



# **Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q**

*Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde – parte clínica*

Abril de 2019

# A doença: atrofia muscular espinhal 5q

## Introdução

Atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença genética caracterizada por fraqueza e atrofia musculares progressivas oriundas da degeneração de neurônios motores espinhais e, em casos mais graves, neurônios do bulbo inferior (1–3). Essas doenças são causadas por mutações deletérias em genes diversos, apresentam diferentes padrões de herança genética e são associadas a considerável variabilidade fenotípica; essas características divergentes são utilizadas para sua categorização (1,4). Alguns exemplos são a AME com insuficiência respiratória (conhecida como SMARD – *spinal muscular atrophy with respiratory distress*), causada por mutações no gene *IGHMBP2*, e a AME infantil associada à artrogripose ligada ao X, causada por mutações no gene *UBA1* (5). A revisão aqui apresentada trata especificamente da AME 5q, correspondente a 95% dos casos de AME e também conhecida como AME proximal, dado seu padrão de acometimento muscular. A AME 5q é causada por mutações no gene *SMN1*, localizado no cromossomo 5, daí sua denominação. Essas mutações diminuem os níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), o que causa morte de neurônios motores espinhais inferiores. Em casos mais graves, a AME 5q pode causar a morte, e é atualmente a causa genética mais comum de morte infantil (1,6,7).

## Sinais, sintomas e manejo clínico

A AME 5q é uma doença genética neuromuscular caracterizada pela degeneração de neurônios motores inferiores do corno anterior da medula espinhal. A morte dessas células nervosas leva à atrofia, hipotonia e, conseqüentemente à fraqueza muscular em membros inferiores e superiores, além da musculatura axial, intercostal e bulbar. Dessa forma, os sinais musculares característicos da doença são majoritariamente neurogênicos. Apesar de grande variabilidade fenotípica, os sinais e sintomas apresentam-se de forma geralmente simétrica e mais grave nos membros inferiores, quando comparados aos membros superiores, e em regiões proximais, quando comparadas a regiões distais. Além disso, a doença apresenta sempre evolução progressiva, independentemente do fenótipo ou da idade do paciente (2,8–11). Há poucos e limitados estudos epidemiológicos de AME 5q e, em geral, a incidência é estimada em 1 caso a cada 10.000 nascidos vivos (12). Uma discussão mais aprofundada desses dados é apresentada mais adiante, na seção de [epidemiologia](#) deste dossiê.

A apresentação clínica da AME 5q é variável, abrangendo desde pacientes que requerem ventilação mecânica ao nascimento ou que nunca sentam ou andam até pacientes que são capazes de andar e têm qualidade de vida próxima à de pessoas sem a doença. Essa variabilidade fenotípica é associada principalmente a fatores como idade de início dos sinais e sintomas da AME 5q e presença de modificadores genéticos, o que torna mais complexa a história natural da doença (3). Essas características levaram à definição de subgrupos clínicos para uma mesma doença, baseados nos marcos motores atingidos pelos indivíduos afetados (sentar e andar de forma independente) e na idade de aparecimento dos sintomas (Tabela 1). Apesar das vantagens clínicas dessa classificação, ela nem sempre é adequada como valor prognóstico, já que muitos pacientes não se encaixam facilmente em uma ou outra categoria. Subtipos devem então ser considerados como categorias limitadas dentro de um espectro clínico contínuo de uma única doença progressiva (3,9,11,13–18).

Os subtipos são uma classificação retrospectiva, já que se baseiam em atingimentos de marcos motores durante a vida do paciente. Há casos de crianças que não se encaixam perfeitamente nas categorias. Assim, é adequado referir-se à AME 5q de início precoce, cujos os pacientes geralmente se enquadram no tipo 1; e à AME 5q de início tardio, cujos os pacientes geralmente se encaixam nos tipos 2 ou 3. Ao diagnóstico, não é possível determinar com certeza quais marcos motores serão atingidos pelo paciente, nesses casos, o uso da idade de início da doença se faz mais adequado(19).

É possível também classificar a AME 5q com base no momento do diagnóstico em relação aos sintomas, já que o diagnóstico definitivo se dá por técnicas de biologia molecular que detectam mutações no gene envolvido (1,16,20). Apesar da existência dessas classificações, a presença de hiporreflexia, hipotonia, atrofia e fraqueza muscular é comum aos subtipos; afinal trata-se de uma única doença (16).

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

<b>AME 5q</b>	<b>Idade de Início</b>	<b>Maior função motora alcançada</b>	<b>Expectativa de vida*</b>
<b>Tipo 0</b>	Pré- ou neonatal	Nenhuma	Poucos dias / semanas
<b>Tipo 1</b>	28 dias – 6 meses	Não senta	< 2 anos
<b>Tipo 2</b>	7 – 18 meses	Senta, não fica em pé e não anda	> 2 anos
<b>Tipo 3</b>	> 18 meses	Fica em pé e anda	Normal
<b>Tipo 4</b>	A partir da segunda década	Anda	Normal

\*Expectativa de vida de acordo com a história natural da doença (8).

