

Nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio)

Brasília – DF
2020

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES/UFMG)

Augusto Afonso Guerra Junior

Carolina Zampirolli Dias

Francisco de Assis Acurcio

Isabella de Figueiredo Zuppo

Juliana Alvares Teodoro

Ludmila Peres Gargano

Natalia Dias Brandão

Pâmela Santos Azevedo

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Revisão

Wallace Breno Barbosa -- CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Coordenação

Gustavo Luís Meffe Andreoli – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - 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.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro - Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.....	17
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).	18

QUADRO

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhas 5q (AME 5q).	11
Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.	13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	15
Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.	16
Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.	17
Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.	19
Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.	20
Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.....	25
Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.	26
Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.....	26
Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.....	27
Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.....	30
Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.....	31
Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.	40
Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.	48
Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.....	53
Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.	53
Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.....	54
Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.....	55

Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.	55
Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.	57
Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.....	60

FIGURA

Figura 1. Progressão na pontuação HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).	29
Figura 3. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.....	42
Figura 4. Curvas de sobrevida nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	43
Figura 5. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.....	44
Figura 6. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.	44
Figura 7. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.	47
Figura 8. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.	50
Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.	50
Figura 10. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.....	51
Figura 11. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.	51
Figura 12. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.....	52
Figura 13. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.	52

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO.....	10
4.1.	Aspectos clínicos.....	10
4.1.1.	AME 5q de início tardio.....	11
4.2.	Escala motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio	12
4.3.	Aspectos epidemiológicos	14
4.4.	Tratamento recomendado.....	15
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	15
5.1.	Preço proposto para incorporação	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	17
6.1.	Evidências apresentadas pelo demandante	17
6.2.	Avaliação crítica da demanda	18
6.2.1.	Evidência clínica	20
6.2.2.	Descrição dos estudos incluídos	20
6.2.3.	Resultados dos desfechos avaliados	26
6.2.3.1.	Desfechos relacionados à função motora	26
6.2.3.2.	Desfechos de Segurança (eventos adversos graves)	33
6.2.3.3.	Outros desfechos avaliados	35
6.2.4.	Qualidade metodológica dos estudos incluídos	36
6.2.5.	Evidência complementar.....	36
6.2.6.	Conclusão das evidências.....	38
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	40
7.1.	Avaliação econômica	40
7.1.1.	Dados de Sobrevida.....	42
7.1.2.	Probabilidades de transição.....	43
7.1.3.	Critérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas.....	45
7.1.4.	Estimativa de recursos e custos	46

7.1.5. Resultado da avaliação econômica	48
7.1.6. Análise de sensibilidade	48
7.1.7. Considerações finais sobre a Avaliação Econômica	49
7.2. Impacto orçamentário	49
7.2.1. Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante	49
7.2.2. Análise crítica do modelo de impacto orçamentário	52
7.2.3. Conclusão da análise de impacto orçamentário	55
8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	56
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	57
10. IMPLEMENTAÇÃO	60
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	60
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	63
13. REFERÊNCIAS	64
APÊNDICES	71
Apêndice A - Nova estratégia de busca	71
Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.....	72
Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	73
Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado	74
ANEXOS	75
Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante	75
Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante	76

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise crítica das evidências científicas apresentadas, em 25/09/2020, pelo demandante Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do nusinersena (Spinraza®), para tratamento de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III (início tardio), visando a avaliar sua ampliação de uso no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Nusinersena

Indicação: Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos II e III

Demandante: Biogen

Introdução: A AME 5q é uma doença neuromuscular hereditária, caracterizada pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, que resulta em fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O diagnóstico é confirmado por meio de testes genéticos e moleculares. Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio. A forma mais comum da doença é a AME 5q tipo I, caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade. A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I. A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade, a capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses e os pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente. Embora a expectativa de vida seja reduzida nestes pacientes, a maioria chega à idade adulta. Os pacientes com AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta, geralmente conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida da população geral, mas com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas. Atualmente, não há tratamento medicamentoso incorporado ao SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena foi incorporado apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Evidências científicas: Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram incluídos, entre eles um ECR, um ensaio clínico fase 1b/2a e nove estudos observacionais. Além disso, foi incluída uma análise integrada de ensaios clínicos, avaliando a segurança do nusinersena, como evidência complementar. As evidências são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento (entre 10 e 24 meses), a idade dos pacientes na linha de base difere entre os estudos e apenas três apresentaram grupo comparador. Não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevivência dos pacientes. O principal desfecho avaliado nos estudos foi a função motora medida por diferentes escalas e ferramentas. Na escala *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMSSE), estudos com pacientes com idade média acima de 30 anos, com o tipo III, apresentaram melhores resultados (aumento médio da pontuação com relação à linha de base) do que os do tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens apresentaram melhores resultados para o tipo II. Nas escalas *Upper Limb Module* (ULM)/*Revised Upper Limb Module* (RULM) apenas três estudos apresentaram maior mudança de escore. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020), os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore. A maior parte dos estudos relatou melhora no Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) em pacientes com o tipo III, enquanto Yeo et al. (2020) relatou estabilização. Com relação aos desfechos de segurança, os eventos adversos mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento - dor lombar, vômitos e cefaleia.

Avaliação econômica: O modelo de custo-efetividade apresentado pelo demandante estima uma Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 396.086,00 por QALY ganho, levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em consideração a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739,00 por QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume diversas premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. O estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria,

crianças mais jovens, não compreendendo todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente aqueles com AME 5q tipo IIIb. Diante das incertezas, o demandante apresentou uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros que considerou incertos na análise, chegando a um intervalo de confiança de 95% da RCEI de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, não citou no relatório quais foram eles.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais, e variou de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões, a depender da taxa de difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis. Na análise exploratória, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo variou de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento.

Experiências Internacionais: O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o reembolso do nusinersena, com redução substancial no preço do medicamento, para pacientes com AME 5q pré-sintomático, com início precoce e início tardio para pacientes com até 12 anos de idade e sem a capacidade de deambular. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, recomenda o nusinersena para AME tipos I, II ou III sob contrato de acesso gerenciado. O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, autorizou a prescrição do medicamento para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia/efetividade do nusinersena para essa população são geradas. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo I, II e III com menos de 18 anos.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas seis tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos II e III (amifampridina, apitegomabe, reldesemtiv, Risdiplam® e onasemnogeno abeparvoeque). Ademais, foram encontrados cinco pedidos de patentes relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual.

Considerações finais: As evidências recuperadas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio foram um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo apenas o ECR e dois estudos observacionais controlados. A maior parte dos desfechos avaliados foram escalas de função motora, sendo possível observar em alguns estudos a relação entre a idade do paciente e o benefício obtido com nusinersena. O modelo de custo-efetividade e a análise de impacto orçamentário propostos pelo demandante apresentam diversas limitações. As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições, sejam acordos de preço, avaliação do desempenho ou restrição de idade no início do tratamento. Dessa forma, à luz das evidências, considerando o elevado custo do medicamento e seu uso por toda a vida, são imprescindíveis estudos que apresentem dados mais robustos, demonstrando benefícios mais claros e informações mais detalhadas sobre a segurança a longo prazo para subsidiar a tomada de decisão sobre o nusinersena.

Recomendação preliminar: Pelo exposto, os membros do plenário da Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, deliberaram por maioria simples dos presentes, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso no SUS, do medicamento nusinersena para AME tipos II e III. Foi discutido sobre a possível influência de outras intervenções (por exemplo, cuidados fisioterapêuticos e OPME) no desfecho dos pacientes, comparado ao que seria oferecido pelo medicamento nusinersena e a importância da administração precoce para a obtenção dos desfechos esperados. Alguns membros do plenário apontaram também que o benefício dessa tecnologia isolada, apesar de existente, não é capaz de modificar o curso da doença e, do ponto de vista do custo-benefício, não justifica o montante de recursos necessários para sua implementação.

4. INTRODUÇÃO

4.1. Aspectos clínicos

As Atrofias Musculares Espinhais (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 e paralisia muscular progressiva.^{1,2} Essas atrofias são ocasionadas pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: *Survival Motor Neuron*). Os seres humanos possuem dois genes SMN quase idênticos no cromossomo 5q11-13 (AME 5q): o gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2), localizado na região centromérica do cromossomo.^{3,4} Os genes SMN1 e SMN2 diferem apenas em cinco pares de bases nitrogenadas, e a sequência de codificação difere por um único nucleotídeo no éxon 7. Essa diferença de um nucleotídeo no início do éxon 7 leva ao *splicing* alternativo da maioria dos transcritos de SMN2 e faz com que aproximadamente 90% dos transcritos de SMN2 não tenham o éxon 7.⁵⁻⁷

Como consequência, em contraste com SMN1, que produz predominantemente a proteína SMN de comprimento total, o gene SMN2 produz predominantemente uma isoforma encurtada e instável da proteína SMN que é rapidamente degradada.^{1,8,9} No entanto, eventos de *splicing* alternativo no gene SMN2, em aproximadamente 10% dos transcritos de SMN2, incluem o éxon 7 e, portanto, produzem a proteína SMN de comprimento total, fornecendo assim um *backup*, efetivamente, para a perda de SMN1 nos pacientes. Entretanto, este *backup* não compensa completamente a ausência da expressão do SMN1, porque produz apenas uma parte da proteína SMN.^{5,6}

O número de cópias do SMN2 varia entre os indivíduos. Todos os pacientes são portadores de pelo menos uma cópia deste gene, sendo a ausência completa de qualquer forma de SMN embrionariamente letal.¹⁰ A maior parte da variabilidade fenotípica em pacientes com AME 5q é explicada pela variação no número de cópias de SMN2.¹¹ No entanto, o número de cópias de SMN2 nem sempre se correlaciona diretamente com o fenótipo clínico observado. Outros fatores que afetam o fenótipo da doença, como gênero, outros genes, epigenética e mutações pontuais variantes também parecem estar relacionados com a gravidade da doença.^{11,12}

A maior parte dos casos de AME 5q (95-98%) ocorre pela deleção homocigótica do gene SMN1, que leva à perda da expressão da proteína SMN e, conseqüentemente, resulta em degeneração dos neurônios motores.^{3,13,14} Nos 5-2% de casos restantes, pode haver heterocigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, mutação de ponto em homocigose, em casos de consanguinidade.¹⁵

As características clínicas predominantes da AME 5q são fraqueza muscular, geralmente simétrica, e atrofia atribuídas à disfunção e perda do neurônio motor. O espectro de gravidade da AME 5q pode variar de fraqueza leve nos

membros proximais, observada na idade adulta, à fraqueza generalizada grave com insuficiência respiratória, no período neonatal. Os membros inferiores são mais envolvidos do que os superiores, e a fraqueza bulbar e respiratória geralmente ocorre em casos com fraqueza dos membros mais grave. O início e a progressão da fraqueza são distintos de muitos outros distúrbios do neurônio motor, em que geralmente há um período pré-sintomático (exceto nos casos mais graves como, por exemplo, AME 5q tipo 0), seguido por perda funcional rapidamente progressiva, e uma fase posterior relativamente estática, com progressão lenta.¹ Durante períodos de estresse, como infecção ou gravidez, alguns pacientes podem apresentar piora da fraqueza.¹⁶ A razão para esse padrão de progressão ainda não é compreendida, nem a história natural no estágio inicial da doença está bem definida.

Clinicamente, a AME 5q é classificada em diferentes subtipos, com base na gravidade, no número de cópias SMN2 (e teoricamente com o nível de proteína de SMN, fornecendo uma base molecular para a classificação) e na idade de início dos sintomas, sendo então dividida em início precoce e tardio (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação dos subtipos de Atrofias Musculares Espinhas 5q (AME 5q).

Categoria da AME	Subtipo de AME 5q	Número de cópias SMN2	Proporção	Idade de Início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Função motora mais alta alcançada
Início precoce	AME Tipo I	2 - 3 cópias	60%	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
Início tardio	AME Tipo II	3 cópias	27%	6-18 meses	25 a 35 anos	Senta independentemente
	AME Tipo III	3 - 4 cópias	12%	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
	AME Tipo IV	4 ou mais cópias	-	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

A AME 5q tipo I é caracterizada pelo início precoce da doença, antes dos seis meses de idade (AME 5q de início precoce). Os pacientes, em geral, apresentam fraqueza nos membros, dificuldade respiratória, choro e tosse fracos, má alimentação e normalmente morrem nos primeiros dois anos de vida.^{4,17} A AME 5q tipo I é a mais grave e também a mais comum, correspondendo a 60% dos casos de AME 5q.^{18,19} A AME 5q de início tardio, classificada como tipos II a IV, apresenta, de uma forma geral, melhor prognóstico quando comparada à AME 5q tipo I.

4.1.1. AME 5q de início tardio

A AME 5q tipo II é caracterizada por ser sintomática, em geral, entre 6 e 18 meses de idade e estima-se representar 27% dos casos de AME 5q.¹⁹ A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Esses pacientes normalmente não ficam de pé ou andam independentemente,

mas alguns pacientes conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes.²⁰ Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo II, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo II.²¹ A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo II, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte.^{20,21}

Estima-se que 12% dos pacientes têm AME 5q tipo III, com início do aparecimento dos sintomas entre as idades de 18 meses e a idade adulta.¹⁹ Esses pacientes conseguem ficar em pé ou andar sem apoio, embora muitos percam essas habilidades posteriormente, com a progressão da doença. Têm expectativa de vida semelhante à da população em geral, embora com considerável fraqueza neuromuscular e heterogeneidade de sintomas e manifestações clínicas.^{18,20} Ademais, os pacientes com AME 5q tipo III podem ser classificados como tipo IIIa, com início dos sintomas entre as idades de 18 meses e três anos, e tipo IIIb, com início entre três e 30 anos de idade. Os pacientes geralmente apresentam quedas, dificuldade para subir escadas e outras características de fraqueza proximal.^{18,20} As características anormais da marcha são comuns para compensar a fraqueza, e muitos pacientes são capazes de continuar a deambulação, apesar da fraqueza grave. A deformidade no pé pode ser observada em pacientes que alcançam a capacidade de deambular.²²

A AME 5q tipo IV, que representa menos de 5% dos casos de AME 5q, é a forma mais branda, com início na idade adulta, expectativa de vida normal e deficiência modesta, em comparação com outros tipos de AME 5q.¹⁸ Esses pacientes normalmente deambulam e apresentam características clínicas semelhantes a AME 5q tipo IIIb se distinguindo apenas no início tardio durante a idade adulta.^{23,24}

4.2. Escalas motoras para avaliar pacientes com AME 5q de início tardio

A maior parte dos estudos de pacientes com AME 5q utilizam medidas de função motora, por meio de ferramentas validadas, como desfechos primários ou secundários. Para cada tipo de AME 5q há uma ou mais ferramentas específicas para avaliação do marco motor dos pacientes. Em geral, para AME 5q de início precoce, podem ser utilizadas as escalas: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP INTEND) e *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones* (HINE 2). Enquanto para AME 5q de início tardio podem ser utilizadas: *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMS-E), *Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMS), *Upper Limb Module* (ULM), *Revised Upper Limb Module* (RULM), *Motor Function Measure* (MFM), Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6M) e Teste de Caminhada de 10 Metros (TC10M). Ainda podem ser utilizadas para avaliação de pacientes com AME 5q as escalas *World Health Organization* (WHO) *Motor Milestones*, *Medical Research Council* (MRC) *Muscle Scale*, *SMA Functional Rating Scale* (SMAFRS), *Fatigue Severity Scale* (FSS) e *Pediatric Quality of Life Inventory™* (PedsQL), para avaliação da qualidade de vida auto relatada.²⁵

As características de cada ferramenta estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2. Ferramentas para avaliação da função motora de pacientes com Atrofia Muscular Espinhal 5q de acordo com o subtipo.

Ferramenta	Subtipo de AME 5q	Idade recomendada dos pacientes para uso da ferramenta	Características
CHOP INTEND ^{26,27}	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Desenvolvida para pacientes com AME 5q tipo I. É bem tolerada pelos pacientes e pode ser realizada com pacientes em ventilação mecânica não invasiva ou invasiva. É composta por 16 itens, cada um classificado de 0 a 4, dando uma pontuação total máxima de 64 pontos.
HINE 2 ²⁸	AME 5q tipo I	2 - 24 meses	Avalia um conjunto de 8 marcos motores para determinar o desenvolvimento dos pacientes. Possui uma escala ordinal de 3 a 5 pontos para cada marco.
WHO Motor Milestones ²⁹	AME 5q tipos I, II e III	A partir de 4 meses	Avalia um conjunto de seis marcos considerados universais e fundamentais para adquirir a capacidade de andar independentemente. Os marcos são: sentar-se sem apoio, ficar em pé com ajuda, engatinhar com as mãos e joelhos, caminhar com ajuda, ficar sozinho e caminhar sozinho.
HFMS ³⁰	AME 5q tipos II e III	A partir de 2 anos	Projetada para medir a função motora em pacientes com mobilidade limitada. Baseia-se no HFMS adicionando 13 itens da <i>Gross Motor Function Measure</i> (GMFM). É composto por 33 atividades que podem ser pontuadas de três modos: 0 (para incapaz de realizar), 1 (para realizar com modificação/adaptação) e 2 (para realizar sem modificação). As pontuações dos itens são somadas, podendo chegar a 66 pontos. Quanto maior a pontuação total, maior o funcionamento motor do paciente.
HFMS ³¹	AME 5q tipo II	A partir de 30 meses	A escala consiste em 20 itens, cada um pontuado em um sistema de pontuação de 3 pontos. Cada atividade pontua 2 (para sem ajuda), 1 (para assistência) e 0 (para incapacidade). A pontuação total pode variar de 0, se todas as atividades forem reprovadas, a 40, se todas as atividades forem realizadas. Todos os itens devem ser testados sem órteses. O tempo necessário para a avaliação depende da idade, compreensão e cooperação dos pacientes. Em um paciente totalmente cooperativo, a escala pode ser completada em no máximo 10-15 minutos.
ULM ³²	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	Projetada para avaliar a função dos membros superiores em pacientes com AME não ambulatoriais, principalmente em crianças pequenas. O ULM se destina a capturar o desempenho das atividades de vida diária não tipicamente incluídas nas medidas de função motora grossa. A escala consiste em nove itens e pode ser completada em 10 minutos.
RULM ³³	AME 5q tipos II e III	A partir de 30 meses	O RULM é uma atualização do ULM. Alguns itens do RULM foram incorporados a partir de outras escalas de membros superiores, particularmente a escala <i>Performance of Upper Limb</i> para distrofia muscular de Duchenne. O RULM é bem tolerado, mesmo em crianças pequenas, com duração de 5 a 20 minutos. Consiste em 19 itens que refletem diferentes domínios funcionais que são classificados em uma escala de 3 pontos. Com exceção de uma atividade com uma pontuação binária, as pontuações possíveis são: 0 (incapaz), 1 (capaz, com modificação) e 2 (capaz, sem dificuldade), dando uma pontuação total máxima de 38.
MFMS ³⁴	AME 5q tipos I, II e III	6 - 60 anos	Projetada para a maioria das doenças neuromusculares, é aplicável em pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais.

TC6M ^{35,36}	AME 5q tipo III	Não especificado	Projetada para avaliar objetivamente a capacidade de exercício e é representativa da capacidade de uma pessoa porque a intensidade do teste é auto selecionada. O estudo de validação da escala foi feito com pacientes do tipo III.
TC10M ³⁷	AME 5q de início tardio	Não especificado	Ferramenta para avaliar os atributos cinemáticos espaciais e temporais da marcha. O teste consiste na avaliação do tempo que o paciente leva para percorrer 10 metros em uma determinada velocidade.
MRC <i>Muscle Scale</i> ³⁸	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Trata-se de uma escala muscular que gradua a potência muscular em uma escala de 0 a 5 em relação ao máximo esperado para determinado músculo. Em uma comparação recente com uma escala analógica, a escala MRC é mais confiável e precisa para avaliação clínica em músculos fracos (notas 0-3), enquanto uma escala analógica é mais confiável e precisa para a avaliação de músculos mais fortes (notas 4 e 5).
SMAFRS ³⁹	AME 5q tipo III	Não especificado	É uma escala funcional de classificação ordinal facilmente administrada baseada em 10 aspectos das atividades da vida diária. Cada subconjunto é pontuado de 0 (totalmente dependente) a 5 (totalmente independente) pelo paciente ou cuidador, com uma pontuação máxima de 50 pontos.
FSS ⁴⁰	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Não especificado	Escala desenvolvida para avaliar o impacto da fadiga nas atividades diárias. Trata-se de uma escala baseada em nove itens e em uma escala analógica visual para avaliar a fadiga geral.
PedsQL ²⁵	Utilizada em estudos com pacientes com AME 5q de início tardio	Varia de acordo com o tipo de PedsQL	Instrumento que visa avaliar a qualidade de vida em crianças e adolescentes saudáveis e naqueles com condições de saúde agudas e crônicas. Consiste em escalas básicas, práticas e genéricas adequadas para populações específicas, como por exemplo a PedsQL™ 3.0 Neuromuscular Module que avalia dimensões específicas para crianças de 2 a 18 anos com doenças neuromusculares, como a AME.

CHOP INTEND = *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*; HINE 2 = *Hammersmith Infant Neuromuscular Examination Section 2: Motor Milestones*; WHO = *World Health Organization*; HFMS = *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded*; HFMS = *Hammersmith Functional Motor Scale*; ULM = *Upper Limb Module*; RULM = *Revised Upper Limb Module*; MFM = *Motor Function Measure*; TC6M = *Teste de Caminhada de 6 Minutos*; TC10M = *Teste de Caminhada de 10 metros*; MRC = *Medical Research Council*; SMAFRS = *SMA Functional Rating Scale*; FSS = *Fatigue Severity Scale*.

