided (normal at 12 months)	
<b>Walking</b>		Bouncing (normal at 4 months)	Cruising (walks holding on) (normal at 12 months)	Walking independently (normal at 15 months)	
<b>SCORE</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>

Fonte: [ww.togetherinsma-hcp.com/en\\_us/home/disease-education/motor-function-measures.html](http://ww.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/disease-education/motor-function-measures.html).

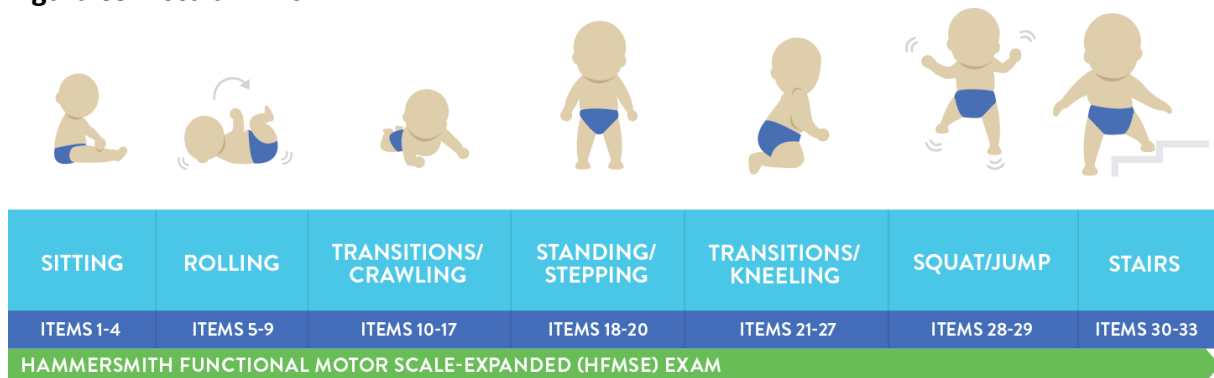


**Figura 8:** Escala MOTOR MILESTONE



Fonte: *Apud* WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatrica Supplement* 2006;450:86-95.

**Figura 09:** Escala HFMSE



Fonte: [www.togetherinsma-hcp.com/en\\_us/home/disease-education/motor-function-measures.html](http://www.togetherinsma-hcp.com/en_us/home/disease-education/motor-function-measures.html).



**Quadro 15:** Gastos estimados do SUS com tratamento convencional AME tipo I, nos primeiros 24 meses, Brasil, fonte: Datasus.

Tipo de gasto - 24 meses	Valor médio (R\$) Mês
Procedimentos cirúrgicos/hospitalares	13.166,61
Procedimentos clínicos/ambulatoriais	1.007,38
Procedimentos com finalidade diagnóstica	109,36
Medicamentos	1.001,77
Órteses, próteses e materiais especiais	595,56