A AME 5q Tipo 0 tem início de sinais e sintomas durante o período pré-natal que, em alguns casos, podem ser detectados como diminuição de movimentos fetais. Indivíduos afetados apresentam graves sintomas ao nascimento, como hipotonia profunda, grave fraqueza muscular corporal e facial, insuficiência respiratória e incapacidade de sucção e deglutição (21). Há necessidade de suporte ventilatório já nas primeiras horas após o parto, e em geral a expectativa de vida é de poucos dias ou semanas, não ultrapassando os seis meses de idade. Em 2016, somente 37 casos de AME 5q Tipo 0 haviam sido reportados na literatura (14,17,21,22).

A AME 5q Tipo 1, também conhecida como doença de *Werdnig-Hoffman*, representa a forma mais comum da doença, contribuindo com 58% a 60% dos casos reportados na literatura (12,23). Nesta forma da doença, sinais e sintomas aparecem até o sexto mês de vida (AME 5q de início precoce), e quanto mais cedo eles aparecem, pior o prognóstico (24,25). Estes pacientes nunca são capazes de sentar-se sem auxílio e têm perda completa da capacidade de movimentação geralmente no primeiro ano de vida (26–28). Nesses casos, a fisioterapia e reabilitação motora têm como objetivos principais a otimização funcional e minimização de perdas motoras e funcionais. As intervenções incluem alongamentos, uso de órteses e cadeiras especializadas para estabilização postural e promoção de mobilidade, tecnologias de auxílio de comunicação, como rastreamento ocular, e fisioterapia torácica, integrada ao manejo respiratório. Atrofia e hipotonia muscular causam também o desenvolvimento de disfagia (dificuldade de deglutição), o que pode cursar com deficiências nutricionais; frequentemente os pacientes requerem suporte nutricional por tubo gástrico temporária ou cronicamente (25). As comorbidades e intercorrências respiratórias são a maior causa de morbidade e mortalidade dos indivíduos com AME 5q Tipo 1 (16,24,25). Pacientes devem ser frequentemente avaliados para detecção de falência respiratória, com utilização de exames como oximetria, capnografia e estudos do sono como a polissonografia. Intervenções devem ter aspecto proativo, e incluem terapias de eliminação de secreção das vias aéreas (fisioterapia manual combinada com equipamentos de insuflação-exsuflação e de sucção oral mecânicos) e de ventilação não invasiva (VNI). Em alguns pacientes, a VNI é insuficiente e a via invasiva por meio da traqueostomia se faz necessária (29). Assim como para todos os outros subtipos, a doença não afeta a capacidade cognitiva do paciente (30,31).

Estudos de história natural da doença demonstram que a expectativa de vida de indivíduos com AME 5q Tipo 1 vem aumentando nos últimos anos. Esse aumento está relacionado à disponibilidade e implementação de tecnologias de manejo, utilizadas de forma proativa e mais agressiva de forma a aumentar tanto a sobrevida como a qualidade de vida de pacientes (17,32).

Estudos publicados em meados da década de 90 mostravam uma expectativa de vida média de oito

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.  
«Documento confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

meses, com 70 a 95% de mortalidade entre o primeiro e segundo ano de vida (9,24,33); já pacientes nascidos a partir de 1995 mostraram redução de risco de morte de 70% em relação aqueles nascidos na década anterior (32).

A AME 5q Tipo 2 afeta cerca de 29% dos pacientes com AME 5q (34), que geralmente apresentam início dos sinais e sintomas entre os seis e dezoito meses de vida (AME 5q de início tardio). Esses pacientes são ou foram capazes de ficar sentados de forma independente, mas não são capazes de andar sem auxílio (15,16,35,36). Observa-se perda progressiva de função motora, associada à perda de função muscular (10,37). A morbidade da AME 5q Tipo 2 é associada primariamente a problemas ortopédicos, que incluem escoliose precoce, grave e progressiva, contraturas nos membros superiores e inferiores, alto risco de fraturas espontâneas devido à osteopenia, e movimentos mandibulares reduzidos, o que evidencia envolvimento bulbar (10,35,38-40).