4.3. Aspectos epidemiológicos

Até o momento, não há estudos que avaliem a incidência e a prevalência da AME 5q no Brasil. Em geral, a incidência mundial da AME 5q é estimada em aproximadamente 1 em 10.000 nascidos vivos, o que a torna a causa mais comum de mortalidade genética infantil precoce.⁴¹ No entanto, a incidência de AME 5q varia entre os subtipos. De acordo com Ogino e colaboradores (2004), as taxas de incidência, de acordo com o subtipo de AME 5q, são de 5,83 por 100.000 nascidos vivos para AME 5q tipo I; 2,66 por 100.000 nascidos vivos para o tipo II e 1,20 por 100.000 nascidos vivos para o tipo III. Dessa forma, a AME 5q tipos I, II e III correspondem a 60%, 27% e 12% de todos os casos de AME 5q, respectivamente.⁴¹

A prevalência de todos os subtipos de AME 5q juntas, de acordo com a maior parte dos estudos, é cerca de 1–2 casos por 100.000 pessoas. Em relação à prevalência da AME 5q por subtipo, a AME 5q de início precoce varia de 0,04 a

0,28 casos por 100.000 pessoas, enquanto a prevalência de AME 5q de início tardio é estimada em cerca de 1,5 por 100.000 pessoas.⁴²⁻⁴⁵ De três estudos que investigaram a AME 5q tipo II e tipo III separadamente, dois encontraram uma prevalência maior da AME 5q tipo III em relação ao tipo II, possivelmente pela maior expectativa de vida dos pacientes do tipo III.^{42,46}

4.4. Tratamento recomendado

Atualmente, não há tratamento medicamentoso disponível no SUS específico para o tratamento da AME 5q tipos II e III. O nusinersena é fornecido no SUS apenas para os pacientes diagnosticados com AME 5q tipo I, que cumprem os critérios de elegibilidade do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença.⁴⁷ Entretanto, os cuidados de suporte, reabilitação e paliativos, realizados por meio de uma equipe multidisciplinar com experiência no cuidado de pacientes com AME 5q, auxiliam para a redução parcial da carga e alteram a história natural da doença. O objetivo dos tratamentos é minimizar os efeitos primários e secundários da fraqueza muscular, e incluem o controle de complicações pulmonares, suporte nutricional e gastrointestinal, cuidados ortopédicos, intervenções de reabilitação e cuidados de final de vida.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Nusinersena
Nome comercial	Spinraza®
Apresentação	Frasco-ampola com solução injetável - 12 mg/5 mL
Detentor do registro	Biogen
Fabricante	Biogen
Indicação aprovada na Anvisa	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q
Indicação proposta	Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q de início tardio (tipos II e III)
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. ⁴⁸

Patente: US9926559, válida até 09 de janeiro de 2034. No Brasil, atualmente existem três patentes em análise (BR11201704056-5, BR112018075667-9, BR112019000356-8).

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.⁴⁸

Cuidados e 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 presentes 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.⁴⁸

Eventos adversos: 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.⁴⁸

5.1. Preço proposto para incorporação

O preço proposto para a incorporação de nusinersena é de R\$ 159.000,00 por frasco-ampola, que representa um custo no 1º ano de tratamento de R\$ 954.000,00 por paciente e de R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes. Além disso, a exemplo do contrato para AME 5q tipo I, o demandante propôs um acordo em que frascos adicionais serão fornecidos, caso um quantitativo de aquisição seja atingido pelo Ministério da Saúde, podendo o preço médio chegar a R\$ 140.480,11 por frasco, representando uma redução máxima de 11,64%, neste cenário de demanda. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o mesmo preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola. (Quadros 4 e 5).

Quadro 4. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%)*	Preço praticado em compras públicas**
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável – 12 mg/5 mL	R\$ 159.000,00	R\$ 255.614,88	R\$ 159.000,00

* LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, ICMS 0% [Acesso em 23/09/2020]. [Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.]

** Banco de Preços em Saúde. Base SIASG. Acesso em outubro de 2020.

A posologia indicada pelo demandante segue a recomendação da bula aprovada pela ANVISA para o medicamento e consiste no mesmo esquema posológico para AME 5q Tipo I adotado no atual PCDT do SUS. A bula recomenda que as três primeiras doses de carga devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada 4 meses. Nos anos seguintes, o período de manutenção do tratamento prevê uma dose de manutenção a cada quatro meses, totalizando três doses ao ano. O Quadro 5 mostra o custo anual do tratamento, considerando o preço proposto para incorporação.

Quadro 5. Custo anual do tratamento com nusinersena.

	Custo do primeiro ano de tratamento	Custo nos anos subsequentes
Preço mínimo proposto para incorporação	R\$ 842.880,76	R\$ 421.440,33
Preço máximo proposto para incorporação	R\$ 954.000,00	R\$ 477.000,00

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante sobre a eficácia e segurança do nusinersena, para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu uma pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório no formato PICO.

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Controle não ativo ou ausência de comparador
Desfechos (Outcomes)	Quaisquer desfechos de segurança e eficácia
Tipo de estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

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

O demandante conduziu uma busca sistematizada com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em

Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo A). Além disso, foram complementadas por buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados por estas ferramentas de busca.

Após a revisão da literatura, o demandante identificou 12 publicações que atenderam os critérios de inclusão propostos:

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

Estudos que também incluíram pacientes com AME 5q tipo I, além de tipos II e III, foram considerados elegíveis pelo demandante, caso apresentassem resultados do desfecho primário estratificados por tipo da doença.

Os estudos incluídos pelo demandante incluíram quatro ensaios clínicos e oito estudos observacionais, conforme o fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo demandante (Anexo B). O demandante incluiu também, por meio de uma busca manual da literatura, quatro resumos de trabalhos apresentados em congressos, um estudo não publicado - incluído com a autorização do autor-, e dois estudos publicados após a realização da revisão sistemática.

6.2. Avaliação crítica da demanda

Por meio de avaliação crítica do relatório do demandante, a pergunta foi considerada parcialmente adequada, sendo complementada quanto aos desfechos de interesse (Tabela 2).

Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).

População	Pacientes com AME tipos II e III (início tardio)
Intervenção (tecnologia)	Nusinersena
Comparação	Tratamento convencional ou placebo
Desfechos (Outcomes)	<ul style="list-style-type: none">● Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora;● Segurança: incidência de eventos adversos.
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Pergunta: Nusinersena é eficaz, efetivo e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos II e III quando comparado ao tratamento convencional ou placebo?

Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a atualização da busca por artigos científicos para identificação de evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na pergunta PICO elaborada, nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed e Embase (Apêndice A), por meio das quais foram selecionados dez estudos, incluídos nessa análise crítica. Nove destas referências constam entre os estudos selecionados pelo demandante (Quadro 6). Foram considerados apenas os estudos completos publicados, dessa forma, os resumos de congressos não foram incluídos. O estudo utilizado pelo demandante com autorização do autor foi recuperado na busca manual, já indexado e em situação de “pre-print”, totalizando 11 estudos (Apêndice B). Além desses, a análise integrada de ensaios clínicos, publicada por Darras et al. (2019)⁵², foi incluída como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança do nusinersena nos estudos recuperados.

Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - motivos
Mercuri et al. (2018) ⁴⁹	Sim	
Darras et al. (2019) (CS2/CS12) ⁵⁰	Sim	
Montes et al. (2019) ⁵¹	Não	Análise <i>pos-hoc</i> dos dados publicados em Darras (2019 - CS2/CS12)
Darras et al. (2019) ⁵²	Sim	Análise integrada de ensaios clínicos de estudos já publicados. Foi incluído como evidência complementar, devido à escassez de resultados acerca da segurança nos estudos recuperados.
Audic et al. (2020) ⁵³	Não	Não estratifica resultado para o tipo II (a análise estratificada é feita por idade)
Veerapandiyar et al. (2019) ⁵⁴	Sim	
Szabó et al. (2020) ⁵⁵	Sim	
Hagenacker et al. (2020) ⁵⁶	Sim	
Walter et al. (2019) ⁵⁷	Sim	
Kizina et al. (2020) ⁵⁸	Não	Mesma amostra de pacientes do estudo de Hagenacker et al. (2020), com a finalidade de avaliar a correlação entre a escala FSS e HFMSE
Osmanovix et al. (2020) ⁵⁹	Sim	
Yeo et al. (2020) ⁶⁰	Sim	
Chiriboga et al. (2020) ⁶¹	Não	Resumo de congresso
Day et al. (2020) ⁶²	Não	Resumo de congresso
Johnson et al. (2020) ⁶³	Não	Resumo de congresso
Montes et al. (2020) ⁶⁴	Não	Resumo de congresso
Mendonça et al. (2020) ⁶⁵	Sim	
Wel et al. (2020) ⁶⁶	Não	Avalia pacientes com tipos III e IV sem estratificação dos resultados
Maggi et al. (2020) ⁶⁷	Sim	

6.2.1. Evidência clínica

Com base nos critérios de inclusão e exclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos 11 estudos, sendo dez deles selecionados pelo demandante (Apêndice B). Dos 11, dois eram ensaios clínicos - um de fase 1b/2a aberto e um fase 3 controlado com placebo- e nove estudos observacionais. O Quadro 7 apresenta os estudos incluídos e seus respectivos delineamentos.

Quadro 7. Estudos incluídos no relatório.

Autor		Tipo de estudo	Ano
1	Darras et al.	Ensaio clínico fase 1b/2a (<i>open-label</i> , multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12)	2019
2	Mercuri et al	Ensaio clínico randomizado, controlado com placebo	2018
3	Hagenacker et al	Estudo observacional prospectivo	2020
4	Maggi et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Mendonça et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
6	Moshe-Lilie et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
7	Osmanovic et al	Estudo observacional prospectivo	2020
8	Szabó et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
9	Veerapandiyan et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
10	Yeo et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

6.2.2. Descrição dos estudos incluídos

O estudo de **Darras e colaboradores (2019)**⁵⁰ apresenta os resultados de uma análise integrada do ensaio clínico fase 1b/2a (*open-label*, multicêntrico e com escalonamento de dose) (CS2) e de sua extensão (CS12) para pacientes com AME 5q, que utilizaram o nusinersena pela primeira vez no estudo CS2, e eram elegíveis para prosseguir para a fase de extensão. Foram incluídos no estudo 28 pacientes com AME 5q tipo II (n=11) e tipo III (n=17), destes, 24 prosseguiram para o estudo CS12. Os pacientes do tipo II apresentavam três cópias de SMN2, enquanto os do tipo III apresentaram duas cópias (n=1), três cópias (n=10) e quatro cópias (n= 6) de SMN2. Do total, 15 participantes (54%) eram do sexo masculino e a idade mediana no início dos sintomas foi de 17,7 (3-60) meses. Todos os pacientes do tipo II e quatro (24%) do tipo III não deambulavam. No início do estudo, a idade média dos pacientes era de 7,1 (2-15) anos. Foram **incluídos pacientes de 2 a 15 anos de idade**, com confirmação genética e sintomas relacionados à AME 5q. No CS2, os participantes receberam de duas a três doses de nusinersena, administrado por via intratecal durante 85 dias, após um período de triagem ≤ 28 dias, com um período de **acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a dose do dia 85**. Já no CS12, os participantes receberam quatro doses de 12 mg de nusinersena em intervalos de seis meses, nos dias 1, 169,

351 e 533. Um período de triagem ≤ 28 dias precedeu a primeira dose de nusinersena no dia 1, e um **período de acompanhamento pós-tratamento de aproximadamente seis meses após a quarta dose, no dia 533**. No estudo de Darras et al. (2019)⁵⁰, o **desfecho avaliado foi melhora clínica na escala motora**. A avaliação clínica da função motora incluiu as escalas **HFMSE, RULM e TC6M**. Para medir o grau de inervação do músculo, utilizaram-se as medidas eletrofisiológicas do potencial de ação muscular composto (CMAP) e a estimativa do número da unidade motora (MUNE). No estudo CS2, os desfechos de eficácia foram avaliados antes da primeira dose e nos dias 92, 169 e 253 (≤ 24 semanas após a última dose de nusinersena). Já na extensão CS12, os desfechos de HFMSE, ULM e TC6M foram avaliados na linha de base e dias 85, 169, 260, 351, 442, 533, 624 e 715 (≤ 26 semanas após a última dose de nusinersena).

O ensaio clínico randomizado fase 3, duplo-cego, controlado com placebo (CHERISH), conduzido por **Mercuri e colaboradores (2018)**⁴⁹, avaliou a eficácia e segurança do nusinersena para tratamento da AME 5q em pacientes com o início tardio da doença (AME 5q tipos II e III). Os critérios de inclusão foram documentação genética de AME 5q (deleção homozigótica, mutação ou heterozigoto composto em SMN1), com início dos **sintomas após os seis meses de idade**, além da presença das seguintes características na triagem do estudo: **idade de dois a 12 anos**, habilidade de sentar de forma independente, ausência de histórico de habilidade de andar de forma independente e escore HFMSE entre 10 e 54. Não foram incluídas crianças que tivessem contraturas graves que pudessem interferir na avaliação do HFMSE, evidência de escoliose grave na radiografia (ângulo de Cobb $>40^\circ$), insuficiência respiratória (recebendo ventilação invasiva ou não por mais de seis horas durante um período de 24 horas) ou que tivesse tubo gástrico para nutrição. O estudo foi conduzido **em 24 centros em 10 países**, sendo projetado para um período de **tratamento de nove meses e um acompanhamento de seis. Foram randomizados 126 pacientes em uma proporção de 2:1** para receber 12 mg de nusinersena por via **intratecal (grupo nusinersena, n= 84)** ou um procedimento simulado de infusão na lombar (grupo controle, n= 42). A **idade mediana do início dos sintomas no grupo nusinersena era de 10 meses** (variação 6-20) e no grupo controle de 11 meses (variação 6-20). Quanto ao número de cópias SMN2, no grupo nusinersena 7% dos pacientes tinham duas cópias, 88% três cópias, 2% quatro cópias e 2% não se conhecia. No grupo controle, 10% tinham duas cópias SMN2, 88% três cópias e 2% quatro cópias. 55% dos pacientes do grupo nusinersena e 50% do grupo controle eram do sexo feminino, todos tinham capacidade de sentar-se sem suporte e 24% do grupo nusinersena e 33% do grupo controle tinham habilidade de andar com suporte. O **desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora da função motora**, por meio da diferença média dos quadrados mínimos no **escore HFMSE da linha de base ao 15º mês**. Outros desfechos avaliados foram o WHO *motor milestone*, RULM e incidência de eventos adversos.

Hagenacker e colaboradores (2020)⁵⁶ avaliaram a efetividade e segurança do uso de nusinersena em pacientes com confirmação genética de AME 5q e tratamento contínuo com nusinersena por pelo menos seis meses. **Os pacientes foram avaliados aos seis, 10 e 14 meses. O desfecho primário definido foi a função motora, medida pela escala HFMSE**. Uma melhora de pelo menos três pontos na escala foi considerada como clinicamente relevante. Os desfechos secundários foram função motora de acordo com a escala RULM, TC6M e eventos adversos. A **idade média dos pacientes**

avaliados aos seis meses era de 36 anos (DP 12, variação 16-65), aos 10 meses de 37 anos (DP 12, variação 16-65) e aos 14 meses de 33 anos (DP 11, variação 16-59). Quarenta e seis pacientes (37%) incluídos na análise de seis meses deambulavam, 35 pacientes (38%) na análise de 10 meses e 23 (40%) na de 14 meses. Em seis meses foram avaliados dois pacientes com AME 5q tipo I (2%), 45 pacientes com AME 5q tipo II (36%) e 77 pacientes com o tipo III (62%). Aos 10 meses foram avaliados um paciente com AME 5q tipo I (1%), 30 pacientes com AME 5q tipo II (33%), 60 pacientes com AME 5q tipo III (65%) e um pacientes com AME 5q tipo IV (1%). Aos 14 meses, 20 pacientes com AME 5q tipo II (35%) e 37 com AME 5q tipo III (65%). Aos seis meses, 54% dos participantes eram do sexo masculino, passando para 58% no 10º mês e 65% nos 14 meses.

Maggi e colaboradores (2020)⁶⁷ avaliaram a segurança e efetividade do nusinersena, em um estudo retrospectivo na Itália, em pacientes adultos com AME 5q. Os critérios de inclusão definidos no estudo foram: diagnóstico clínico e molecular de AME 5q tipos II ou III, **tratamento com nusinersena iniciado após os 18 anos de idade** e disponibilidade de dados clínicos pelo menos **na linha de base (início do tratamento) e após seis meses**. O principal **desfecho de efetividade considerado foi a melhora na função motora, nas escalas HFMSE, RULM e TC6M**, e os desfechos secundários incluíram testes de função cronometrada, capacidade vital forçada prevista e volume expiratório forçado em 1s (FVC% e FEV1%). Foram incluídos no estudo 13 pacientes com AME 5q tipo II e 103 com tipo III, sendo 68 homens e 48 mulheres. A idade média no início do estudo foi de 34 anos (intervalo 18–72), enquanto a idade média do início dos sintomas da doença era de 3,0 anos (intervalo 0,5–17). Os pacientes do tipo III foram divididos em dois grupos: aqueles capazes de sentar-se (não-ambulantes) (n=51) e aqueles capazes de dar pelo menos alguns passos de forma independente (n=52). Com relação ao número de cópias de SMN2, a seguinte distribuição foi identificada: duas cópias (4,3%); três cópias (31,0%); quatro cópias (46,6%); desconhecido (18,1%).

Mendonça et al. (2020)⁶⁵ conduziram um estudo observacional avaliando o uso de nusinersena em pacientes **com AME 5q tipos II e III em um centro de referência brasileiro**. Os pacientes **foram acompanhados por pelo menos dois anos** e foram divididos em dois grupos: Grupo 1 (avaliados a cada seis meses usando a escala HFMSE) e **Grupo 2 (avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada para pacientes mais velhos e adultos** com fraqueza severa que não conseguiam mais sentar). **Um total de 94 pacientes diagnosticados com AME 5q tipos II e III foram incluídos, sendo 41 recebendo o nusinersena**. Desses, **30 foram avaliados pela escala HFMSE pelo menos na linha de base e em 12 e 24 meses de acompanhamento**. Os outros 11 foram avaliados usando a escala CHOP-INTEND adaptada. Ainda, 22 pacientes (53,6%) usavam ventilação não invasiva a noite. Dentre os 53 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento com nusinersena, 37 tiveram pelo menos três avaliações na escala HFMSE (linha de base, 12 e 24 meses). Nenhum paciente com características adequadas de idade, sexo e tipo de AME foi identificado para pareamento no Grupo 2.

O estudo de **Moshe-Lilie e colaboradores (2020)**⁶⁸ realizado na Universidade de Saúde e Ciência de Oregon avaliou pacientes com AME 5q tipos II ou III geneticamente confirmada, tratados ou não com nusinersena. Foram avaliados 22

pacientes com AME 5q tipo II (n=9) e tipo III (n=13), sendo 45,5% tratados e 54,5% não tratados com nusinersena. O **tempo mediano de tratamento dos pacientes que usaram nusinersena foi de 12 meses** (intervalo: 6 - 24 meses), e o desfecho avaliado **foi melhora motora, seja por demonstração de estabilidade motora ou ganho objetivo de função motora**. A escala utilizada foi a MRC, avaliada na linha de base, e nos meses 4, 6, 12 e 24. **A idade mediana do grupo tratado foi de 33 anos (20-48) e do grupo não tratado foi de 34 anos (21-71)** e a maior parte dos pacientes eram do sexo feminino (68%). Em relação as características clínicas dos participantes do estudo na linha de base, apenas 9% dos pacientes era capaz de andar, e parte dos pacientes apresentava necessidade de ventilação com CPAP (18,2%), BiPAP (9,1%); AVAP (9,1%), ou realizaram traqueostomia (9,1%). Com relação ao número de cópias de SMN2, foram identificadas: três cópias (59%); quatro cópias (23%); desconhecido (18%). A maior parte dos pacientes (77%) tinha escoliose severa com necessidade de intervenção cirúrgica.

Osmanovic e colaboradores (2020)⁵⁹ avaliaram, em um estudo observacional prospectivo conduzido no *Hannover Medical School*, entre 2017 e 2019, pacientes maiores de 18 anos em uso de nusinersena com diagnóstico genético confirmatório de AME 5q. Os pacientes foram incluídos no estudo antes ou durante o uso do medicamento, e foram avaliados quanto à função motora, medida pelas escalas RULM e HFMSE; e também com relação ao Índice de Massa Corporal (IMC). Foram incluídos no estudo 24 pacientes adultos com AME 5q tipo II (n=9), tipo III (n=14) e IV (n=1). **A idade mediana dos participantes no início do estudo era de 38,9 anos, e a duração mediana da doença, de 31,1 anos**. Dez pacientes deambulavam, enquanto outros dez tinham escoliose e seis precisavam de ventilação não invasiva (em tempo parcial). Dois pacientes com AME 5q tipo III descontinuaram o tratamento com nusinersena devido, de acordo com os autores, à progressão da doença durante a terapia, que era subjetivamente aparente e também confirmada por uma diminuição nos escores motores. Com relação ao número de cópias de SMN2, os pacientes apresentavam: duas cópias (8%), três cópias (42%), quatro cópias (38%), cinco cópias (4%) e seis cópias (8%).

Szabó e colaboradores (2020)⁵⁵ realizaram um estudo observacional retrospectivo de pacientes que receberam a primeira dose de nusinersena na Hungria. Os critérios de exclusão definidos foram: pacientes acima de 18 meses (AME 5q tipo I); pacientes com mais de 18 anos (AME 5q tipos II e III); pacientes com desempenho inferior a dez pontos no HFMSE (AME 5q tipos II e III); pacientes que necessitavam de ventilação permanente (definida como 16 horas ou mais no ventilador por dia). Foram incluídos no estudo 54 pacientes com AME 5q tipo I (n=10), tipo II (n=21) e tipo III (n=23), e o **tempo de acompanhamento mediano foi de 408 dias**. A idade mediana dos participantes era de 6,3 anos (0,4-17,9). 34 pacientes eram do sexo masculino e 20 do sexo feminino. Com relação ao número de cópias de SMN2: 11 (20,4%) participantes apresentaram duas cópias; 33 (61,1%) participantes três cópias; e dez (18,5%) participantes quatro cópias. Os pacientes foram avaliados antes da administração da primeira dose de nusinersena, no momento da 4ª administração (63 dias de tratamento) e, a seguir, a cada quatro meses antes da administração da próxima dose. Foram coletados dados da história clínica, números de cópias do SMN2 e realizados exames clínicos. Os pesquisadores avaliaram **o desfecho de função motora, medido pelas escalas HFMSE e TC6M**, além de desfechos de segurança.

Veerapandiyan e colaboradores (2020)⁵⁴ conduziram um estudo observacional retrospectivo no Centro Médico da Universidade de Rochester. Foram coletados dados de prontuário eletrônico dos pacientes, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: pacientes com diagnóstico de AME 5q acompanhados na clínica entre 2016 e 2019, com idade ≥ 12 anos na administração da primeira dose de nusinersena. Foram incluídos no estudo 12 pacientes, sendo um com AME 5q tipo I, quatro com o tipo II e sete com o tipo III. **A idade média dos participantes era de 22 anos** e 25% dos pacientes incluídos eram capazes de andar. No estudo, **foram avaliados desfechos de função motora (TC6M, RULM e desfechos subjetivos)**, além de resultados de segurança. **O tempo médio de acompanhamento foi de 17,4 meses, variando de 4 a 26 meses.**

Yeo e colaboradores (2020)⁶⁰ realizaram um estudo observacional no qual foram incluídos pacientes com AME 5q tipos IIIa ou IIIb com confirmação genética, idade ≥ 18 anos e que tivessem interesse de se inscrever na base de dados *SPOT SMA Longitudinal Population Data Repository*. Outros critérios de inclusão envolviam pacientes que deambulavam ou não, com idade ≤ 30 anos, ou que deambulavam funcionalmente com idade entre 31 e 60 anos; além de estarem interessados no tratamento com nusinersena. Foram incluídos **seis pacientes adultos**, sendo cinco deles diagnosticados com tipo IIIb (dois com três cópias de SMN2, dois com quatro cópias, e um com 5 cópias) e um com tipo IIIa (com três cópias do SMN2), e **idade mediana no início do tratamento de 27,4 e 32,3 anos**, respectivamente. **A idade mediana de início dos sintomas foi de 1 e 9 anos**, para pacientes tipo IIIa e IIIb, respectivamente. Os pacientes foram submetidos à avaliação física e aos testes motores duas semanas antes do início do tratamento com nusinersena. Todos os pacientes utilizaram nusinersena e **foram acompanhados por pelo menos um ano**. Foram avaliados **desfechos de função motora de acordo com as escalas HFMSE, RULM, TC6M e TC10M**. Adicionalmente, foi aplicado um questionário denominado *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale* para medir o impacto negativo da fadiga sob o ponto de vista dos pacientes e a Escala modificada de Classificação Funcional de AME (SMAFRS), projetada para adolescentes e adultos com AME tipo III, além dos resultados de segurança.

Walter e colaboradores (2019)⁵⁷ conduziram um estudo observacional prospectivo a partir da base de dados SMARtCARE, com pacientes com diagnóstico confirmado geneticamente de AME 5q tipo III - e exame genético do número de cópias de SMN2 - e tratados com nusinersena entre outubro/2017 e maio/2019. **O tempo de acompanhamento do estudo foi de 300 dias**. Todos os pacientes foram tratados com nusinersena (12 mg): dia 1 (linha de base), dia 14 (visita 1), dia 28 (visita 2) e dia 63 (visita 3). Além disso, foram administradas doses de manutenção a cada quatro meses: dia 180 (visita 5) e dia 300 (visita 6). No estudo, **foram avaliados os desfechos de melhora clínica da função motora**, incluindo as escalas **HFMSE, TC6M, RULM e ALSFRS**, além da escala MRC, para avaliação da função muscular. A função pulmonar foi avaliada por meio de espirometria e do pico do fluxo da tosse (PCF, em inglês *peak cough flow*). **Foram incluídos 19 pacientes AME 5q tipo III** (n=19; sendo quatro pacientes com três cópias de SMN2 e 15 pacientes com quatro cópias de SMN2). Doze (63%) pacientes eram do sexo masculino e sete (37%) do feminino. **A idade mediana era de 35,1 anos, variando de 18 a 59 anos** no início da terapia. A mediana da duração da doença foi de 23,8 anos, variando de 6 a 53 anos.

A **mediana da idade de início da doença foi de 12 anos**, com variação de 1 a 40 anos. Sete pacientes (37%) eram dependentes de cadeira de rodas e 12 (63%) deambulavam (incluindo um paciente com capacidade de caminhar independentemente apenas alguns passos).

O Quadro 8 apresenta as características da população incluída na linha de base dos estudos.

Quadro 8. Características da população incluída nos estudos na linha de base.

Estudo	Tipos de AME (n)	Grupos	Idade média no início do estudo (intervalo) anos	Tempo mediano de acompanhamento (intervalo) meses
Darras et al. 2019 ⁵⁰	Tipo II (11) Tipo III (17)	Nusinersena	Tipo II 4,4 (2–15) Tipo III 8,9 (3–15)	CS2 = 9 Tempo entre os estudos = 7-13 CS12 = 24 ^a
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	Tipos II e III (126) ^c	Nusinersena (n=84) e controle (n=42)	4,0 (2-9) (mediana)	15 ^b
Hagenacker et al. 2020 ^{*56}	Tipo II (20) Tipo III (37)	Nusinersena	33 (16–59) (início do tratamento)	14 ^{**}
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Tipo II (13) Tipo III (103)	Nusinersena	34 (18–72) (mediana; início do tratamento)	14 ^{**}
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 Tipo II (34) Tipo III (33)	Nusinersena (tipo II =14 e tipo III = 20) Controle (tipo II = 20 e tipo III = 17)	Nusinersena:10,6 (DP 10,3) Controle: 10,2 (DP 5,6)	24 ^{**}
	Grupo 2 Tipo II (10) Tipo III (1)	Nusinersena (n=11)	Nusinersena: 9,0 (4-23) (mediana – intervalo interquartil)	16,9 (12-24)
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Tipo II (9) Tipo III (13)	Nusinersena (n=10) e controle (n=12)	36 (20–71) (mediana)	24 ^{**}
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Tipo II (9) Tipo III (14) Tipo IV (1)	Nusinersena	38,9 (19,8–65,4)	10 ^{**}
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Tipo I (10) Tipo II (21) Tipo III (23)	Nusinersena	Tipo II 3,3 (1,3-12) Tipo III 5,2 (2,9-17,9)	13,6 (408 dias)
Veerapandiyam et al. 2020 ⁵⁴	Tipo I (1) Tipo II (4) Tipo III (7)	Nusinersena	22 (12-52)	17,4 (4-26)
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Tipo III (6)	Nusinersena	29,9 (24,9-56,5) (mediana; início do tratamento)	17 (14-21)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Tipo III (19)	Nusinersena	35,11 (18-59) (início do tratamento)	10 (300 dias) ^{**}

^aO estudo não informa o tempo mediano de acompanhamento, ou o intervalo; no CS2 o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 85, e no CS12, o tempo de acompanhamento foi de aproximadamente 6 meses após a última administração no dia 533. Houve um intervalo que variou de 7 a 13 meses entre os estudos. ^bNão informa o tempo mediano de acompanhamento nem o intervalo; o protocolo estabeleceu 9 meses de tratamento seguido por 6 meses de acompanhamento. ^cNão classifica os pacientes como tipo I e II; o critério de seleção é relacionado à idade do início dos sintomas (≥6 meses de idade) *Dados referentes aos pacientes incluídos na análise de 14 meses. **Tempo máximo de acompanhamento; não informa o tempo mediano.

6.2.3. Resultados dos desfechos avaliados

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os desfechos. **Nenhum estudo apresentou resultados do desfecho de sobrevida, seja global ou livre de evento.** Quanto à avaliação da função motora, os estudos avaliaram-na de acordo com as escalas HFMSE, RULM/ULM, TC6M, MRC *Muscle Scale*, WHO *Motor Milestone*, CHOP-INTEND, ALS-FRS, no CMAP e MUNE. A ocorrência de eventos adversos foi avaliada como desfecho de segurança. Os demais desfechos avaliados pelos estudos incluídos também foram descritos, e contemplam as escalas PedsQL, SMAFRS e Escala Funcional EK, além de testes de função cronometrada, espirometria, IMC e escoliose. Os desfechos avaliados por escalas pelos estudos incluídos foram sumarizados no Quadro 9.

Quadro 9. Escalas e ferramentas utilizadas para avaliação dos desfechos nos estudos incluídos.

Estudo	Função motora	Outros
Darras et al. 2019 ⁵⁰	HFMSE, ULM, TC6M, CMAP e MUNE.	-
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	HFMSE, RULM, WHO <i>motor milestone</i>	-
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	HFMSE, RULM, TC6M	-
Maggi et al, 2020 ⁶⁷	HFMSE, RULM, TC6M, Testes de função cronometrada	Espirometria (FVC% e FEV1%)
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	HFMSE, CHOP-INTEND	Escoliose, Escala Funcional EK
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	MRC, HFMSE	-
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	HFMSE, RULM	IMC
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	HFMSE, TC6M	-
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	RULM, TC6M	-
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	HFMSE, RULM, TC6M, TC10M	PedsQL (fadiga) e SMAFRS
Walter et al. 2019 ⁵⁷	HFMSE, TC6M, RULM, ALS-FRS, MRC	Espirometria

PedsQL= *Pediatric Quality of Life Inventory™ Multidimensional Fatigue Scale*; SMAFRS= *SMA Functional Rating Scale*; CMAP = *Compound Muscle Action Potential*; HFMSE = *Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded*; MUNE = *Motor Unit Number Estimation*; ULM = *Upper Limb Module*; IMC= Índice de Massa Corporal; TC6M = Teste de Caminhada de 6 Minutos; TC10M= Teste de Caminhada de 10 Metros;

Dos estudos incluídos, apenas os estudos de Mercuri et al. (2018)⁴⁹, Moshe-Lilie et al (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵ apresentaram grupo comparador ou controle. Assim, nos demais estudos, a ocorrência dos desfechos foi avaliada com relação aos valores mensurados na linha de base do estudo.

6.2.3.1. Desfechos relacionados à função motora

O Quadro 10 apresenta os valores de linha de base dos escores para os principais desfechos primários de eficácia relacionados a escala motora avaliados pelos estudos.

Quadro 10. Características da população avaliada na linha de base com relação aos desfechos primários de eficácia.

Estudo	HFMSE (mediana) (máximo 66 pontos)	RULM/ULM (mediana) (máximo 37 pontos)	TC6M (mediana)
Darras et al. 2019 ⁵⁰	38 (6-63)	11,9 (tipo II, n=11) 16,0 (tipo III, n=4)	253,3 (tipo III, n=13)
Mercuri et al. 2018 ⁴⁹	22,4 ± 8,3 (grupo nusinersena, n=84) 19,9 ± 7,2 (grupo controle, n=42)	19,4 ± 6,2 (grupo nusinersena, n=84) 18,4 ± 5,7 (grupo controle, n=42)	Não avaliado
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	20,7 ± 21,4 (n=124) ^a 22,9 ± 21,7 (n=92) ^b 24,7 ± 21,8 (n=57) ^c	20,9 ± (n=124) ^a 23,0 ± (n=92) ^b 23,9 ± (n=57) ^c	321,8 ± 217,7 (n=124) ^a 353,0 ± 218,5 (n=92) ^b 371,4 ± 210,3 (n=57) ^c
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	0 (0-9) (tipo II, n=13) 19 (0-40) (tipo III, n=51) ^d 50,5 (17-64) (tipo III, n=52) ^e	2,5 (0-22) (tipo II, n=13) 20 (0-34) (tipo III, n=51) ^d 37 (25-37) (tipo III, n=52) ^e	322 (14-588) (tipo III, n=48) ^e
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Grupo 1 25,4 ± 17,2 (nusinersena) 24,9 ± 18,0 (controle)	Não avaliado	Não avaliado
Moshe-Lilie et al. 2020	*	Não avaliado	Não avaliado
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	23,2 ± 25,1 (n=24)	20 ± 12,8 (n=24)	-
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	19,4 (2-33) (tipo II) 48,6 (27-64) (tipo III)	Não avaliado	256,3 (24-426) (tipo III)
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	14,7 ± 9,9	*
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	35 (tipo III, n=6)	31,5 (tipo III, n=6);	249 (tipo III, n=5)
Walter et al. 2019 ⁵⁷	42 ± 15,7 (tipo III, n=19)	37 ± 7,5 (tipo III, n=19)	389 ± 126,6 (tipo III, n=11)

a: Incluídos na análise de 6 meses; b Incluídos na análise de 10 meses; c Incluídos na análise de 14 meses.

d: Pacientes não-ambulantes; e Pacientes ambulantes

* Não apresenta resultado da linha de base

- **Função Motora pela escala HFMSE**

Os resultados da escala HFMSE foram descritos no Quadro 11, apresentando os achados por estudo e por subtipo de AME avaliado.

Quadro 11. Resultados da escala HFMSE por estudo.

Estudo	AME 5q tipo II	AME 5q tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	<p>Escore médio melhorado em 10,8 (EP: 4,3) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 9 de 11 (81,8%) crianças aumentaram 3 pontos ou mais da linha de base até o dia 253. ● 7 de 9 (77,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. 	<p>Escore médio melhorado em 1,8 (EP: 0,9) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 3 de 16 (18,8%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253, incluindo uma criança não ambulante. ● 4 de 11 (36,4%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 1.050. <p>Dentre as 13 crianças ambulantes, o escore médio foi melhorado em 2,6 (EP: 0,8) pontos da linha de base até o dia 1.150.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2 de 12 (16,7%) crianças demonstraram melhorias clinicamente significativas até o dia 253 e 4 de 9 (44,4%) crianças até o dia 1.050.

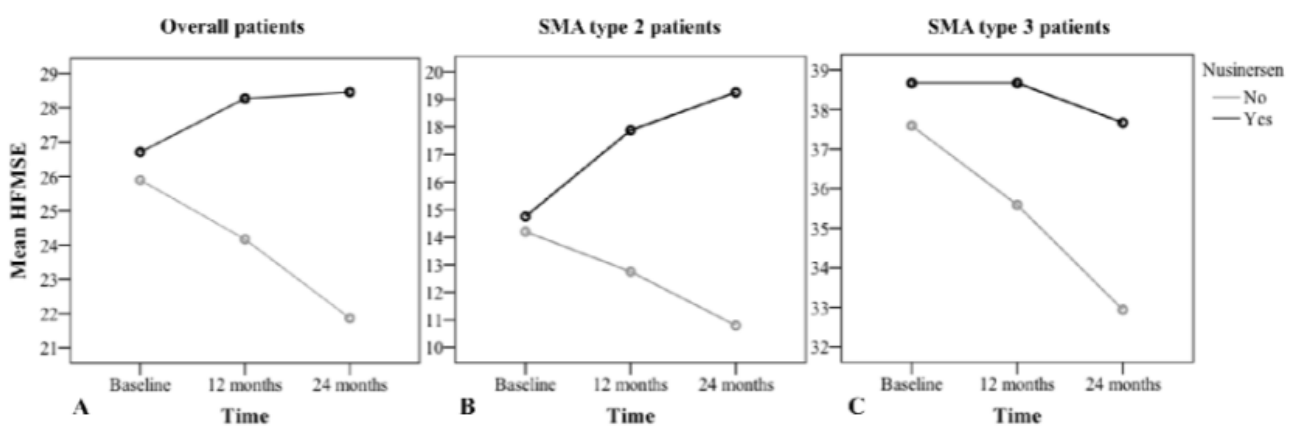
<p>Mercuri et al. 2018*⁴⁹</p>	<ul style="list-style-type: none"> Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês): na análise interina, houve diferença estatisticamente significativa para o grupo nusinersena (4,0 <i>versus</i> -1,9; $p < 0,001$). Na análise final, para o desfecho primário, houve uma diferença de 3,9 pontos no grupo intervenção e -1,0 ponto no grupo controle, porém os autores não analisaram se essa diferença foi estatisticamente significativa, sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina. Porcentagem de crianças que obteve aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE: houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nusinersena e controle (57% <i>versus</i> 26%, respectivamente) 			
<p>Hagenacker et al. 2020⁵⁶</p>	<p>A média do escore HFMSE aumentou significativamente em relação à linha de base na análise aos seis meses de acompanhamento (diferença média 1,73; IC 95% 1,05 - 2,41), aos 10 meses (2,58; IC 95% 1,76 - 3,39) e aos 14 meses (3,12; IC 95% 2,06 - 4,19) após o início do nusinersena. Melhorias clinicamente significativas (ou seja, ≥ 3 pontos) no escore HFMSE foram observadas em 35 pacientes (28%) aos seis meses, 33 pacientes (35%) aos 10 meses e 23 pacientes (40%) aos 14 meses. Exceto por 2 pacientes, todos os pacientes que tiveram aumento de 3 pontos ou mais no HFMSE aos 10 meses o mantiveram após os 14 meses. Cinco pacientes tiveram um aumento no HFMSE maior de 10 pontos, sendo todos com AME 5q tipo III e três ou quatro cópias de SMN2. 14 pacientes apresentaram piora na função motora durante o tratamento.</p> <table border="1" data-bbox="264 680 1520 891"> <tr> <td data-bbox="264 680 863 891"> <ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,6 (DP 1,4; IC 95% 0,2 - 1,1; $p = 0,0010$) 10 meses: diferença média 0,8 (DP 1,5; IC 95% 0,2 - 1,4; $p = 0,0054$) 14 meses: diferença média 1,1 (DP 1,4; IC 95% 0,4 - 1,7; $p = 0,0059$) </td> <td data-bbox="863 680 1520 891"> <ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 2,4 (DP 4,6; IC 95% 1,4 - 3,5; $p < 0,0001$) 10 meses: diferença média 3,4 (DP 4,4; IC 95% 2,2 - 4,5; $p < 0,0001$) 14 meses: diferença média 4,2 (DP 4,5; IC 95% 2,7 - 5,7; $p < 0,0001$) </td> </tr> </table>		<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,6 (DP 1,4; IC 95% 0,2 - 1,1; $p = 0,0010$) 10 meses: diferença média 0,8 (DP 1,5; IC 95% 0,2 - 1,4; $p = 0,0054$) 14 meses: diferença média 1,1 (DP 1,4; IC 95% 0,4 - 1,7; $p = 0,0059$) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 2,4 (DP 4,6; IC 95% 1,4 - 3,5; $p < 0,0001$) 10 meses: diferença média 3,4 (DP 4,4; IC 95% 2,2 - 4,5; $p < 0,0001$) 14 meses: diferença média 4,2 (DP 4,5; IC 95% 2,7 - 5,7; $p < 0,0001$)
<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,6 (DP 1,4; IC 95% 0,2 - 1,1; $p = 0,0010$) 10 meses: diferença média 0,8 (DP 1,5; IC 95% 0,2 - 1,4; $p = 0,0054$) 14 meses: diferença média 1,1 (DP 1,4; IC 95% 0,4 - 1,7; $p = 0,0059$) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 2,4 (DP 4,6; IC 95% 1,4 - 3,5; $p < 0,0001$) 10 meses: diferença média 3,4 (DP 4,4; IC 95% 2,2 - 4,5; $p < 0,0001$) 14 meses: diferença média 4,2 (DP 4,5; IC 95% 2,7 - 5,7; $p < 0,0001$) 			
<p>Maggi et al. 2020⁶⁷</p>	<p>Os autores relataram que a taxa de resposta de HFMSE foi maior em pacientes com tipo III (41% em 10 meses e 52% em 14 meses) do que com tipo II (11% em 10 meses e 20% em 14 meses), com taxas semelhantes nos subgrupos 'não-deambulante' e 'deambulante' no décimo mês (58% <i>versus</i> 48%).</p> <p>Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento. Diferença média: 6 meses: +0,15 (DP 2,08) 10 meses: +1,00 (DP 2,00) 14 meses: +1,20 (DP 2,68)</p>	<p>Aumento mediano de 1 ponto da linha de base até os 6 meses (intervalo -5 a 8; $p < 0,0001$), 2 pontos em 10 meses (-3 a 9, $p < 0,0001$) e 3 pontos em 14 meses de acompanhamento (-3 a 11, $p < 0,0001$).</p> <p>Diferença média: 6 meses: +1,48 (DP 2,28; $p < 0,0001$) 10 meses: +2,44 (DP 2,80; $p < 0,0001$) 14 meses: +2,85 (DP 2,93; $p < 0,0001$)</p>		
<p>Mendonça et al. 2020⁶⁵</p>	<p>No grupo 1, a mudança média no escore HFMSE ao longo do tempo, estimada usando uma análise de medidas repetidas do modelo de covariância com o tempo, foi +1,47 pontos (DP 0,4) e +1,60 pontos (DP 0,6) após 12 e 24 meses de tratamento, respectivamente.</p> <p>No grupo controle, foi observada uma perda média de -1,71 pontos (DP 0,02) e -3,93 (DP 0,55) após 12 e 24 meses de seguimento, respectivamente.</p> <p>A alteração média foi +3,12 (DP 1,26) e +4,50 (DP 1,91) após 12 e 24 meses, respectivamente.</p> <p>No grupo de controle, a mudança média foi -1,45 (DP 0,90) e -3,40 (DP 0,24) após 12 e 24 meses, respectivamente.</p>	<p>Não houve alteração média (DP 0,74) no HFMSE após 12 meses de tratamento, e uma perda média de -1,00 ponto (DP 0,58) após 24 meses de tratamento foi observada.</p> <p>Os resultados não foram significativos ao longo do tempo ($p = 0,282$).</p> <p>O grupo controle apresentou uma mudança de -2,00 (DP 0,12) e -4,65 (DP 0,19) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente.</p>		
<p>Moshe-Lilie et al. 2020⁶⁸</p>	<p>Este desfecho foi registrado apenas para 3 pacientes. Destes, 2 permaneceram estáveis, enquanto 1 paciente, com cerca de 20 anos, demonstrou melhora de 12 pontos (pontuação mais alta em rolar, deitar para sentar, engatinhar, capacidade de apoiar-se nos braços estendidos).</p>			
<p>Osmanovic et al. 2020⁵⁹</p>	<p>Melhora de 1,0 (DP 2,6) em um período de até 18 meses de acompanhamento.</p>			
<p>Szabó et al. 2020⁵⁵</p>	<p>Melhora significativa a partir da 4ª dose, que permaneceu em todas as avaliações posteriores. No dia 307 de tratamento houve melhora média estatisticamente</p>	<p>Melhora em 5,3 pontos (DP 4,4, intervalo -1-13; $p = 0,001$) no momento da 6ª dose (ou 307 dias).</p>		

	significativa de 7,2 pontos na HFMSE (DP 5,0, intervalo -2-17; $p < 0,001$; $n=16$) quando comparada a linha de base. Uma correlação estatisticamente significativa foi encontrada entre a idade no início do tratamento e a mudança na pontuação HFMSE no dia 307 do tratamento [$p = 0,008$, $R^2 0,409$, Slope 0,984 (IC95% 1,7 a 0,31)]. Quanto mais cedo o tratamento foi iniciado, maior foi a melhora no escore HFMSE observada.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica; apenas tipo III.	Melhora média na pontuação foi de 2 (intervalo 1 - 5) pontos ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena.
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado.	
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica; apenas tipo III.	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para HFMSE. <ul style="list-style-type: none"> 7 de 17 (41,1%) pacientes apresentaram melhora na visita 6 (dia 300), com um aumento máximo de 15 pontos; Quatro pacientes permaneceram estáveis e cinco pacientes diminuíram de -1 para -6 pontos. No dia 64, o escore médio passou para 36,84 ($p = 0,112$ em relação à linha de base), no dia 180 passou para 38,59 ($p = 0,153$ em relação à linha de base) no dia 300 para 39,50 ($p = 0,201$ em relação à linha de base).

*Não apresenta o teste de diferença entre os grupos para os desfechos secundários. A diferença do HFMSE foi realizada por meio da média dos mínimos quadrados, e não simplesmente a diferença na escala. EP= erro padrão.

No estudo realizado por Mendonça et al (2020)⁶⁵ os pacientes do grupo 1 que tinham maior capacidade motora e idade média de 10,6 anos na linha de base, caracterizados como AME 5q tipo II, evoluíram de forma diferente ao longo tempo em comparação com aqueles com AME 5q tipo III (Figura 1).

Figura 1. Progressão na pontuação HFMSE ao longo do tempo (0, 12 e 24 meses).



- Função Motora pela escala RULM/ULM

Os resultados da escala RULM ou ULM foram descritos no Quadro 12, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 12. Resultados das escalas RULM/ULM por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	O escore médio ULM melhorou em 4,0 (EP: 2,4) pontos da linha de base até o dia 1.150. <ul style="list-style-type: none"> 5 de 11 (45,5%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 253. 5 de 9 (55,6%) crianças demonstraram melhora clinicamente significativa (aumento de 2 pontos ou mais da linha de base) até o dia 1.050. 	
	Em pacientes com AME 5q tipo II a mudança do escores da linha de base da escala HFMSE foi fortemente correlacionada com a mudança da linha de base no escore do ULM, sendo o coeficiente de correlação (r) de 0,87, evidenciado no dia 1.150.	Todas as crianças não deambulantes com AME 5q tipo III avaliadas no dia 350 atingiram a pontuação máxima de 18 pontos e mantiveram essa pontuação até o dia 1.150.
Mercuri et al. 2018 ^{*49}	Diferença média dos quadrados mínimos (da linha de base ao 15º mês) do escore RULM: o grupo nusinersena apresentou um aumento em 4,2 pontos e no grupo controle em 0,5 pontos.	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	A função motora do braço, mensurada utilizando o RULM, apresentou melhora significativa quando comparada à linha de base no 6º (diferença média 0,66; IC 95% 0,26 - 1,05; p = 0,0007), 10º (0,59; IC 95% 0,15 - 1,03; p= 0,0014) e 14º mês (1,09; IC 95% 0,62 - 1,55; p>0,0001) de acompanhamento.	
	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 1,1 (DP 2,4; IC 95% 0,3 - 1,8; p= 0,0005) 10 meses: diferença média 1,1 (DP 1,7; IC 95% 0,5 - 1,7; p= 0,0010) 14 meses: diferença média 1,6 (DP 2,0; IC 95% 0,7 - 2,5; p= 0,0049) 	<ul style="list-style-type: none"> 6 meses: diferença média 0,4 (DP 2,1; IC 95% -0,1 - 0,9; p=0,1371) 10 meses: diferença média 0,4 (DP 2,0; IC 95% -0,1 - 0,9; p= 0,0702) 14 meses: diferença média 0,7 (DP 1,7; IC 95% 0,2 - 1,3; p < 0,0100)
Maggi et al. 2020 ⁶⁷	Nenhuma mudança significativa foi encontrada entre a linha de base e os demais tempos de acompanhamento, mas os autores relataram uma tendência positiva no 14º mês (mediana +2 pontos, intervalo 0–3).	Houve um aumento mediano de 0,5 pontos (-6 a 6) entre a linha de base e o 14º mês (p = 0,012), sem diferença para os demais tempos de acompanhamento. Pacientes não-deambulantes apresentaram aumento mediano de 1 ponto (-6 a 5, p = 0,021) no 10º mês, e 2 pontos (-6 a 5, p = 0,018) no 14º mês, enquanto pacientes deambulantes não demonstraram mudanças na escala RULM.
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁹	Melhora de 0,5 ± 2,3 pontos em até 18 meses de acompanhamento.	
Szabó et al. 2020 ⁵⁴	Não avaliado	
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	A pontuação RULM média na linha de base, após as doses de carga (dia 63) e no último acompanhamento (25 meses) foi de 14,7 (DP 9,9), 16,8 (DP 9,3) e 17,6 (DP 8,9), respectivamente. A diferença da média do escore foi de 2,2 no dia 63 e 2,9 no 25º mês de acompanhamento.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica	Melhora média ao longo de 14 meses de tratamento com nusinersena foi de 1,8 (0 - 3) pontos no escore RULM.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre a linha de base e nos dias 63 e 180 (diferença do escore de 0,26 e 0,44, respectivamente); no dia 300 demonstrou resultado estatisticamente significativo, com aumento de 0,74 pontos no escore RULM em relação à linha

	de base ($p = 0,048$), mas com tamanho de efeito insignificante ($d = 0,1$, $ER = 0,05$)
--	---

- Função Motora pela escala TC6M

Os resultados da escala TC6M foram descritos no quadro 13, apresentando os achados por estudo e por tipo de AME avaliado.

Quadro 13. Resultados da escala TC6M por estudo.

Estudo	AME 5q Tipo II	AME 5q Tipo III
Darras et al. 2019 ⁵⁰	1 de 11 (9,0%) pacientes obteve a habilidade de andar independentemente durante os estudos. O paciente completou o TC6M na visita do dia 650, tendo percorrido 25,5 metros. Na visita do dia 1.150 o mesmo paciente completou o TC6M e a distância percorrida foi de 180 metros.	Os pacientes com AME 5q tipo III demonstraram melhoria progressiva da linha de base na distância do TC6M. A distância média percorrida teve um aumento em 92,0 (EP: 21,5) metros até o dia 1.150. <ul style="list-style-type: none"> • 2 de 4 (50,0%) pacientes que antes tinham a capacidade de andar, mas haviam perdido essa habilidade antes da avaliação de linha de base, recuperaram a habilidade de andar de forma independente. • 6 de 12 (50%) pacientes avaliados na visita do dia 253 demonstraram melhorias clínicas significativas na distância do TC6M (aumento de 30 metros ou mais da linha de base). • 8 de 8 (100%) pacientes demonstraram melhorias clínicas significativas até o dia 1.050 (aumento de 30 metros ou mais da linha de base).
Mercuri et al. 2018 ^{*49}	Não avaliado	
Hagenacker et al. 2020 ⁵⁶	As distâncias médias de caminhada no teste TC6M também foram significativamente maiores aos seis (diferença média 22,1 metros; IC 95% 8,7 - 35,6; $p = 0,0022$), 10 (31,1 metros; IC 95% 15,2 - 47,1; $p < 0,0001$) e 14 meses (46 metros; IC 95% 25,4 - 66,6; $p > 0,001$) após o início do tratamento com nusinersena.	
Maggi et al. 2020 ⁵⁷	Não avaliado	Avaliado apenas dentre os pacientes que deambulavam. Os pacientes apresentaram um aumento mediano significativo da distância percorrida de 11 metros ($p = 0,0005$) em 6 meses, 25 metros em 10 ($p = 0,00019$), e 20 metros em 14 meses ($p = 0,016$).
Mendonça et al. 2020 ⁶⁵	Não avaliado	
Moshe-Lilie et al. 2020 ⁶⁸	Não avaliado	
Osmanovic et al. 2020 ⁵⁸	Não avaliado	
Szabó et al. 2020 ⁵⁵	Não avaliado	A distância percorrida durante o TC6M teve um aumento significativo de 33,9 metros (DP 44, variação 16,3 - 106,5 metros; $p = 0,007$) no dia 307 de tratamento.
Veerapandiyan et al. 2020 ⁵⁴	Apenas um paciente deambulante foi avaliado para esse desfecho - distância na linha de base de 18 metros; distância no fim do acompanhamento, no 25º mês, de 75 metros.	
Yeo et al. 2020 ⁶⁰	Não se aplica.	Entre os participantes que deambulavam ($n=4$), o desempenho no TC6M foi geralmente estável em 14-21 meses de tratamento com nusinersena, exceto por um declínio abrupto no desempenho de um participante devido à celulite na perna, exigindo hospitalização dentro de um dia de sua avaliação.
Walter et al. 2019 ⁵⁷	Não se aplica.	O único resultado estatisticamente significativo quando comparado a linha de base foi o do TC6M ($p = 0,01$). Em 11 indivíduos, foi observada uma diferença em relação à linha de base de 15,23 metros no dia 63; 9,33 metros no dia 180; 8,25 metros no dia 300. Essa diferença teve

significância estatística na avaliação do dia 180 e 300 ($p = 0,002$ e $p = 0,010$ respectivamente), mas ambos com tamanhos de efeito insignificante ($d = 0,1$ e $r = 0,03$ para ambas as visitas).

- WHO motor milestone

Mercuri et al., 2018⁴⁹ relataram que a porcentagem de crianças que atingiram pelo menos um novo WHO *motor milestone* não diferiu significativamente entre os dois grupos (20%, IC 95% 11-31 no grupo nusinersena e 6%, IC 95% 1-20 no grupo controle; $p=0,08$). Os autores afirmam que, devido ao valor de p deste desfecho não ter sido significativo, todas as análises dos desfechos subsequentes foram realizadas a nível exploratório e não foram relatadas.

- MRC Muscle Scale

Moshe-Lilie et al., 2020⁶⁸ descreveram uma melhora média de 2,5% na escala MRC em 12 meses no grupo tratado com nusinersena; em 24 meses esta melhora média foi de 3,9%. Por outro lado, no grupo não tratado, 75% dos indivíduos apresentou estabilidade no MRC em 24 meses, enquanto 25% dos participantes apresentou piora entre 2,5% e 3,8% em 12-24 meses.

- CHOP-INTEND

Em **Mendonça et al., 2020**, no grupo de pacientes acompanhados por dois anos usando nusinersena ($n = 7$), a mudança média foi +1,0 ponto (variação: -5 a 8) e +3,42 (variação: 0 a 14) após 12 e 24 meses de acompanhamento, respectivamente. Pacientes mais jovens (ou seja, aqueles entre 1,5 e 4 anos) obtiveram ganhos maiores na escala, embora o pequeno número de pacientes tenha inviabilizado a análise estatística confirmatória.

- CMAP e MUNE

No estudo de **Darras et al., 2019**⁵⁰, dentre os pacientes com AME 5q tipo II, a amplitude média do CMAP aumentou em 0,4 (EP: 0,8) mV até o dia 1.150, e a área média do CMAP aumentou em 3,0 (EP: 2,4) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE aumentou em 2,0 (EP: 14,5) a partir da linha de base até o dia 1.150. Por outro lado, os pacientes com AME 5q tipo III apresentaram um aumento na amplitude média do CMAP em 0,3 (EP: 0,5) mV até o dia 1.150, enquanto a área média do CMAP aumentou em 0,1 (EP: 2,6) mV/ms até o dia 1.150. O valor médio do MUNE diminuiu em 29,6 (EP: 15,0) até o dia 1.150.

- Testes de função cronometrada

Nos testes de função cronometrada, o estudo conduzido por **Maggi et al., 2020**⁶⁹ relatou um aumento da velocidade para levantar da cadeira significativo em seis meses ($+ 0,02 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,026$), 10 meses ($0,04 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,016$) e 14

meses ($0,06 \text{ s}^{-1}$; $p = 0,0067$). A velocidade de corrida/caminhada de dez metros apresentou aumento apenas aos seis meses, com significância estatística ($+0,07 \text{ m/s}$; $p = 0,02$).

6.2.3.2. *Desfechos de Segurança (eventos adversos graves)*

Com relação à segurança, **Darras et al., 2019**⁵⁰ relataram que todas crianças tiveram um ou mais EA durante o estudo. Dentre os EA mais comuns estão: síndrome pós-punção lombar ($n=16$), dor de cabeça ($n=13$), nasofaringite ($n=12$), infecção do trato respiratório superior ($n=12$), dor no local da punção ($n=1$), dor nas costas ($n=9$), escoliose ($n=8$), piroxia ($n=7$), contratura articular ($n=6$), rinorréia ($n=6$) e vômitos ($n=6$). EA graves relatados no estudo incluíram síndrome pós punção lombar ($n=2$); infecção do trato respiratório inferior, angústia respiratória e pneumonia viral ($n=1$); insuficiência respiratória aguda e pneumonia viral sincicial respiratória ($n=1$) e refluxo vesicouretral e pielonefrite ($n=1$). A maioria dos EA foram considerados pelos autores como não relacionados ao nusinersena.

Em **Mercuri et al., 2018**⁴⁹, os EAs tiveram incidência similar para os pacientes tratados com nusinersena e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram reportados em 55% dos pacientes do grupo controle e em 46% do grupo intervenção.

Segundo **Hagenacker et al., 2020**⁵⁶, a frequência de EA ou complicações relacionadas à infusão do medicamento foram documentadas para 173 indivíduos que receberam pelo menos uma injeção. EAs ocorreram em 82 pacientes (47%) ao longo dos 14 meses, sendo dor de cabeça (61 pacientes), dor nas costas (38 pacientes) e náuseas (19 pacientes) os mais relatados.

No estudo de **Maggi et al., 2020**⁶⁷, foram reportados EA para 48 (41,4%) pacientes, sendo os mais frequentes: cefaleia pós-procedimento, observada pelo menos uma vez em 43/116 (37,1%) pacientes e dor lombar em 10/116 (8,6%) pacientes. Destes pacientes que relataram dor lombar, sete receberam nusinersena por meio da administração guiada por imagem. Dois pacientes classificados com o tipo III relataram piora transitória (1–2 meses) do tremor existente nas mãos, e um paciente foi hospitalizado com cólica renal no dia seguinte à administração do medicamento. Não foram encontradas alterações significantes nos testes laboratoriais. Apesar de dois (1,7%) pacientes terem interrompido o tratamento devido à falta de benefício subjetivo e baixa tolerabilidade ao procedimento de punção lombar, os EAs foram leves ou moderados e não foram considerados relacionados ao medicamento em si, mas sim ao procedimento de administração.

Em **Mendonça et al., 2020**⁶⁵ a taxa de hospitalização dos pacientes do Grupo 1 foi de 0,1 hospitalizações por paciente (DP 0,4) naqueles usando nusinersena e de 0,49 (DP 0,98) naqueles do Grupo controle em 24 meses de acompanhamento, mas sem diferença estatisticamente significativa. A taxa de complicações relacionadas aos procedimentos foi de 4,2%, e incluiu principalmente cefaleia pós-punção e lombalgia. No grupo em que foi utilizada a

sedação, outras complicações ocorreram: dois episódios de depressão respiratória e dois episódios de taquicardia extrema.

No estudo de **Moshe-Lilie et al., 2020**⁶⁸ um paciente morreu de falência respiratória no início do tratamento, e outro paciente desenvolveu meningite bacteriana, levando à hospitalização e antibioticoterapia prolongada. Três pacientes interromperam o tratamento: um por pneumonias recorrentes e sem evidência de benefícios clínicos aos 12 meses; o segundo por ausência de melhora em 24 meses; e o terceiro por proteinúria acentuada causada por problemas renais de base. Os autores relatam, ainda, que os pacientes que recusaram o tratamento citaram motivos como comorbidades, além da incerteza dos resultados do tratamento em pacientes com AME adultos tratados com nusinersena.

Em **Osmanovic et al., 2020**⁵⁹, EA foram relatados em 96% dos pacientes (89% dos pacientes com AME 5q tipo II e 100% dos pacientes tipo III/IV), principalmente relacionados ao procedimento de administração intratecal (88%), como dor nas costas e cefaleia.

Szabó et al., 2020⁵⁵ relataram como EA mais comuns aqueles relacionados à punção: dor de cabeça (8%), dor nas costas (6%) e vômito (6%). Durante o tratamento foram observados eventos de pneumonia, pneumotórax, fratura óssea, dor nas pernas, trombocitopenia transitória e infecção do trato urinário. De acordo com os autores, não foi observado hidrocefalia ou qualquer outro evento adverso significativo, e nenhum tratamento foi encerrado devido a EA.

Veerapandiyan et al. 2020⁵⁴ relatam que 41,7% dos pacientes apresentou dor de cabeça após a administração de pelo menos uma das doses de nusinersena. Após a administração de nusinersena, um paciente foi hospitalizado uma vez para realizar um *patch* de sangue epidural (uso de sangue autólogo a fim de fechar um ou mais orifícios na dura-máter da medula espinhal), e outro apresentou convulsão que, de acordo com os autores, não foi relacionada ao tratamento. 33,3% dos participantes relataram dor no local da administração. Não foi relatada descontinuação do tratamento para nenhum indivíduo.

Todos os pacientes incluídos no estudo de **Yeo et al., 2020**⁶⁰ apresentaram um ou mais EA. Foram relatados dois EA graves, resultando em hospitalização: uma queda com fratura de compressão vertebral e uma celulite nas pernas, devido a linfedema crônico dos membros inferiores.

Walter et al., 2019⁵⁷ relataram que a administração de nusinersena foi geralmente bem tolerada. Quatro pacientes apresentaram cefaleia pós punção lombar em um total de 11 vezes de 108 punções (10%). Um paciente relatou fadiga após aplicação intratecal e sete pacientes tiveram dor lombar nas 48 horas após aplicação intratecal. Nenhum paciente apresentou sinais e sintomas clínicos ou radiológicos de hidrocefalia comunicante. Testes laboratoriais de segurança apresentaram resultados normais, de acordo com os autores, especialmente sem sinais de nefrotoxicidade.

6.2.3.3. Outros desfechos avaliados

Além da função motora e segurança, alguns estudos avaliaram outros desfechos, como o PedsQL, as escalas SMAFRS e EK, além de espirometria, IMC e escoliose.

- PedsQL e SMAFRS

No estudo de **Yeo e colaboradores (2020)**⁶⁰ os participantes apresentavam uma mediana de 31,5 pontos (n=6) na escala SMAFRS no início do estudo. De acordo com os autores, houve variabilidade individual acentuada nas atividades de função diária com quatro participantes relatando declínio e dois relatando estabilidade ou melhoria. Com relação à escala *PedsQL Multidimensional Fatigue Scale*, os pacientes apresentavam uma mediana de 58 pontos (n=6) na linha de base. A variabilidade individual acentuada na fadiga foi vista em todos os domínios avaliados (geral, cognição e repouso) pelo PedsQL. Segundo os autores, um paciente melhorou significativamente (pontuação total de 11 pontos) ao longo de 14 meses, mas foi diagnosticado com apneia obstrutiva e foi submetido ao CPAP aos três meses de acompanhamento e terapia para perda de peso.

- IMC

No estudo de **Osmanovic et al., 2020**⁵⁹ apenas o IMC foi correlacionado, com significância estatística, à deterioração da doença. Idade, tipo de AME, número de cópias de SMN2, duração da doença, capacidade de andar e função motora na linha de base não tiveram associação com a evolução da doença.

- Escoliose

No estudo de **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, 12 pacientes do grupo nusinersena que não deambulavam (oito com AME 5q tipo II e quatro com AME 5q tipo III), que tiveram 18 ou 24 meses de acompanhamento e cujo ângulo de Cobb foi medido no início e na última avaliação, mostrou agravamento progressivo da escoliose. Nesses pacientes, o ângulo de Cobb na linha de base era de 18,4° (variação: 0° a 40°) e 37,1° (variação: 10° a 80°) na última avaliação. Este grupo de pacientes tinha uma idade média inicial de sete anos (variação: 3 a 10 anos) e uma duração média da doença de 5,8 anos (variação: 2 a 9 anos). Destes pacientes, três foram submetidos a artrodese espinhal devido a extensa escoliose (ângulo de Cobb >45°) durante o período de acompanhamento.

- Escala Funcional EK

Em **Mendonça et al., 2020**⁶⁵, os pacientes com mais de 18 anos ainda foram avaliados por meio da escala EK (*Egen Klassifikation functional scale*), que avalia atividades funcionais diárias em pacientes com AME e distrofia muscular de Duchene. Nove dos 41 pacientes tratados com nusinersena eram adultos (cinco apresentavam AME 5q tipo III (55,5%) e todos possuíam três cópias de SMN2). Cinco pacientes experimentaram uma mudança de pelo menos dois pontos na

escala EK desde o início, apresentando melhora no controle de cabeça e tronco, qualidade de voz e força de tosse e fadiga. A maioria dos pacientes (7 de 9) tinha fusões espinhais anteriores, o que acrescentou dificuldade técnica à administração intratecal.

- Espirometria

No estudo de **Maggi et al., 2020**⁶⁹, foi observado um aumento de CVF% em 14 meses (mediana + 7%; $p = 0,031$) no subgrupo de pacientes com AME 5q tipo III que deambulavam. Em menor grau, o VEF1% melhorou entre a linha de base e 14 meses em toda a população com AME 5q tipo III (+ 3%; $p = 0,0499$). Nos pacientes com AME 5q tipo II, o pequeno tamanho da amostra dificultou as comparações estatísticas.

Em **Walter et al., 2019**⁵⁷, na linha de base a CVF% era de 94,54 (DP 15,45), passando para 99,54 (DP 12,42) no dia 300 ($p = 0,035$).

6.2.4. Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Os estudos observacionais e o estudo de fase 1b/2a incluídos foram avaliados utilizando o formulário de avaliação de qualidade de Newcastle-Ottawa. Com exceção do estudo de Moshe-Lille et al. (2020)⁶⁸ e Mendonça et al. (2020)⁶⁵, que apresentaram alta qualidade metodológica, todos os outros apresentaram baixa qualidade, principalmente por não apresentarem coorte não-exposta e constarem, em sua maioria, de estudos com baixa representatividade da população analisada (Apêndice C).

O ECR incluído, conduzido por Mercuri et al. (2018)⁷⁰, foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane (RoB 2). O estudo apresentou baixo risco de viés para todos os domínios da ferramenta, avaliando os desfechos levantados neste relatório: escore HFMSE, RULM e WHO *motor milestone* (Apêndice D).

6.2.5. Evidência complementar

De forma a complementar, as evidências acerca da segurança do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q de início tardio, a análise integrada de ensaios clínicos conduzida por **Darras et al. (2019)**⁵² foi incluída neste relatório. Trata-se de uma análise integrada dos resultados de segurança de ensaios clínicos realizados com pacientes com AME 5q de início precoce (CS3A e ENDEAR) e início tardio (CS1, CS10, CS2, CS12 e CHERISH). O ensaio clínico de fase 1 (CS1) multicêntrico e aberto com escalonamento de dose, incluiu 28 pacientes com idade entre 2 e 14 anos com uma deleção do gene homozigoto SMN1. Seis participantes receberam uma dose única de 1, 3 ou 6 mg, enquanto outros dez participantes receberam uma dose de 9 mg. Dezoito dos 22 participantes em CS1 que receberam uma dose ≥ 3 mg foram incluídos no estudo de extensão (CS10). Os pacientes incluídos em CS10 receberam uma dose única de 6 mg ($n=4$) ou 9 mg ($n=14$) de nusinersena. Os ensaios clínicos fase 2 (CS2) e sua extensão (CS12) e o ECR de fase 3 controlado com placebo

(CHERISH) foram descritos anteriormente. O estudo avaliou eventos adversos (EAs), que foram definidos como qualquer ocorrência médica desagradável temporariamente associada ao estudo ou medicamento. EA grave foi definido como qualquer EA que resultou em morte, internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente, incapacidade persistente ou significativa, interrupção substancial da capacidade de conduzir uma vida normal ou que resultou em defeitos congênitos na descendência do participante. Também foram avaliados exames físicos e neurológicos, sinais vitais, testes laboratoriais clínicos (sorologia, hematologia e exame de urina) e eletrocardiogramas (ECGs). As análises clínicas laboratoriais foram avaliadas usando análise de mudanças em relação ao intervalo normal da linha de base aos valores mínimos (baixo) e máximo (alto) pós-linha de base. Ao todo, **o estudo de Darras e colaboradores (2019) incluiu 140 pacientes com AME 5q de início tardio tratados com nusinersena, com média de idade no início do estudo de 5,5 (DP 3,2) anos. Já o grupo controle incluiu 42 pacientes, com idade média de 3,9 (DP 1,6) anos no início do estudo.**

Um total de 96% (134/140) dos participantes tratados com nusinersena e 100% (42/42) dos participantes do grupo controle experimentaram pelo menos um EA. A incidência de EA grave em participantes tratados com nusinersena foi menor do que no grupo controle para AME 5q de início tardio (16% vs. 29%). Nenhum dos participantes com AME 5q de início tardio morreu durante o estudo. Os EA mais comuns relatados pelos pacientes de início tardio que utilizaram nusinersena foram febre (37%), dor nas costas (29%), dor de cabeça (37%), nasofaringite (26%) e vômito (26%). 20 de 140 (14%) pacientes do grupo nusinersena e 3 de 42 (7%) do grupo controle apresentaram **escoliose**. A incidência de **doenças respiratórias**, torácicas e mediastinais em participantes tratados com nusinersena foi de 44%, enquanto as infecções do trato respiratório superior no grupo nusinersena e controle, foram de 39% e 45%, respectivamente. Com relação aos **distúrbios cardíacos e resultados de ECG**, o mais comum nos grupos de tratamento com nusinersena foi taquicardia, ocorrendo em 4% (5/140) das crianças e 5% (2/42) no grupo controle. A incidência de mudanças de ECG clinicamente significativas para anormais entre todos os participantes tratados com nusinersena foi de 0% (0/109) e de 6% entre os participantes tratados com controle (2/33). A **Síndrome Pós-Punção Lombar** foi relatada em 27 de 140 (19%) dos participantes com início tardio que foram tratados com nusinersena: 11% relataram eventos leves, 7% relataram eventos moderados e <1% relataram um evento grave. 20% dos pacientes no ECR CHERISH tratados com o medicamento apresentaram plaquetopenia (vs. 26% no grupo controle). Não houve mudanças sustentadas para **plaquetopenia** e nenhum EA de trombocitopenia foi relatado. Não houve casos de **trombocitopenia prolongada ou grave** em participantes tratados com nusinersena, nem houve qualquer EA relacionado a sangramento associados à plaquetopenia relatados na população tratada com nusinersena. A incidência EA de **doenças renais e urinárias dos pacientes do estudo CHERISH** foi de 4% e 1% para nusinersena e controle, respectivamente. A incidência de mudanças para nitrogênio uréico elevado no sangue, creatinina elevada ou cistatina C elevada foi baixa nos grupos tratados com nusinersena (1-2%) e controle (0-2%). 17% e 15% dos pacientes no grupo nusinersena e controle, respectivamente, apresentaram pelo menos um resultado positivo de proteinúria (definido como $\geq 1+$ na fita reagente de urina). Com relação à **função hepática**, a incidência de

mudanças para bilirrubina total alta (direta), bilirrubina total alta (indireta) e fosfatase alcalina alta foi baixa no estudo CHERISH entre nusinersena e controle (0% vs. 0%, 0% vs. 2% e 0% vs. 0%, respectivamente).

6.2.6. Conclusão das evidências

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo I. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses. Como relatado pela própria bula aprovada pela autoridade sanitária para o medicamento: *“estão disponíveis informações limitadas sobre a duração do efeito terapêutico e segurança do SPINRAZA® (nusinersena) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento”*.⁴⁸

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)⁶⁸, Mendonça et al. (2020) e Mercuri et al. (2018)⁷⁰ apresentaram algum grupo comparador ou de controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos II e III - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)⁶⁸, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

Considerando os resultados dos estudos, e que a maioria estratifica os resultados de acordo com o tipo de AME 5q de início tardio, optou-se por apresentar os desfechos neste relatório, sempre que possível, em pacientes com os tipos II e III separadamente. Isso foi motivado por algumas diferenças observadas entre estes pacientes, a saber:

- 1) diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo II apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade). Enquanto aqueles classificados com o tipo III apresentam expectativa de vida similar à da população em geral.^{1,4,28}

2) os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo II alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo III, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo III já alcançarem marcos superiores e, conseqüentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.

3) grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de SMN2, capacidade motora, capacidade de deambular, dentre outras características. No estudo CHERISH⁷⁰, por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo III.

Com relação aos desfechos, não foram encontrados estudos que avaliassem ganho no tempo de sobrevivência dos pacientes, e o principal desfecho avaliado foi a função motora, mensurada por diferentes escalas e ferramentas. O grande número de escalas diferentes utilizadas reflete a variabilidade do estadiamento da doença nos pacientes dos diferentes estudos. Este cenário torna complexa a percepção da dimensão do ganho proporcionado pelo medicamento, especialmente na ausência de um grupo comparador.

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes > 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo III do que o tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo II. Szabó et al. (2020)⁵⁵ apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo II.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)⁵⁰ utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)⁷⁰ e Veerapandiyan et al. (2020)⁵⁴ apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)⁵⁰ no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)⁶⁷, os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo III e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)⁶⁰ relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.^{67,68}

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação econômica

O demandante apresentou uma Análise de Custo-Efetividade (ACE) visando analisar os custos médicos diretos e anos de vida ajustados pela qualidade (QALY, do inglês *Quality-Adjusted Life Year*) de pacientes com AME 5q de início tardio em uso de nusinersena, comparando com pacientes que não utilizam o medicamento. Foi realizada na perspectiva do SUS, utilizando taxas de desconto de 5% tanto para desfechos de custo quanto de efetividade. A ACE foi avaliada neste relatório à luz das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 14).⁷¹

Quadro 14. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

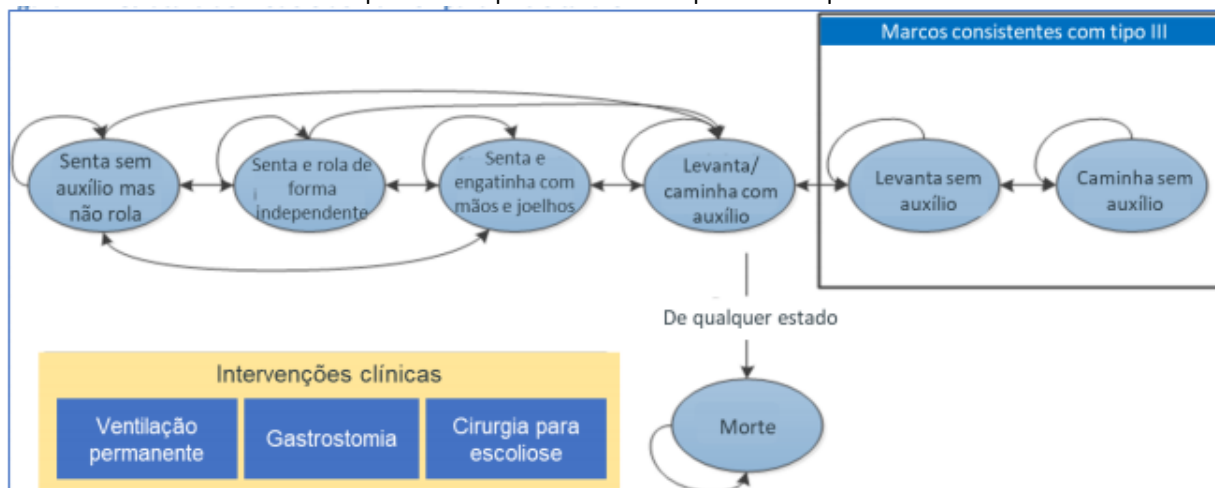
Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado. O demandante apresentou um estudo de custo-utilidade, um tipo de estudo de custo-efetividade.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Nusinersena x tratamento convencional (tratamento sem o uso de nusinersena)	Adequado.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com AME 5q de início tardio	Parcialmente adequado. A AME 5q de início tardio engloba os tipos II; III e IV. As evidências sugerem haver diferenças entre os resultados da terapêutica de acordo com os tipos II e III, a data de início dos sintomas, e a data de início do tratamento com nusinersena. Parece adequada a separação dos subtipos de pacientes com AME 5q II e III e por idade de início de tratamento.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Sobrevida, escala motora (HFMSE) e qualidade de vida estimada para ajuste da utilidade	Parcialmente adequado. O principal problema encontrado foi a extrapolação dos efeitos do medicamento para além do tempo máximo estimado nos estudos disponíveis. O desfecho de sobrevida é estimado usando o estudo CHERISH até os 15 meses e, após isso, estimado pelo estudo de Zerres et al. (1997) que apenas relata a história natural da doença e apenas para pacientes do tipo II, pois afirma que pacientes com AME tipo III tem sobrevida similar a população geral. Os desfechos motores não são os únicos que podem influenciar na qualidade de vida do paciente com AME 5q de

		início tardio, mas também desfechos respiratórios, possibilidade de realizar atividades, dentre outros. Além disso, o demandante utiliza dados de qualidade de vida para os pacientes baseados na opinião de cinco especialistas de um estudo não publicado e estima a qualidade de vida de cuidadores, diminuindo da população geral com dados de um estudo publicado.
Horizonte temporal	80 anos	Inadequado. Não há estudos que embasem um horizonte temporal superior a 24 meses. Conforme a própria bula, estão disponíveis informações muito limitadas sobre a eficácia e segurança do tratamento após 3 anos de uso. Além disso, a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018.
Taxa de desconto	Taxa anual de 5% para custos e desfechos de efetividade	Adequado. Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).	Parcialmente adequado. A forma de estimar a qualidade de vida e as fontes de dados de sobrevida apresentam limitações.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Dados de qualidade de vida dos pacientes foram obtidos por meio da opinião de especialistas na estimativa de utilidade baseada no questionário EQ-5D-Y. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores são oriundos da subtração dos valores de perda de qualidade de vida dos resultados de dois estudos distintos, ambos no contexto da população do Reino Unido.	Inadequado. Os dados não foram obtidos de medidas de qualidade de vida realizados diretamente com pacientes e cuidadores.
Estimativa de recursos gastos e de custos	Custos médicos diretos: <ul style="list-style-type: none"> • Custos de aquisição de nusinersena; • Custo de administração ambulatorial; • Custo de administração hospitalar; • Custo de suporte ventilatório permanente; • Custo da cirurgia de escoliose; • Custo de gastrostomia. 	Adequado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado.
Pressupostos do modelo	Critérios de abandono de terapia Os critérios assumidos para interrupção do tratamento no modelo proposto são: realização de cirurgia de escoliose; paciente não atingir, no período de 15 meses, marcos além de se sentar sem suporte, mas não rolar.	Adequado.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.	Parcialmente adequado. Não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação dos resultados.

O demandante apresentou um modelo de Markov para AME 5q de início tardio, feito a partir de experiências coletadas em um painel de especialistas, com um horizonte temporal de 80 anos. Para simular a evolução clínica dos pacientes com AME 5q de início tardio, o demandante construiu um modelo contendo seis estados de saúde baseados na

escala HFMSSE e nos critérios motores da Organização Mundial da Saúde (OMS), além do estado de morte (Figura 3). No modelo, foram consideradas, também, as prováveis intervenções clínicas que poderiam gerar impactos nos custos avaliados.

Figura 2. Estrutura do modelo de Markov apresentado pelo demandante para AME 5q de início tardio.



De acordo com o demandante, o horizonte temporal da análise foi assumido como igual a expectativa de vida da população, que assume 80 anos para AME 5q de início tardio. Embora seja possível que o nusinersena proporcione benefícios a longo prazo para essa população, ainda não há estudos que comprovem sua natureza e magnitude. Os estudos avaliando o uso de nusinersena, relatadas na seção 6 deste relatório (“Evidências Clínicas”), apresentam tempo de duração entre 10 e 24 meses. Os estudos de história natural da doença relatam uma sobrevida mediana de 25 a 35 anos para pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II; e sobrevida similar à da população geral, apenas para portadores do tipo III.^{1,72} Vale considerar também que a expectativa de vida da população brasileira, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, foi de 76,3 anos em 2018, tornando os 80 anos não condizentes com a realidade do Brasil.⁷³

Em relação à estrutura do modelo, os estados de saúde adotados foram relacionados unicamente à função motora alcançada pelos pacientes. Entretanto, este é apenas um dos fatores que podem interferir na qualidade de vida dessa população. A ventilação permanente, a gastrostomia e a cirurgia para escoliose - intervenções clínicas consideradas como custo no modelo apresentado – também podem ter importante influência na qualidade da vida do paciente com AME 5q de início tardio.

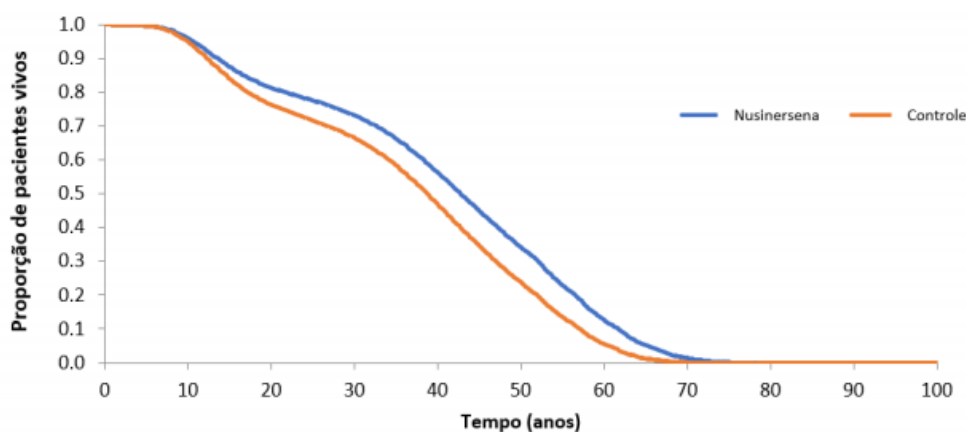
7.1.1. Dados de Sobrevida

Para a sobrevida, o demandante utilizou dados do estudo CHERISH, um estudo randomizado, duplo-cego e de fase III, que teve um período de acompanhamento de 15 meses e não apresentou mortes.⁴⁹ Desse modo, de acordo com

o demandante, não houve a necessidade de parametrizar as curvas de sobrevida para os primeiros 15 meses de análise. Após os primeiros 15 meses, foram utilizados dados do estudo de Zerres e colaboradores (1997) para estimar a sobrevida dos pacientes que não atingiram marcos motores condizentes com a AME 5q de início tardio, todavia Zerres mostra uma curva de sobrevida e eventos diferentes para os tipos II e III.⁷² Ademais, foi assumido que os pacientes que atingissem os marcos motores condizentes com o tipo III poderiam ter a mesma sobrevida da população geral.

Para a construção das curvas de sobrevida do nusinersena e do controle, não fica claro o motivo que levou à definição do fator de correção de 0,5 para ajuste do risco de mortalidade entre os pacientes do tipo II e a população geral. Justificou-se a utilização para evitar superestimar o potencial ganho de sobrevida com nusinersena (Figura 4).

Figura 3. Curvas de sobrevida nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.



Apesar da sobrevida ser um dos principais desfechos de interesse ao se avaliar tecnologias em saúde, deve-se considerar que este desfecho não foi avaliado pelos estudos recuperados sobre nusinersena para AME 5q de início tardio. Isso pode ser devido à história natural da AME 5q de início tardio e pelo fato de o tempo de acompanhamento máximo dos estudos não ser o suficiente para observar o desfecho de mortalidade. Considerando essas limitações, o demandante usou métodos para estimar a sobrevida da população, já que o estudo usado como base tem apenas 15 meses de acompanhamento. Nesta análise, todo o pressuposto foi realizado com base em dados extrapolados para um tempo muito além do relatado nos estudos recuperados, já que o tempo de acompanhamento da evidência utilizada como base é de pouco mais de um ano, correspondendo à cerca de 1/10 da primeira fração do gráfico apresentado na Figura 4. A diferença observada entre o grupo nusinersena e controle neste gráfico ocorre apenas após 10 anos, muito superior à evidência disponível, tornando ainda mais incoerente o horizonte de 80 anos assumido na análise.

7.1.2. Probabilidades de transição

A distribuição dos pacientes por estado de saúde, no início do horizonte temporal, foi realizada de acordo com a linha de base do estudo CHERISH.⁴⁹ Desse modo, as probabilidades entre os estados de transição definidos foram estimadas de acordo com os marcos motores observados nos 15 meses do artigo publicado do CHERISH, mensuradas por

meio da escala HFSME. Após os primeiros 15 meses, as probabilidades foram calculadas baseadas no escore médio observado em pacientes que atingiram determinados marcos motores e no aumento ou redução mensal dos escores nos braços nusinersena e controle em dados não publicados do estudo CHERISH. Foi considerado aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle (Figura 5).

Figura 4. Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio

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

Por meio desses dados do escore da escala HFMSE para cada estado de saúde, o demandante afirmou ter calculado as probabilidades de transição de longo prazo entre os estados (Figura 6).

Figura 5. Probabilidades de transição para os braços nusinersena e controle apresentadas pelo demandante para AME 5q de início tardio.

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

As probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH, assim como a distribuição dos pacientes na linha de base, acabam tornando o modelo restrito aos pacientes com AME 5q de início tardio do tipo II e com a forma

mais agressiva do tipo III (ou condizentes com o tipo IIIa).^{49,72,74} Dentre os critérios de elegibilidade do estudo CHERISH estão pacientes com idades entre 2 e 12 anos, com capacidade de sentar-se independentemente, sem histórico de capacidade de caminhar independentemente. Assim, pacientes com o tipo III que apresentam características condizentes com o tipo IIIb podem não ter sido incluídos na análise, já que eles podem apresentar início dos sintomas entre três e 30 anos de idade e muitos alcançam marcos motores maiores, como a capacidade de deambular.^{50,57,67,74} Essas afirmativas podem ser corroboradas tanto pelo estudo de história natural da doença usado como premissa no modelo apresentado pelo demandante, quanto pelos estudos incluídos na seção de evidências, que sugerem uma diferença entre os marcos motores alcançados por pacientes com o tipo II e tipo III.⁷² Portanto, as probabilidades de transição usando como base o estudo CHERISH não compreendem todo o universo de pacientes com AME 5q de início tardio.

Ademais, não fica claro se o ajuste dos escores utilizados após os 15 meses (aumento de 0,26 nos escores do braço nusinersena e redução de 0,07 nos escores do braço controle) se aplicarão durante todo o horizonte temporal de 80 anos. E, na ausência de evidência de longo prazo avaliando o escore com o nusinersena, esse aumento constante pode não ocorrer, assim como apresentado no estudo de Darras et al. (2019)⁵⁰, que inclui pacientes que também presenciaram piora do escore em alguns momentos da análise. Adicionalmente, o mesmo estudo citado, que foi usado como fonte para o marco motor “anda sem auxílio”, não apresenta grupo controle, não sendo possível saber a procedência do dado apresentado para o controle na tabela (Figura 03).⁵⁰

7.1.3. Critérios de abandono e necessidade de intervenções clínicas

De acordo com o demandante, não existem critérios claros para interrupção do tratamento com nusinersena, logo, foram assumidos alguns critérios de interrupção como premissas para fins de modelagem: realização de cirurgia de escoliose ou quando, no período de 15 meses, não são alcançados marcos motores além de se sentar sem suporte, mas não rolar. Ademais, foi considerado que quando o paciente abandonava o tratamento a sua resposta seria igual à do grupo controle.

Em relação a necessidade de intervenções clínicas, foi assumido que:

- Cirurgia de escoliose: 43% dos pacientes com atingimento de marcos motores consistentes com AME 5q de início tardio passam por cirurgia de escoliose, sendo que pacientes em uso de nusinersena que não caminham levam 12 anos para necessitar da cirurgia, enquanto pacientes do grupo controle levam 10 anos. Já pacientes que caminham levam 15 anos para ambos os grupos. Todavia, não existem evidências para estas premissas de ganho de tempo com o uso de nusinersena utilizadas no modelo, já que os estudos têm tempo de acompanhamento de até 24 meses;

- Suporte ventilatório permanente: a premissa foi baseada em dados publicados por Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵ e independe do uso ou não de nusinersena, justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle;
- Gastrostomia: baseado no estudo de Bladen e colaboradores (2014)⁷⁵, assume-se que 14% dos pacientes precisam de gastrostomia independente do uso ou não de nusinersena, também justificado pela inexistência de dados que comparem nusinersena com controle.

O demandante assumiu uma taxa de 20% de interrupção do tratamento para pacientes que passaram por cirurgia de escoliose, entretanto a fonte dessa premissa não foi referenciada. Esse ponto também foi abordado pelo comitê do NICE, que relatou que, com os avanços da cirurgia de escoliose, a administração de nusinersena pode ser continuada em pacientes que passaram por ela, desde que não apresente risco ao paciente.⁷⁷

Quanto às intervenções clínicas, o demandante justifica que, na ausência de dados avaliando suporte ventilatório permanente e gastrostomia comparando nusinersena e controle, assumiu-se no modelo uma porcentagem igual para os dois grupos. De acordo com o estudo referenciado, o suporte ventilatório invasivo é pouco frequente em pacientes com AME 5q de início tardio. Quanto ao suporte não invasivo, o estudo relata que cerca de 10% dos pacientes com AME 5q tipo II necessitam dele entre os seis e 19 anos de idade, e em pacientes não deambulantes com o tipo III isso ocorre em 7%. Quanto à gastrostomia, 14% dos pacientes com o tipo II nesse estudo precisaram ser gastrostomizados, enquanto apenas 4% dos pacientes não deambulantes com o tipo III passaram pela intervenção.⁷⁵

7.1.4. Estimativa de recursos e custos

Os custos utilizados no modelo, de acordo com o demandante, foram:

- Custo de aquisição de nusinersena: no modelo, o demandante adotou o valor de R\$ 140.480,11 por dose, o que representa um custo anual de R\$ 842.880,76 no 1º ano e de R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes, com posologia de acordo com a bula brasileira do nusinersena;
- Custo de administração ambulatorial: R\$ 7,04, de acordo com custo do procedimento “0201010631 punção lombar” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP);
- Custo de administração hospitalar: R\$ 35,10, assumindo que o custo seria a soma dos custos dos procedimentos “0802010199 diária de permanência a maior”, “0802010024 diária de acompanhante criança/adolescente com pernoite” e “0201010631 punção lombar”;
- Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 124.474,97. Esse valor, de acordo com o demandante, em relação ao procedimento hospitalar, foi obtido por meio do cálculo da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatadas no resumo apresentado em um congresso por Tulinius e colaboradores (2018),

multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela Conitec em relatório de suporte ventilatório domiciliar (2018). Já em relação ao ambulatorial, foi obtido no mesmo relatório da Conitec (2018). De acordo com o demandante, os valores foram corrigidos para valores de 2019 usando a inflação médica;

- Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 6.760,84. Esse valor foi obtido por meio de busca no Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH-DataSUS) por cirurgias de artrodese cervical ocorridas no período de janeiro a dezembro de 2019. De acordo com o demandante, foi realizada a média por hospitalização das ocorrências encontradas;
- Custo de gastrostomia: R\$ 578,61. O demandante assumiu a média dos custos dos procedimentos “0309010039 gastrostomia endoscópica percutânea (inclui material e sedação anestésica)”, “0407010211 gastrostomia” e “0407010220 gastrostomia videolaparoscópica”.

Não foram adicionados custos relacionados com eventos adversos, uma vez que os eventos adversos observados não foram atribuídos ao uso de nusinersena no estudo CHERISH. Entretanto, cabe lembrar que o tempo de acompanhamento dos estudos publicados não permite concluir quanto à segurança do tratamento a longo prazo e, conseqüentemente, os eventos adversos permanecem como incertezas.

No modelo foram considerados tanto os dados de qualidade de vida dos pacientes, quanto dos cuidadores. Os valores de qualidade de vida dos pacientes foram baseados na opinião de cinco especialistas e na estimativa de utilidade por meio da aplicação do questionário EQ-5D-Y de um estudo não publicado. Os dados de qualidade de vida dos cuidadores foram apresentados pelo demandante a partir da subtração dos valores de perda de qualidade de vida relatados no estudo de Bastida e colaboradores (2017) da qualidade de vida da população geral.⁷⁶ Ademais, de acordo com o demandante, no ciclo em que ocorre morte de pacientes, foi computado um valor de perda de qualidade de vida ao cuidador equivalente a -0,042. Os valores de utilidade utilizados no modelo pelo demandante podem ser consultados na Figura 7.

Figura 6. Valores de utilidade utilizados no modelo apresentados pelo demandante para AME 5q de início tardio.

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

A qualidade de vida de pacientes com doenças neurodegenerativas e que duram toda a sua vida são de extrema importância, já que podem refletir não apenas nos ganhos em escalas ou marcos motores, mas sim o quanto a condição

pode afetar no decorrer da vida e execução de tarefas cotidianas para o paciente. O mesmo se aplica para os cuidadores, em especial daqueles pacientes que requerem maior suporte e auxílio. Apesar da importância, entende-se a dificuldade que pode envolver a avaliação da qualidade de vida de crianças, ainda mais em um cenário de ausência de uma escala validada para a avaliação da qualidade de vida de pacientes com AME 5q.⁷⁷ No entanto, cabe aqui relatar que a determinação dos valores de qualidade de vida embasada na opinião de especialistas - como foi realizado no modelo - pode não refletir o estado dos pacientes e, conseqüentemente, adicionar incertezas ao modelo. Ainda, observou-se que o estudo reportado como fonte da qualidade de vida do cuidador também apresenta resultados de qualidade de vida dos pacientes.⁷⁶

Também é importante lembrar que a aplicação de um questionário de qualidade de vida em um país diferente requer a validação para adequá-lo às suas preferências, assim como o seu resultado. O estudo que foi usado como base para a qualidade de vida da população geral foi realizado no Reino Unido, o que também pode agregar incertezas na estimativa adotada. No mais, apesar do demandante argumentar que a mesma utilidade foi apresentada para a recomendação do NICE, o documento do NICE também pontua as incertezas e fragilidades da estimativa adotada.⁷⁸

7.1.5. Resultado da avaliação econômica

Os valores obtidos após cálculo dos custos totais e QALY nos braços nusinersena e controle, tanto para os pacientes, quanto para os cuidadores, apresentados pelo demandante estão no Quadro 15.

Quadro 15. Valores referentes aos custos totais e QALY para os braços nusinersena e controle para AME 5q de início tardio.

Intervenção	Custos totais após aplicação da taxa de desconto	QALY pacientes	QALY cuidadores
Nusinersena	R\$ 3.930.025	5,74	-7,51
Controle	R\$ 28.186	0,93	-12,55

Assim, a RCEI calculada foi de R\$ 396.086/QALY ganho. Caso a RCEI não levasse em conta a qualidade de vida dos cuidadores, o resultado seria R\$ 811.739/QALY ganho. As premissas adotadas pelo modelo para um horizonte temporal de 80 anos são frágeis e podem estar sobrevalorizando os benefícios do tratamento.

7.1.6. Análise de sensibilidade

Segundo o demandante, devido às diversas incertezas dos parâmetros de entrada do modelo, foi necessário realizar uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos na análise. Como resultado, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 720.517 a R\$ 1.036.829 por QALY. Entretanto, o relatório não relata quais parâmetros apresentam incertezas e qual a origem destas incertezas, além dos valores utilizados, o que limita a interpretação do resultado.

7.1.7. Considerações finais sobre a Avaliação Econômica

O modelo apresentado pelo demandante apresenta limitações e incertezas. Em relação aos dados utilizados para a sua construção, muitas premissas foram baseadas em resultados não publicados, em resumos de congresso, na opinião de especialistas e dados de outros países - predominantemente do Reino Unido. Além disso, o estudo usado como fonte para os desfechos do modelo inclui, em sua maioria, crianças mais jovens, o que não foi observado na maioria dos estudos de vida real avaliando pacientes com AME 5q de início tardio, principalmente quando incluíam o tipo III.

O demandante argumenta que o modelo apresentado é similar a um estudo publicado sob a perspectiva do sistema de saúde sueco e idêntico ao apresentado ao NICE.⁷⁹ Ressalta-se aqui, entretanto, que um modelo econômico deve ser adaptado para ter aplicação em países distintos, não apenas seus custos, mas também nas premissas e fontes utilizadas. Ademais, como relatado no documento, a avaliação do NICE considerou o modelo extremamente complexo e que, apesar de compreender que era condizente com os resultados do ECR disponível, preferiria um modelo mais objetivo.⁷⁸ A recomendação de reembolso desse medicamento, que tinha sido realizada inicialmente apenas para AME 5q tipo I, assim como no Brasil, foi alterada após proposta de acordo de compartilhamento de risco para avaliar o desempenho na vida real do nusinersena e esclarecer as inúmeras incertezas e fragilidades pontuadas pelo comitê para pacientes com AME 5q de início tardio.

Na mesma perspectiva do NICE, considera-se que a incerteza presente em diversos parâmetros assumidos prejudica a interpretação da avaliação econômica. Além disso, como foi evidenciado pelos estudos, há diferença de faixas etárias, entre os marcos motores alcançados, assim como na expectativa de vida entre os pacientes com AME 5q tipo II e III, o que poderia ter sido endereçado em modelos separados por grupos e outras análises específicas, de forma a permitir avaliar a custo-efetividade incremental dos tipos II e III em função das faixas etárias diferentes.

7.2. Impacto orçamentário

7.2.1. Modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante

O demandante apresentou uma Análise de Impacto Orçamentário (AIO), com o objetivo de estimar, no cenário de incorporação do nusinersena para o tratamento da AME 5q de início tardio, qual seria o impacto financeiro para o SUS. A análise foi realizada para um horizonte temporal de cinco anos e não foi aplicada taxa de desconto.

Para estimar a população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena, o demandante considerou os dados epidemiológicos de prevalência relatados no estudo de Norwood e colaboradores (2009)⁴⁶, com uma taxa de 1,5 casos de AME 5q a cada 100.000 habitantes. Nesse estudo, os autores relatam, ainda, que 92% dos casos prevalentes tratam-se dos tipos II e III da AME 5q.⁴⁶ O demandante, então, aplicou as taxas de prevalência à população brasileira estimada pelo IBGE (211.755.692 habitantes). Dessa forma, prevê-se que atualmente haja 2.932 pacientes

vivendo com AME 5q de início tardio no Brasil. Adicionalmente, em relação à incidência, o demandante utilizou os dados relatados no estudo de Prior e colaboradores (2010)⁸⁰, de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos, dos quais estima-se que 40% correspondam à AME 5q de início tardio.⁸⁰ O cálculo anual de novos casos de AME 5q realizada pelo demandante está apresentada na Figura 8.

Figura 7. Estimativa do número de pacientes incidentes com AME 5q no Brasil, segundo o dossiê do demandante.

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

A partir dessa estimativa, o demandante propõe diferentes cenários de difusão do nusinersena entre os pacientes elegíveis ao tratamento. Foram assumidas taxas de difusão do tratamento para pacientes incidentes e prevalentes. Para pacientes incidentes, considerou-se uma difusão mais rápida nos primeiros anos, com estabilização até o quinto ano de tratamento (Figura 9).

Figura 8. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes.

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

Para os pacientes prevalentes, por outro lado, o demandante propôs uma curva mais lenta de difusão do medicamento (Figura 10). O demandante afirma que assumiu essa premissa, uma vez que acredita haver barreiras estruturais no sistema de saúde para que grande parcela dos pacientes sejam absorvidos para início do tratamento. Afirma também que a difusão inicial do tratamento de pacientes prevalentes, no cenário base, foi baseada em expectativas de absorção destes pacientes pelo SUS, exposta por membros do Departamento de Gestão de Incorporação de Tecnologias no SUS (DGITIS/SCTIE/MS), que estima que cerca de 200 pacientes sejam tratados no primeiro ano após incorporação do medicamento para a AME 5q de início tardio. Para os cenários alternativos (1 e 2), foram assumidas uma taxa de difusão intermediária e uma equivalente ao tratamento do número de pacientes com AME tipos II e III atualmente cadastrados no mapeamento feito pelo Ministério da Saúde para receber o tratamento com nusinersena (Figura 10). O demandante estabelece o número de pacientes com AME 5q tipos II ou III atualmente cadastrados no Ministério da Saúde a partir dos dados da Ouvidoria do SUS, no qual os pacientes ou responsáveis poderiam realizar um cadastro prévio pelo telefone 136. Segundo o demandante, até o momento de elaboração do dossiê, 467 pacientes com AME 5q de início tardio estavam aguardando tratamento com nusinersena, o que representa 16% da estimativa epidemiológica para os tipos II e III da

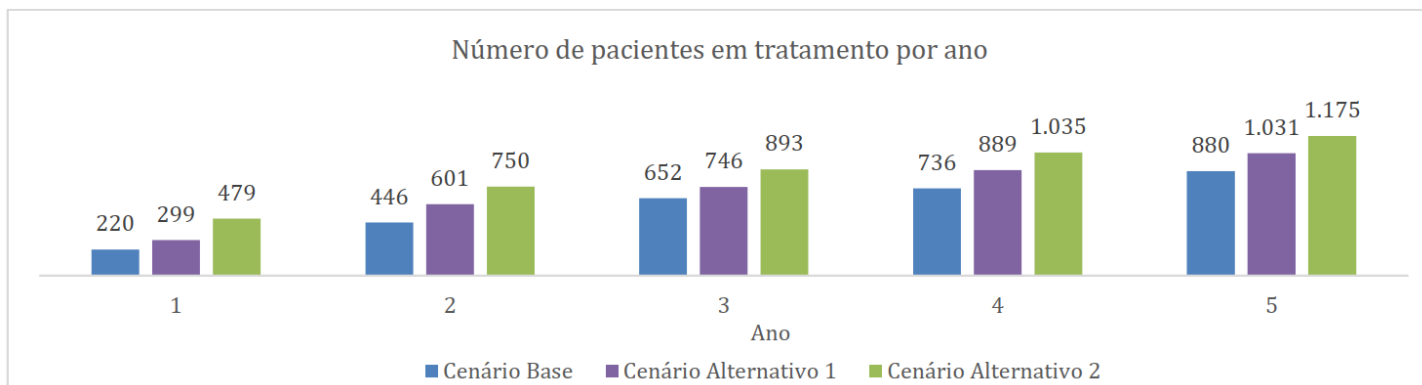
doença. Por fim, os pacientes atualmente atendidos por via judicial (cerca de 150 indivíduos) para receber nusinersena não foram incluídos na análise.

Figura 9. Cenários de taxa de difusão propostos pelo demandante para o uso de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes.

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

Em relação à descontinuação, o demandante aplicou uma taxa anual de 5% de descontinuação do tratamento, segundo dados não publicados de outros países. Dessa forma, a estimativa de população elegível ao tratamento está apresentada na Figura 11, e pode variar de 880 no cenário base a 1.175 no cenário alternativo 2 no quinto ano após a incorporação.

Figura 10. Estimativa do número de pacientes tratados com nusinersena por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento.



O demandante assumiu na presente análise, apenas o custo de aquisição do nusinersena, argumentando que a incorporação do medicamento não alteraria a prática clínica atual. Ou seja, os cuidados e terapias de suporte já utilizados pelos pacientes continuarão fazendo parte do manejo clínico, a fim de potencializar os resultados de nusinersena. É importante ressaltar aqui que, de acordo com o relatório de incorporação nº 449/2019 da Conitec, o custo anual por paciente com o manejo clínico de pacientes com AME 5q de início tardio é de R\$ 25.415,00.⁸¹ Adicionalmente, não foram considerados os custos relacionados à administração intratecal ou ao manejo de eventuais eventos adversos. Embora esses custos possam representar uma pequena parcela quando comparados ao custo do medicamento, ainda assim seria mais adequado se fossem considerados na análise.

Com relação ao custo da ampola, assim como na avaliação econômica, o demandante utilizou o custo médio de R\$ 140.480,11 por frasco de nusinersena, e a posologia considerada no tratamento foi aquela prevista na bula do medicamento, a saber: seis ampolas no primeiro ano de tratamento e três ampolas nos anos subsequentes.

Dessa forma, baseado no delineamento da análise proposta pelo demandante, a estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano e a estimativa de impacto orçamentário estão apresentadas nas Figuras 12 e 13, respectivamente.

Figura 11. Estimativa do número de frascos de nusinersena utilizados por ano em diferentes cenários de penetração de tratamento, segundo dossiê do demandante.

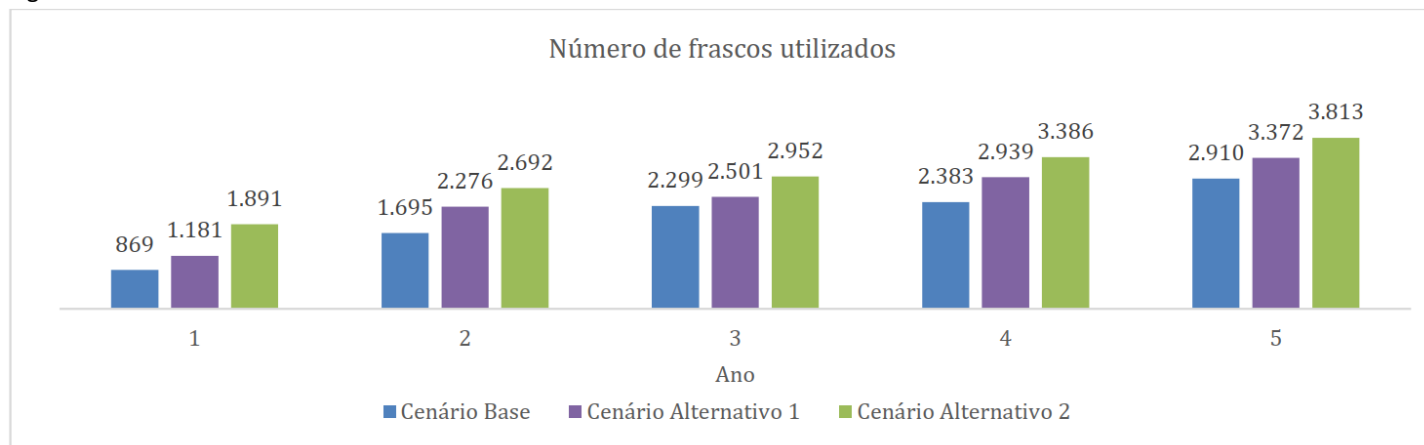
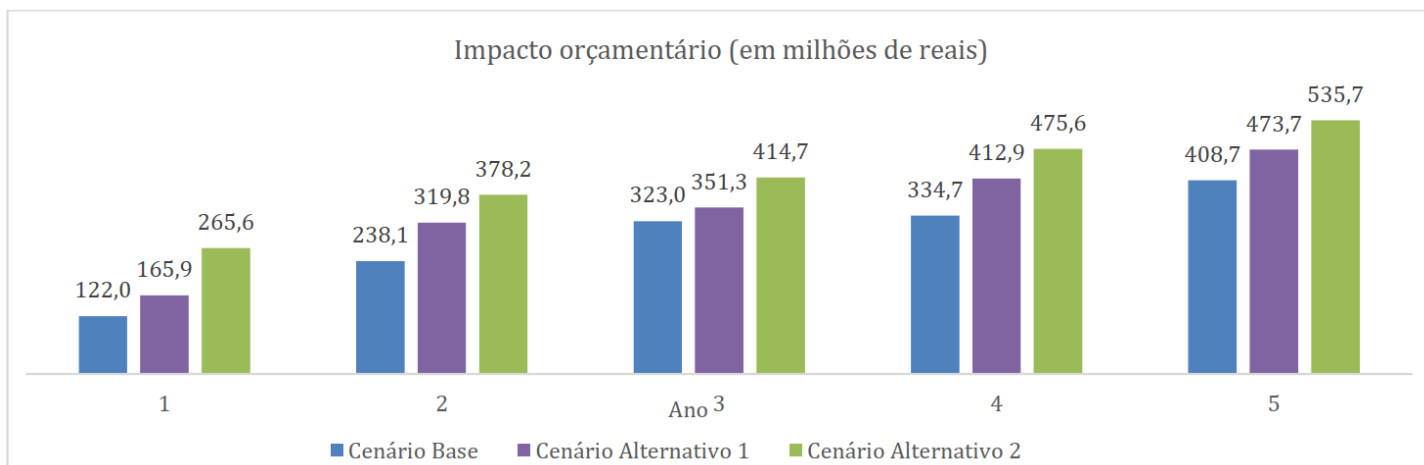


Figura 12. Estimativa do impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena para AME 5q de início tardio, segundo dossiê do demandante.



De acordo com o apresentado pelo demandante, o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena pode variar de R\$ 122 a R\$ 265,6 milhões no primeiro ano após a incorporação; podendo chegar a R\$ 535,7 milhões no quinto ano, a depender da taxa de difusão do medicamento. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos pode variar de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente.

7.2.2. Análise crítica do modelo de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante foi construído utilizando dados epidemiológicos internacionais para estimar a população elegível. Como apontado pelo próprio demandante, a ausência de estudos epidemiológicos recentes no Brasil é uma importante limitação do modelo apresentado. Dessa forma, foram

propostos dois cenários exploratórios, a fim de mitigar eventuais incertezas imputadas no modelo do demandante, apresentados a seguir.

a. Estimativa de impacto orçamentário máxima, considerando a demanda epidemiológica

Muito embora a utilização de nusinersena por 100% dos pacientes elegíveis seja improvável, considerou-se interessante explorar qual seria o custo incremental decorrente da incorporação nesse cenário. De acordo com os dados epidemiológicos apresentados pelo demandante, estima-se que atualmente haja 2.932 pacientes com AME 5q de início tardio no Brasil. Aplicando esse número de pacientes no ano base e acrescentando, ano a ano, os pacientes incidentes de acordo com as taxas relatadas em Prior e colaboradores (2010)⁸² (9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos) obtém-se a população elegível apresentada no Quadro 16. Não foram aplicadas taxas de descontinuação, uma vez que não existem dados publicados sobre esse parâmetro na literatura e que, segundo a bula, o tratamento é contínuo e ininterrupto. Dessa forma, a população elegível estimada varia de 2.392 a 3.413 pacientes do primeiro ao quinto ano após a incorporação, com um total acumulado em cinco anos de 15.868 pacientes elegíveis ao uso de nusinersena (Quadro 16).

Quadro 16. Estimativa de pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica de pacientes com AME 5q de início tardio.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Pacientes elegíveis com AME 5q tipos II e III	2.932	3.054	3.175	3.294	3.413	15.868

Com relação aos custos, nessa análise também foi considerado apenas o custo de aquisição do nusinersena. Entretanto, foram construídos dois cenários:

- Cenário 1: utilizando o preço proposto para a incorporação do medicamento, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola (custo anual do tratamento de R\$ 954.000,00 no primeiro ano, e R\$ 477.000,00 nos anos subsequentes);
- Cenário 2: considerando o custo médio por ampola adotado no modelo econômico do demandante, a saber, R\$ 140.480,11 por frasco (custo anual do tratamento de R\$ 842.880,76 no primeiro ano, e R\$ 421.440,33 nos anos subsequentes).

Os resultados dessa análise estão apresentados no Quadro 17.

Quadro 17. Estimativa de impacto orçamentário da incorporação do nusinersena para 100% dos pacientes elegíveis.

Estimativa de IO considerando que 100% dos pacientes elegíveis utilizarão nusinersena						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
Considerando o preço utilizado na avaliação econômica do demandante	R\$ 2.471.326.095,12	R\$ 1.306.670.231,69	R\$ 1.357.402.304,03	R\$ 1.407.621.742,30	R\$ 1.457.312.270,58	R\$ 8.000.332.643,72

Considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação	R\$ 2.797.128.000,00	R\$ 1.478.932.261,93	R\$ 1.536.352.486,77	R\$ 1.593.192.495,55	R\$ 1.649.433.866,64	R\$ 9.055.039.110,89
---	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

Dessa forma, estima-se que o custo incremental decorrente da incorporação de nusinersena para a AME 5q de início tardio seja de R\$ 8,00 bilhões a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. Como mencionado anteriormente, esse custo ainda deveria ser adicionado aos gastos atuais com o tratamento de suporte dos pacientes, o que corresponde a um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões, considerando a mesma população.

b. Estimativa de impacto orçamentário utilizando os dados de demanda aferida da Ouvidoria do Ministério da Saúde

Num segundo cenário, considerou-se como população elegível os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde para tratamento com nusinersena. De acordo com o dossiê do demandante, em agosto de 2020, havia 467 pacientes com AME 5q de início tardio cadastrados, sendo 247 com AME 5q tipo II e 220 com AME 5q tipo III. Nos anos subsequentes foram aplicadas as taxas de incidência da AME 5q tipo II e III ao longo do horizonte temporal, chegando à população elegível apresentada no Quadro 18.⁸²

Quadro 18. Estimativa de demanda aferida da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena.

Estimativa da população com AME 5q de início tardio elegível ao tratamento com nusinersena						
	2021*	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	326	405	482	559	635	2.407
AME 5q tipo III	255	290	325	359	393	1.621
TOTAL	581	695	807	918	1.028	4.029

*Dados do ano base 467 pacientes cadastrados na ouvidoria em 2020, sendo que a partir de 2021 adicionou-se pacientes incidentes.

Em relação à difusão da tecnologia entre os pacientes elegíveis, os pacientes cadastrados na ouvidoria do Ministério da Saúde foram considerados como os casos prevalentes, e foi assumido que 100% dos pacientes cadastrados iniciariam o tratamento com nusinersena a partir do momento da incorporação. Para os novos pacientes, por outro lado, foram propostos dois cenários de difusão no mercado: 1) cenário 1 - difusão gradual da tecnologia de 20 a 50% em cinco anos; e 2) cenário 2 - 100% dos novos pacientes utilizando nusinersena.

Adicionalmente, a estimativa de impacto orçamentário foi conduzida considerando dois parâmetros de custo do nusinersena: o preço proposto pelo demandante para a incorporação, de R\$ 159.000,00 por ampola; e o preço médio proposto mediante acordo, de R\$ 140.480,11 por frasco-ampola.

A partir dessas premissas, o resultado da análise de impacto orçamentário está apresentado nos Quadros 18 e 19. Considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação, o custo incremental pode variar de R\$ 2,13 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia (Quadro 19). Por outro lado,

considerando o preço proposto mediante acordo, o impacto orçamentário estimado seria de R\$ 1,89 a R\$ 2,13 bilhões acumulados em cinco anos, nos cenários de difusão gradual e de 100% de *market share*, respectivamente (Quadro 20). Ressalta-se, novamente, que esse gasto será somado aos custos direcionados aos cuidados de suporte atualmente já utilizados, estimado em cerca de R\$ 403 milhões acumulados em cinco anos.

Quadro 19. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço proposto pelo demandante para a incorporação.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 170.542.868,44	R\$ 215.221.083,56	R\$ 259.386.184,94	R\$ 303.022.579,23	R\$ 1.259.328.203,79
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 128.372.830,42	R\$ 148.229.814,92	R\$ 167.858.748,86	R\$ 187.252.701,88	R\$ 875.157.423,91
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 298.915.698,86	R\$ 363.450.898,48	R\$ 427.244.933,80	R\$ 490.275.281,11	R\$ 2.134.485.627,69
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 311.155.487,62	R\$ 230.403.366,99	R\$ 267.092.315,95	R\$ 303.403.308,83	R\$ 339.322.786,20	R\$ 1.451.377.265,59
AME 5q tipo III	R\$ 243.443.327,83	R\$ 154.977.496,44	R\$ 171.283.695,98	R\$ 187.421.915,04	R\$ 203.386.127,20	R\$ 960.512.562,48
TOTAL	R\$ 554.598.815,45	R\$ 385.380.863,42	R\$ 438.376.011,93	R\$ 490.825.223,87	R\$ 542.708.913,40	R\$ 2.411.889.828,07

Quadro 20. Estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena, de acordo com a demanda aferida de casos de AME 5q de início tardio, considerando o preço da proposta de compartilhamento de risco.

Cenário 1 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 20 a 50%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 150.678.496,34	R\$ 190.152.713,79	R\$ 229.173.583,60	R\$ 267.727.328,69	R\$ 1.112.645.060,34
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 113.420.310,30	R\$ 130.964.406,95	R\$ 148.307.015,75	R\$ 165.442.013,57	R\$ 773.221.453,95
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 264.098.806,65	R\$ 321.117.120,74	R\$ 377.480.599,35	R\$ 433.169.342,26	R\$ 1.885.866.514,29
Cenário 2 - Estimativa de IO com <i>market share</i> de 100%						
	2021	2022	2023	2024	2025	TOTAL
AME 5q tipo II	R\$ 274.912.937,91	R\$ 203.566.605,90	R\$ 235.982.125,31	R\$ 268.063.711,94	R\$ 299.799.385,73	R\$ 1.282.324.766,80
AME 5q tipo III	R\$ 215.087.707,37	R\$ 136.926.136,77	R\$ 151.333.034,29	R\$ 165.591.517,24	R\$ 179.696.261,14	R\$ 848.634.656,82
TOTAL	R\$ 490.000.645,28	R\$ 340.492.742,68	R\$ 387.315.159,60	R\$ 433.655.229,18	R\$ 479.495.646,87	R\$ 2.130.959.423,62

7.2.3. Conclusão da análise de impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário apresentada variou de R\$ 1,89 a R\$ 9,06 bilhões acumulados em cinco anos. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. O nusinersena é o único tratamento medicamentoso atualmente

disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio e, portanto, seria de se esperar uma rápida difusão da tecnologia no mercado. Por outro lado, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optam por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonam o tratamento pela ausência de resposta clínica.^{67,68}

Adicionalmente, é importante ressaltar que o nusinersena não é um tratamento substitutivo, e sim complementar às terapias de suporte. Considerando a estimativa epidemiológica de indivíduos com AME 5q de início tardio no Brasil, estima-se um custo total acumulado em cinco anos de mais R\$ 403,3 milhões com terapias de suporte aos pacientes com AME 5q tipos II e III, o qual seria somado aos custos de uso do nusinersena.⁸¹ Além disso, há de se considerar gastos com a administração intratecal e com o manejo de possíveis eventos adversos relacionados ao uso do medicamento. Ressalta-se, ainda, que até o momento não existe evidência de que o uso de nusinersena nessa população reduzirá qualquer tipo de gastos médicos diretos, sendo inviável inferir esse tipo de benefício econômico.

Em relação ao preço do nusinersena, foram apresentados dois preços pelo demandante. O preço médio da ampola de nusinersena proposto mediante acordo representa uma redução na ordem de 12% em relação ao preço proposto para a incorporação. Atualmente, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, na base SIASG, o preço praticado para compras públicas do nusinersena é o preço proposto para a incorporação, ou seja, R\$ 159.000,00 por frasco-ampola.

Por fim, há ainda incertezas em relação ao benefício do tratamento para todos os indivíduos com AME 5q de início tardio. Conforme já discutido ao longo do presente relatório, as manifestações clínicas e respostas ao tratamento da AME 5q tipos II e III apresentam importantes diferenças entre si, que parecem estar relacionadas a idade de início dos sintomas, bem como da data de início do tratamento. Dessa forma, parece adequado que sejam realizadas avaliações em separado dos grupos etários e de diagnóstico tipo II e tipo III. A separação dos grupos poderia reduzir um pouco as incertezas dos resultados das avaliações econômicas em função dos elevados custos para o SUS.

8. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomenda o reembolso do nusinersena para pacientes com AME 5q, desde que algumas condições sejam cumpridas. Dentre as condições, são listados critérios de inclusão que abarcam: (1) documentação genética de AME 5q; (2) pacientes pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2 ou que tem a duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas entre a primeira semana após o nascimento e sete meses de idade ou tem 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançaram a capacidade de andar independentemente; (3) não requerem ventilação permanente invasiva. Além disso, há condição de redução substancial no preço do medicamento.⁸³ Ademais, em um relatório recente de revisão rápida de efetividade clínica de adolescentes e adultos com AME (> 13 anos de idade), atualizado em 20 de setembro de 2020, a agência concluiu que não é possível responder à questão de pesquisa devido às

limitações significativas dos estudos incluídos, e que a “evidência disponível serve como informação exploratória para a formulação de uma hipótese científica a ser testada dentro de um desenho de estudo de ensaio clínico controlado”.⁸³

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), da Inglaterra, recomendou o nusinersena como uma opção para o tratamento da AME 5q para pacientes com AME pré-sintomática ou AME tipos 1, 2 ou 3 sob as condições do acordo de acesso gerenciado.⁷⁷

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Escócia, desde julho de 2019, autorizou a prescrição de nusinersena para pacientes com AME tipo II e III por um período de até três anos, enquanto mais evidências sobre a eficácia do nusinersena para essa população é gerada. Essa recomendação foi justificada pela classificação do nusinersena como tratamento “ultra-órfão” para tratamento da AME. A empresa deverá fornecer evidências atualizadas para uma reavaliação final do uso do medicamento nesses grupos de pacientes.⁸⁴

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, recomenda o nusinersena para o tratamento dos indivíduos com AME tipo 1, 2 e 3 com menos de 18 anos.⁸⁵

9. 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 da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3 (86,87).

No ClinicalTrials utilizou-se o termo “*Spinal Muscular Atrophy*”. No Cortellis™, empregou-se a seguinte estratégia de busca: ‘*Indications & Therapy (Active Indications (Spinal muscular atrophy)) AND Current Development Status (Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical) Link to highest status)*’.

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) (88-90).

Assim, no horizonte foram detectadas **seis** tecnologias potenciais para o tratamento da atrofia muscular espinhal (AME) tipos 2 e 3 (Quadro 21).

Quadro 21. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal.

Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
Amifampridina	• Tipo 3	Inibidor dos canais de potássio	Oral	• Fase 2 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

		dependentes de voltagem			
Apitegromabe (SRK-015)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2 • Tipo 3 	Antagonista da GDF8	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 2^a 	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA e FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2018)
CK-2127107 (Reldesemtiv)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2 • Tipo 3 	Ativador de troponina	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 2^a 	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2017)
Piridostigmina	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2 • Tipo 3 	Inibidor da degradação da acetilcolina na placa muscular	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 2^a 	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Modificador de <i>splicing</i> de piridopirimidinona SMN2 (Risdiplam®)	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2; • Tipo 3. 	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Oral	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 2/3^b 	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2019) <u>FDA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2017)
Onasemnogeno abeparvoeque	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo 2 • Tipo 3 	Modulador do gene <i>SMN2</i>	Intravenosa	<ul style="list-style-type: none"> • Fase 3^a 	<u>ANVISA</u> Registrado (2020) <u>EMA</u> Registrado (2020) Designação de droga órfã (2015) <u>FDA</u> Registrado (2019) Designação de droga órfã (2014)

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

Atualizado em: 26/10/2020.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; COX 2 - enzima ciclooxigenase 2; GDF8 - miostatina latente; SMN1 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 1; SMN2 – gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 2.

^a Concluído;

^b Ativo, não recrutando.

A amifampridina é um medicamento administrado pela via oral, de três a quatro vezes ao dia, que bloqueia os canais de potássio dependentes da voltagem, aumentando a concentração de cálcio dentro das terminações nervosas, resultando na melhora das transmissões neuromusculares e, conseqüentemente, no aumento da força e da amplitude muscular (89,90). Apesar de ter obtido registro recentemente para outra indicação clínica, não foi identificado registro em nenhuma das agências pesquisadas para o tratamento da AME até a última atualização desta seção (88-90). Foram localizados dois estudos de fase II em andamento, os quais estão recrutando 12 pacientes com AME tipo 3 e avaliarão a segurança e eficácia da amifampridina na melhora da função motora (87).

O apitegromabe (SRK-015) é um anticorpo monoclonal humanizado do isótipo imunoglobulina G4 (IgG4)/lambda, que inibe a ativação do precursor de miostatina latente (GDF8), administrado pela via intravenosa, uma vez ao mês (86). Foi localizado um estudo clínico, de fase II, que está avaliando a eficácia desse medicamento em pacientes pediátricos e adultos (2 a 21 anos de idade), com AME tipos 2 e 3. A previsão de término desse estudo está para 2021 (87). Até a última atualização desta seção, não havia registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2018 (88-90).

A molécula CK-2127107 (Reldesemtiv) é um medicamento ativador de troponina em músculos esqueléticos, de uso oral, administrado duas vezes ao dia, que tem o potencial de melhorar a função muscular e a performance física (91). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que comparou duas doses (150 e 450 mg) do medicamento em pacientes com AME tipos 2 e 3, em pacientes com idade ≥ 12 anos, durante oito semanas. Apesar do estudo estar concluído, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados, nem registro nas agências pesquisadas. Contudo, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente (89-90).

A piridostigmina é um medicamento de uso oral, administrado quatro vezes ao dia, que atua no sistema nervoso parassimpático inibindo a degradação da acetilcolina na placa muscular, o que pode facilitar a contração muscular (88). Foi localizado um estudo de clínico, de fase II, que avaliou a função motora de 39 participantes com AME tipos 2,3 e 4, com idade >12 anos, durante oito semanas. O estudo foi concluído em 2018. Contudo, até a última atualização desta seção, não havia resultados publicados (87). Apesar da piridostigmina possuir registro nas agências pesquisadas para outras indicações clínicas, para o tratamento da AME, até a última atualização desta seção, ainda não havia registro em nenhuma das agências pesquisadas (88-90).

O risdiplam é um modulador de *splicing* genético do neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2), de uso oral, administrado uma vez ao dia (86,88). Registrado na Anvisa e no FDA, até a última atualização desta seção, para o tratamento de pacientes com idade a partir de dois meses, portadores de AME. Ademais, esse medicamento é categorizado como droga órfã pelas agências FDA e EMA, desde 2017 e 2019, respectivamente (88-90).

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica intravenosa, de aplicação única, baseada em um vetor de vírus adenoassociado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade portadores de AME com: mutações bi alélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor (SMN1) e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou; mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) (86,88). Essa terapia já obteve registro em todas as agências pesquisadas (88-90).

Em pesquisas anteriores, foi detectado no horizonte o medicamento celecoxibe, inibidor seletivo da enzima cicloxigenase 2 (COX-2), que estava sendo avaliado para o tratamento da AME tipos 2 e 3, contudo, em outubro deste ano, o estudo foi interrompido (86,87).

As informações patentárias dos **cinco** pedidos de patentes localizados relacionados ao medicamento nusinersena e depositados no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI), estão descritas abaixo. Ressalta-se que, até a última atualização desta seção, nenhuma patente havia sido concedida (92).

Quadro 22. Pedidos de patentes relacionados com o nusinersena e depositados no INPI.

Número do pedido de patente	Data de depósito	Situação
PI 9105935	11/01/1991	Arquivada
PI 9106826-6	12/08/1991	Indeferida
BR11201704056-5	11/09/2015	Em análise
BR112018075667-9	13/06/2017	Em análise
BR112019000356-8	17/07/2017	Em análise

Fonte: www.gov.br/inpi/pt-br (92).

10. IMPLEMENTAÇÃO

Em caso de incorporação do nusinersena para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo II e III (início tardio), a elaboração de um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) será necessário, uma vez que o atual PCDT da Atrofia Muscular Espinhal 5Q contempla estritamente o Tipo I. Além disso, é válido ressaltar que se trata de um medicamento a ser financiado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AME 5q é classificada em diferentes subtipos com base na sua gravidade, número de cópias SMN2 e idade de início dos sintomas, sendo elas divididas em início precoce e início tardio. A AME 5q de início tardio, apesar de menos incidente que a de início precoce, acomete crianças, jovens e adultos, resultando, principalmente, em fraqueza muscular progressiva. A maior parte dos indivíduos chega à idade adulta e apresentam comprometimento da qualidade de vida. Apesar da classificação clínica da AME 5q ser variável, e os pacientes nem sempre se enquadrarem nos subtipos, os estudos de história natural da doença sugerem diferenças no curso, marcos motores e sobrevida alcançados pelos pacientes com os tipos II e III.

O tratamento recomendado para essa população atualmente inclui cuidados de suporte, reabilitação e paliativo, que auxiliam para a redução parcial da carga da doença e melhoria do prognóstico na história natural da doença. O nusinersena foi recomendado pela Conitec para o fornecimento para pacientes com AME 5q tipo I em 2019.

Quanto às evidências clínicas acerca do uso do nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio, foram recuperados um ECR, um ensaio clínico de fase 1b/2a e nove estudos observacionais, sendo que apenas o ECR e dois estudos observacionais apresentaram grupo controle/comparador. O tempo de acompanhamento dos estudos variou de

10 a 24 meses e a idade dos pacientes na linha de base diferiu entre os estudos. Os desfechos primários avaliados incluíram, em sua maioria, escalas motoras. Nenhum estudo avaliou o desfecho de sobrevida livre de evento. Quanto às escalas motoras, as principais avaliadas nos estudos foram a HFMSE e a ULM/RULM. No escore da escala HFMSE, nos estudos com pacientes com idade média superior aos 30 anos, aqueles com AME 5q tipo III parecem apresentar melhores resultados do que os com AME 5q tipo II. Nos estudos que incluíram pacientes mais jovens, maior diferença em relação à linha de base foi observada para pacientes do tipo II, com correlação positiva evidenciada entre a idade do início do tratamento e o escore HFMSE em um estudo. Nas escalas ULM/RULM, apenas três estudos com pacientes mais jovens na linha de base apresentaram maior mudança de escore. Pacientes com AME 5q tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os com AME 5q tipo III. A maior parte dos estudos relatou melhora no TC6M. Com relação à segurança, a maioria dos eventos adversos não foi atribuído ao medicamento, mas à via de administração (vômito, dor de cabeça, síndrome pós-punção lombar, dor lombar e febre). No entanto, ressalta-se que os estudos apresentam curto período de acompanhamento em relação ao possível horizonte temporal de uso para pacientes com AME 5q de início tardio.

Quanto às evidências econômicas, foram apresentados um modelo de custo-efetividade e uma análise de impacto orçamentário. O modelo de custo-efetividade estima uma RCEI de R\$ 396.086/QALY ganho levando em conta a qualidade de vida dos pacientes e cuidadores. Sem levar em conta a qualidade de vida dos cuidadores, a RCEI passa para R\$ 811.739/QALY ganho. Esse resultado, entretanto, é baseado em um modelo que assume premissas e estimativas com limitações, que pode ser decorrente, dentre outros fatores, da escassez de evidências robustas acerca do uso de nusinersena para pacientes com AME 5q de início tardio. Esse cenário, portanto, agrega diversas incertezas ao modelo apresentado e à estimativa de RCEI calculada.

Na análise exploratória do IO, considerando o uso do medicamento por 100% dos pacientes elegíveis, de acordo com a demanda epidemiológica, estima-se um custo acumulado em cinco anos de até R\$ 9,06 bilhões; ao passo que na estimativa pela demanda aferida, com os pacientes cadastrados na Ouvidoria do MS, o custo varia de R\$ 1,89 a R\$ 2,41 bilhões acumulados em cinco anos, a depender da taxa de difusão da tecnologia e do preço do medicamento. O impacto orçamentário estimado pelo demandante foi de R\$ 1,4 a R\$ 2,1 bilhões entre os cenários base e o cenário alternativo 2, respectivamente. A grande amplitude na estimativa deve-se às incertezas do modelo, em especial à estimativa da população elegível ao tratamento. Muito embora o nusinersena seja o único tratamento medicamentoso atualmente disponível para o tratamento da AME 5q de início tardio, há relatos de pacientes com AME 5q tipo II ou III que optaram por não usar o medicamento, em função dos riscos e da invasividade do tratamento; e até mesmo relato de indivíduos que abandonaram o tratamento pela ausência de resposta clínica. Além disso, ressalta-se que o custo do tratamento com nusinersena será somado ao custo das terapias de suporte.

Por fim, os estudos adotam a posologia recomendada em bula, sem ajuste por idade, peso e outros, e não foi encontrada justificativa para a dose estar padronizada independente do peso. A mesma dose utilizada para pacientes com AME 5q tipo I é a recomendada para ser utilizada nos pacientes com AME 5q de início tardio.

As agências internacionais recomendam o uso do nusinersena sob diferentes condições. O CADTH recomenda para pacientes com início tardio com até 12 anos de idade e sem capacidade de deambular. O NICE recomenda o medicamento como uma opção de tratamento para os pacientes com AME 5q de início precoce e tardio, fornecido sob acordo com a empresa, o SMC autorizou a prescrição para pacientes com o tipo II e III por um período até três anos, enquanto novas evidências são geradas e o PBAC recomenda o uso para tratamento de indivíduos com AME 5q tipos I, II e III em pacientes menores de 18 anos de idade.

Contribuição de Especialistas

Durante a apresentação do tema na 92ª reunião da Conitec, foi solicitada a apresentação da experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) com o cuidado de pacientes com AME, feita pelo Dr. Jonas Saute e apresentação do estudo conduzido pelo Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), feita pelo Dr. Edmar Zanoteli.

O Dr. Jonas Saute apresentou a experiência de mundo real no tratamento da AME, composta por 53 pacientes, com subtipos 1 (n=12), 2 (n=18), 3 (n=19) e 4 (n=4). Destes, 14 pacientes estão atualmente em tratamento com nusinersena, sendo 10 com AME tipo 1, três com AME tipo 2 e um com AME tipo 3, com tempo de tratamento de 3 a 770 dias. O destaque da experiência é a infusão iniciada em paciente com 2 meses de idade (AME tipo 1), na qual observou-se melhora nas escalas de progressão da doença, apresentando aos 2 anos de idade a capacidade de ortostase com apoio e passos com suporte de peso. Apresentou como dificuldades enfrentadas pelo centro a realização de infusões em casos de escolioses, contraturas e cirurgias, incluindo os equipamentos e equipe necessários para o procedimento. Dr. Jonas Saute esclareceu que não tem casos de AME tipo 2 ou 3 com início tardio do tratamento. Apontou ainda que, considerando que se trata de uma doença com piora progressiva, qualquer efeito de tratamento em que se observa ganho em escalas da doença pode ser considerado clinicamente relevante. Além disso, apresentou que os tipos 2 e 3 da doença diferenciam-se principalmente em relação à velocidade e início da doença, sendo o tipo 2 de início mais precoce e com evolução (piora) mais rápida que o tipo 3.

Em seguida, o Dr. Edmar Zanoteli apresentou os resultados do estudo *“Real-World data from nusinersen treatment for patients with later-onset Spinal Muscular Atrophy: A single center experience”* publicado em 2020 na revista *Journal of Neuromuscular Diseases*. O estudo apresenta o acompanhamento de 41 pacientes com seguimento de até 2 anos. Trinta pacientes tratados com nusinersena foram comparados a 37 pacientes que não tiveram acesso ao tratamento, sendo ambos os grupos compostos por pacientes com AME tipo 2 e 3. Dr. Edmar apresentou que o resultado

observado foi dependente do tempo de doença e do tipo de AME, quando avaliado por meio da *escala Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE)*, sendo melhor quanto menor o tempo de doença para início do tratamento. Para pacientes com AME tipo 2 tratados com nusinersena, observou-se melhora tanto em 12 meses quanto em 24 meses. Nos pacientes com AME tipo 3 tratados houve estabilização em 12 meses e piora com 24 meses. Ressaltou-se que para pacientes que não tiveram acesso ao medicamento foi observada piora nos dois momentos de avaliação. Assim, apesar do menor desempenho observado para pacientes com AME tipo 3, a diferença comparada ao grupo controle foi significativa. Quando avaliados os pacientes mais graves, observou-se ganho significativo, ainda que pequeno; e nos pacientes adultos houve estabilização ou ganho funcional. O estudo observou que houve menor número de hospitalizações no grupo tratado, que a escoliose apresentou piora mesmo com o tratamento, e que houve 4,2% de complicações relacionadas a administração intratecal (síndrome pós-função). Em pacientes com cirurgia prévia de coluna ou escoliose severa, o Dr. Edmar apresenta também a necessidade da administração do medicamento por meio de métodos guiados por imagem. Dr. Edmar ressaltou ainda que não há medicamentos disponíveis no Brasil que ofereçam recuperação do neurônio motor ou cura da doença. Ou seja, não se pode esperar a recuperação de habilidades perdidas, e sim a prevenção de novas perdas.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, os membros do plenário da Conitec, em sua 92ª reunião ordinária, no dia 05 de novembro de 2020, deliberaram por maioria simples dos presentes, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar não favorável à ampliação de uso no SUS, do medicamento nusinersena para AME tipos II e III. Os membros discutiram sobre a possível influência de outras intervenções (por exemplo, cuidados fisioterapêuticos e OPME) no desfecho dos pacientes, comparado ao que seria oferecido pelo medicamento nusinersena e a importância da administração precoce para a obtenção dos desfechos esperados. Alguns membros do plenário apontaram também que o benefício dessa tecnologia isolada, apesar de existente, não é capaz de modificar o curso da doença e, do ponto de vista do custo-benefício, não justifica o montante de recursos necessários para sua implementação.

13. REFERÊNCIAS

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Feb;51(2):157–67. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.24497>
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - A literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1–15.
3. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995;80(1):155–65.
4. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–51.
5. Cartegni L, Krainer AR. Disruption of an SF2/ASF-dependent exonic splicing enhancer in SMN2 causes spinal muscular atrophy in the absence of SMN1. *Nat Genet* [Internet]. 2002 Apr 4;30(4):377–84. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng854z>
6. Kashima T, Manley JL. A negative element in SMN2 exon 7 inhibits splicing in spinal muscular atrophy. *Nat Genet* [Internet]. 2003 Aug 29;34(4):460–3. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng1207>
7. Monani UR. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1999 Jul 1;8(7):1177–83. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/8.7.1177>
8. Lorson CL. An exonic enhancer is required for inclusion of an essential exon in the SMA-determining gene SMN. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Jan 22;9(2):259–65. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.2.259>
9. Burnett BG, Muñoz E, Tandon A, Kwon DY, Sumner CJ, Fischbeck KH. Regulation of SMN Protein Stability. *Mol Cell Biol* [Internet]. 2009 Mar 1;29(5):1107–15. Available from: <https://mcb.asm.org/content/29/5/1107>
10. Monani UR. The human centromeric survival motor neuron gene (SMN2) rescues embryonic lethality in *Smn*^{-/-} mice and results in a mouse with spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2000 Feb 12;9(3):333–9. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/9.3.333>
11. Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, et al. Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):364–7.
12. Jedrzejowska M, Milewski M, Zimowski J, Borkowska J, Kostera-Pruszczyk A, Sielska D, et al. Phenotype modifiers of spinal muscular atrophy: the number of SMN2 gene copies, deletion in the NAIP gene and probably gender influence the course of the disease. *Acta Biochim Pol* [Internet]. 2009 Mar 14;56(1). Available from: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/2521>
13. Burghes AHM. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet*. 1997;61(1):9–15.
14. Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018;76(4):265–72.
15. Prior TW, Nagan N, Sugarman EA, Batish SD, Braastad C. Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing. *Genet Med* [Internet]. 2011 Jul 13;13(7):686–94. Available from:

- <http://www.nature.com/doi/10.1097/GIM.0b013e318220d523>
16. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Ignatius J, Rietschel M. Pregnancy and spinal muscular atrophy. *J Neurol* [Internet]. 1992;239(1):26–30. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00839207>
 17. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* [Internet]. 2009 May;123(Supplement 4):S245–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2008-2952K>
 18. Zerres K. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol* [Internet]. 1995 May 1;52(5):518. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.1995.00540290108025>
 19. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 4;12(1):124. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0671-8>
 20. Russman BS. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):946–51. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305673>
 21. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Aug 2;22(8):1027–49. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305788>
 22. Moosa A, Dubowitz V. Spinal muscular atrophy in childhood: Two clues to clinical diagnosis. *Arch Dis Child* [Internet]. 1973 May 1;48(5):386–8. Available from: <https://adc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/adc.48.5.386>
 23. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 1999;3(2):49–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10700538>
 24. Piepers S, Berg LH, Brugman F, Scheffer H, Ruitkamp-Versteeg M, Engelen BG, et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol* [Internet]. 2008 Sep 30;255(9):1400–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-008-0929-0>
 25. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 Dec;19(12):805–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006233>
 26. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2010 Mar;20(3):155–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609006981>
 27. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH COMMON DRUG REVIEW Clinical Review Report [Internet]. 2018. p. 83. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533989/pdf/Bookshelf_NBK533989.pdf
 28. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr* [Internet]. 1999 Aug;135(2):153–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347699700168>
 29. Onis M. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones.

- Acta Paediatr [Internet]. 2007 Jan 2;95:86–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>
30. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2007 Oct;17(9–10):693–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896607001861>
 31. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith Functional Motor Scale for Children with Spinal Muscular Atrophy: a Scale to Test Ability and Monitor Progress in Children with Limited Ambulation. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2003 Jul;7(4):155–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379803000606>
 32. Mazzone E, Bianco F, Martinelli D, Glanzman AM, Messina S, Sanctis R De, et al. Assessing upper limb function in nonambulant SMA patients: Development of a new module. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2011 Jun;21(6):406–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089661100040X>
 33. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve* [Internet]. 2017 Jun 6;55(6):869–74. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.25430>
 34. Vuillerot C, Payan C, Iwaz J, Ecochard R, Bérard C. Responsiveness of the Motor Function Measure in Patients With Spinal Muscular Atrophy. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2013 Aug;94(8):1555–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999313000981>
 35. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology* [Internet]. 2010 Mar 9;74(10):833–8. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.0b013e3181d3e308>
 36. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2016 Nov;54(5):836–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.25120>
 37. Shirley Ryan AbilityLab. 10 Meter Walk Test [Internet]. 2014. Available from: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/10-meter-walk-test>
 38. Medical Research Council. MRC Muscle Scale [Internet]. Available from: <https://mrc.ukri.org/research/facilities-and-resources-for-researchers/mrc-scales/mrc-muscle-scale/>
 39. Elsheikh B, Prior T, Zhang X, Miller R, Kolb SJ, Moore D, et al. An analysis of disease severity based on SMN2 copy number in adults with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2009 Oct;40(4):652–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.21350>
 40. Kleinman, L., Zodet, M., Hakim Z et al. Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Qual Life Res* 9. 2000;499–508.
 41. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2004 Dec 6;12(12):1015–23. Available from: <http://www.nature.com/articles/5201288>
 42. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2000 Jan;10(1):1–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896699000553>

43. Tangsrud S-E, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in Southern Norway: Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet* [Internet]. 2008 Jun 28;34(3):145–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1399-0004.1988.tb02854.x>
44. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet* [Internet]. 1978 Dec 1;15(6):409–13. Available from: <https://jmg.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jmg.15.6.409>
45. Spiegler AWJ, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Kłopocka A. Population data on acute infantile and chronic childhood spinal muscular atrophy in Warsaw. *Hum Genet* [Internet]. 1990 Jul;85(2):211–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00193198>
46. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* [Internet]. 2009 Nov;132(11):3175–86. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awp236>
47. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 15, de 22 de Outubro de 2019. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. 2019;29. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_PCDT_Atrofia_Muscular_Espinhal_5q_Tipo-I.pdf
48. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. SPINRAZA™ nusinersena [Internet]. Available from: [https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA\(nusinersena\)_Bula_Profissionalde_saude.pdf](https://br.biogen.com/content/dam/corporate/pt_BR/PDF_products/2020/SPINRAZA(nusinersena)_Bula_Profissionalde_saude.pdf)
49. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
50. Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology*. 2019;92(21):e2492–506.
51. Montes J, Dunaway Young S, Mazzone ES, Pasternak A, Glanzman AM, Finkel RS, et al. Nusinersen improves walking distance and reduces fatigue in later-onset spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2019;60(4):409–14.
52. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Finkel RS, Foster R, Hughes SG, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs* [Internet]. 2019 Sep 16;33(9):919–32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40263-019-00656-w>
53. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 12;15(1):148. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01414-8>
54. Veerapandiyam A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve*. 2020;61(2):222–6.
55. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;(xxxx):1–6.
56. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(4):317–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5)

57. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and treatment effects of nusinersen in longstanding adult 5q-SMA type 3 – A prospective observational study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453–65.
58. Kizina K, Stolte B, Totzeck A, Bolz S, Schlag M, Ose C, et al. Fatigue in adults with spinal muscular atrophy under treatment with nusinersen. *Sci Rep [Internet].* 2020;10(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68051-w>
59. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09847-8>
60. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(3):257–68.
61. Claudia A. Chiriboga, Basil T. Darras, Michelle A. Farrar, Eugenio Mercuri, Janbernd Kirschner, Nancy L. Kuntz, Gyula Acsadi, Mar Tulinius, Jacqueline Montes, Giulia Gambino, Richard Foster, Ishir Bhan, Janice Wong, Boris Kandinov WF. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1661
62. John W. Day, Kathryn J. Swoboda, Basil T. Darras, Claudia A. Chiriboga, Susan T. Iannaccone, Darryl C. De Vivo, Nicholas Deconinck, Richard S. Finkel, Mar Tulinius, Kayoko Saito, Jacqueline Montes, Peng Sun, Ishir Bhan, Boris Kandinov, Janice Wong WF. Longer-term Experience with Nusinersen in Teenagers and Young Adults with Spinal Muscular Atrophy: Results from the CS2/CS12 and SHINE Studies (1132). In 2020. Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1132.abstract
63. Nicole B. Johnson, Angela D. Paradis, Sarah Naoshy, Janice Wong, Jacqueline Montes DCK. Evaluation of Nusinersen on Impact of Caregiver Experience and HRQOL in Later-onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results from the Phase 3 CHERISH Trial (1429). 2020; Available from: https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1429
64. Montes J, Krasinski D, Foster R, Gambino G, Paradis A, Garafalo S, et al. SMA – THERAPY. *Neuromuscul Disord [Internet].* 2020 Oct;30:S125. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096089662030465X>
65. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis [Internet].* 2020 Oct 13;1–8. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JND-200551>
66. De Wel B, Goosens V, Sobota A, Van Camp E, Geukens E, Van Kerschaver G, et al. Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4. *J Neurol [Internet].* 2020 Sep 15; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-020-10223-9>
67. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
68. Moshe-lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. 2020;
69. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;jnnp-2020-323822.
70. Mercuri E, Lucibello S, Pera MC, Carnicella S, Coratti G, de Sanctis R, et al. Long-term progression in type II spinal

- muscular atrophy. *Neurology* [Internet]. 2019 Sep 24;93(13):e1241–7. Available from: <http://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.00000000000008166>
71. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. [Internet]. 2014. p. 134. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
 72. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci* [Internet]. 1997 Feb;146(1):67–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022510X96002845>
 73. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Expectativa de vida dos brasileiros aumenta para 76,3 anos em 2018 [Internet]. 2019. Available from: <https://censo2020.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/26103-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-para-76-3-anos-em-2018.html>
 74. Chung BHY. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Nov 1;114(5):e548–53. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-0668>
 75. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 Spinal Muscular Atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol* [Internet]. 2014 Jan 27;261(1):152–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-013-7154-1>
 76. López-Bastida J, Peña-Longobardo LM, Aranda-Reneo I, Tizzano E, Sefton M, Oliva-Moreno J. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 18;12(1):141. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0695-0>
 77. National Institute for Health and Care Excellence (77 Nusinersen for treating spinal muscular atrophy [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/documents/final-appraisal-determination-document-2>
 78. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy - Technology appraisal guidance [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/nusinersen-for-treating-spinal-muscular-atrophy-pdf-82607209989829>
 79. Zuluaga-Sanchez S, Teynor M, Knight C, Thompson R, Lundqvist T, Ekelund M, et al. Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2019 Jun 4;37(6):845–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-019-00769-6>
 80. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2010 May 7;152A(7):1608–16. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.a.33474>
 81. Saúde BM da. Relatório de recomendação Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019. Available from: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf
 82. Prior TW, Snyder PJ, Rink BD, Pearl DK, Pyatt RE, Mihal DC, et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152(7):1608–16.

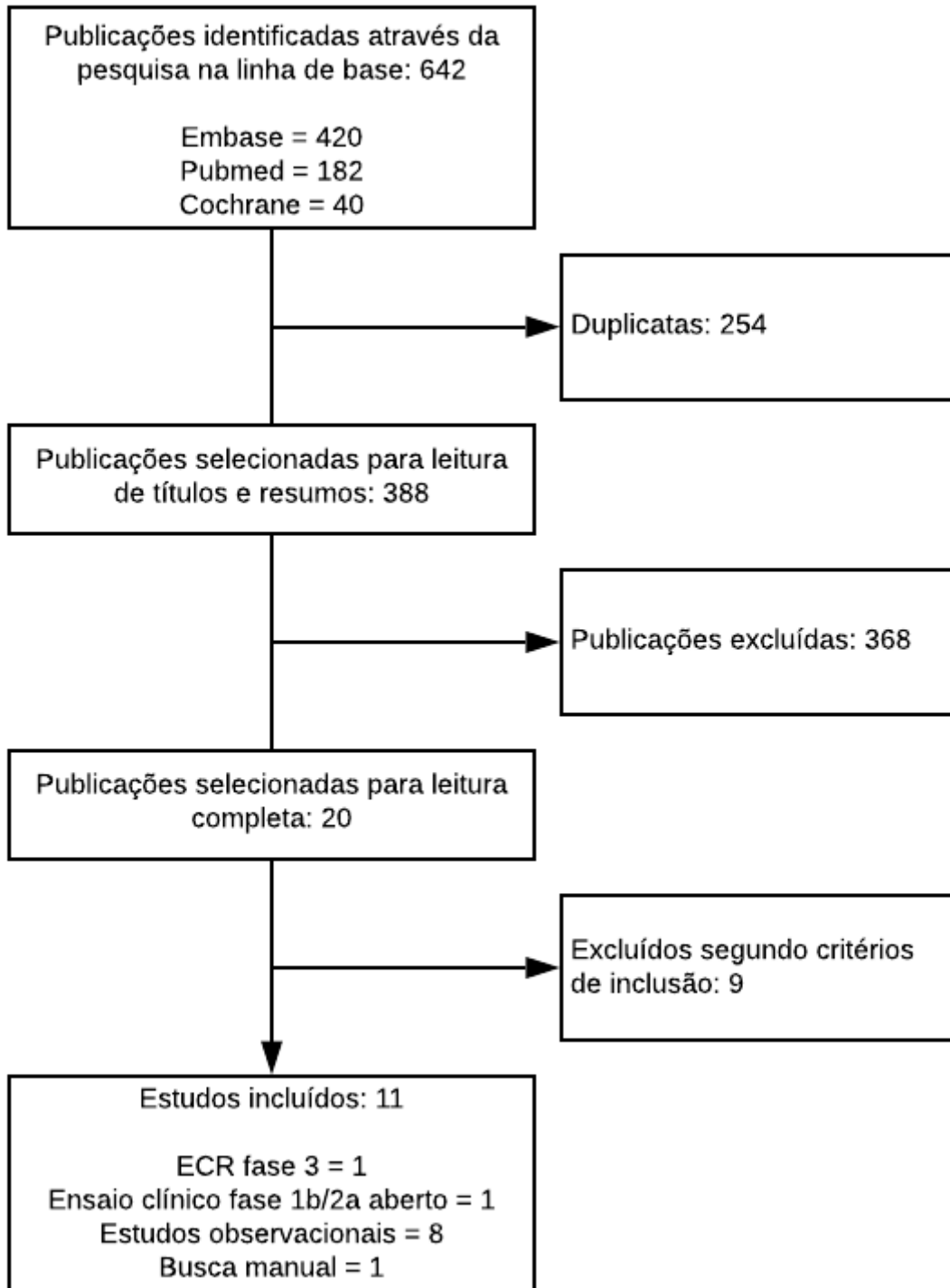
83. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation - Nusinersen [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
84. Scottish Medicines Consortium (SMC). Nusinersen (Spinraza) [Internet]. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
85. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). NUSINERSEN [Internet]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/nusinersen-psd-july-2019.pdf>

APÊNDICES

Apêndice A - Nova estratégia de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	(("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND ((("nusinersen"[Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR (ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))	27
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal #4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	40
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (((('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
Total		524

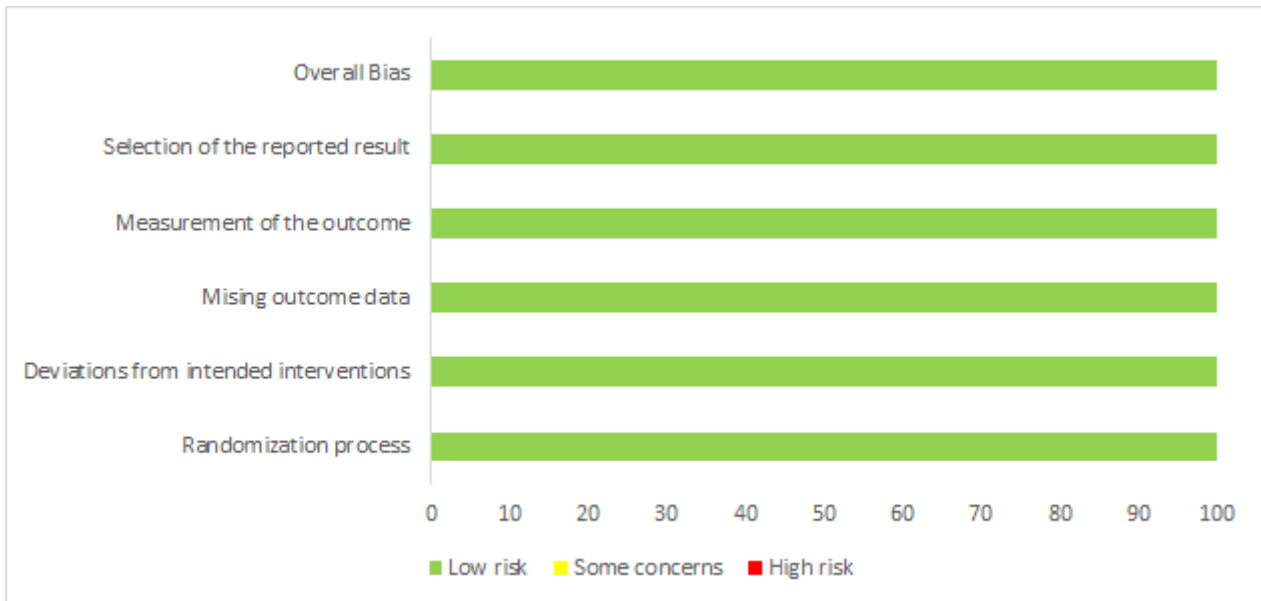
Apêndice B – Fluxograma de seleção das evidências.



Apêndice C – Qualidade metodológica dos estudos incluídos

Newcastle-Ottawa	Yeo et al, 2020	Walter et al. 2019	Maggi et al. 2020	Moshe-Lilie et al. 2020	Osmanovic et al. 2020	Szabó et al. 2020	Veerapandyan et al. 2020	Hagenacker et al. 2020	Darras et al. 2019	Mendonça et al. 2020
Seleção										
Representatividade da coorte exposta	-	-	*	-	-	*	-	*	-	*
Seleção da coorte não-exposta	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Determinação da exposição	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Comparabilidade										
Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	-	-	-	*	-	-	-	-	-	*
Desfecho										
Avaliação do desfecho	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*
Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*	*	-	-	*	-	*	*
Qualidade da evidência	Baixa	Baixa	Baixa	Alta	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Baixa	Alta

Apêndice D – Risco de Viés (RoB 2) do ensaio clínico randomizado



ANEXOS

Anexo A - Estratégia de busca conduzida pelo demandante

PUBMED

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 289 títulos

LILACS

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultado: 4 títulos

CRD

- ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 3 títulos

COCHRANE LIBRARY

- ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES

Nusinersen

Resultados: 38 títulos

Anexo B – Fluxograma de seleção de estudos realizado pelo demandante.