Escoliose grave e progressiva é observada em praticamente todos os pacientes com AME 5q Tipo 2, e origina deformidades na caixa torácica, crescente obliquidade pélvica com subluxações frequentes e instabilidade postural, além de função pulmonar reduzida por constrição da capacidade vital pulmonar (35,39). A maioria dos pacientes desenvolve diferentes graus de cifose (41). A prevenção da progressão de escoliose é um dos objetivos do plano de reabilitação, composto de alongamentos, posicionamento através do uso de órteses e cadeira de rodas, promoção de mobilidade e exercícios, e fisioterapia motora. O tratamento da escoliose nesses pacientes geralmente inclui utilização inicial e paliativa de órteses, com intuito de apoiar o tronco hipotônico e, mais tarde, cirurgia de fusão espinal, com objetivo de estabilização da coluna de modo a recuperar a habilidade de sentar sem apoio dos braços e diminuir o impacto nas costelas e pelve. Na maior parte dos casos, esse procedimento é realizado no início da adolescência (35,39,41). As contraturas são resultado de movimentação reduzida, longos períodos em uma mesma posição e desequilíbrio entre atividade muscular agonista e antagonista. Seu manejo, assim como o da escoliose, faz parte do plano de reabilitação. Em alguns casos as contraturas causam altos níveis de dor e de perda funcional, e pode ser necessária abordagem cirúrgica (41).

O prejuízo na função respiratória na AME 5q Tipo 2 se deve tanto às deformidades da caixa torácica causadas pela escoliose e pela própria atrofia muscular, como pela fraqueza de músculos respiratórios, especialmente os intercostais. Assim como na AME 5q Tipo 1, pacientes apresentam dificuldades na eliminação de secreções de vias aéreas, hipoventilação, infecções do trato respiratório recorrentes e atelectasia (42,43). O manejo respiratório inclui uso de equipamento de insuflação-exsuflação mecânica em pacientes com tosse inefetiva, além do uso proativo de VNI em

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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

todos os pacientes sintomáticos (41). Assim como pacientes com outros tipos de AME 5q, as crianças com Tipo 2 devem ter seu crescimento e estado nutricional frequentemente monitorado. Comumente observa-se dificuldades de mastigação e fadiga durante a alimentação, além da disfagia e risco de broncoaspiração. Intervenções incluem mudança de composição e textura de dieta, colocação de vias alternativas para complementação nutricional, uso de suplementos alimentares, terapia ocupacional e fonoterapia (29). Estudos de história natural mostram que pacientes com AME 5q Tipo 2 têm expectativa de vida reduzida (9,36).

A AME 5q Tipo 3, também conhecida como doença de *Kugelberg-Welander*, representa cerca de 13% dos casos e tem início após os dezoito meses de idade (AME 5q de início tardio) (12,23). Inicialmente, pacientes são capazes de andar sem auxílio, mas com a progressão da doença passam a deambular com dificuldade até perderem essa função. A perda da habilidade de caminhar ocorre entre as segunda e quarta décadas de vida, dependendo geralmente da idade de início da doença (9,10). A reabilitação nesses pacientes tem como objetivo manter, recuperar ou promover função, mobilidade, equilíbrio e resistência e inclui programas de exercício, alongamento e uso de cadeiras de rodas, quando recomendado. Pacientes com AME 5q Tipo 3, especialmente os de início mais precoce, podem apresentar comorbidades ortopédicas similares às do Tipo 2 que são manejadas de forma semelhante, como contraturas, osteopenia, subluxações, deslocamento de quadril e escoliose (35,39); da mesma forma, podem ter sua capacidade pulmonar vital afetada, com episódios de apneia do sono e hipoventilação (42,43). A expectativa de vida desses pacientes é similar àquela da população saudável (1,9,16).

A AME 5q Tipo 4 é a forma menos grave da doença, com início dos sinais e sintomas a partir da segunda ou terceira década de vida. Pacientes podem apresentar hipotonia flácida, fasciculações e reflexos musculares diminuídos. No entanto, a expectativa de vida é normal e o tratamento ortopédico e de reabilitação é realizado em ambiente ambulatorial, idealmente de forma proativa (16,36,41,44).

## **Carga social e econômica da AME 5q**

Apesar de ser uma doença rara, a AME 5q é a principal causa genética de mortalidade infantil, além de causar enorme impacto em termos de morbidade entre os indivíduos acometidos (8). Quando se analisa carga social e qualidade de vida de pessoas com AME 5q é importante ressaltar que a doença não afeta funcionalmente o encéfalo, de forma que pacientes apresentam inteligência e funções cognitivas similares a de indivíduos não afetados. Além disso, há evidências de que, durante a adolescência, pacientes com AME 5q tem melhor desempenho em aspectos da

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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

inteligência mediados pelo ambiente, talvez como compensação de suas restrições motoras: com menor capacidade de expressão motora, a cognição se torna o maior ativo criativo (30). Paralelamente, indivíduos com AME 5q sofrem desconforto e estigma social, além de dificuldades emocionais. Isso ocorre pelos desafios cotidianos como fadiga aumentada, constrangimento e frustrações pelas limitações físicas, falta de acessibilidade, tratamento diferenciado pelo grupo social, dificuldades na realização de atividades fora de casa pela quantidade e volume de equipamentos de suporte respiratório e motor e limitações na independência na realização de atividades diárias, como alimentação, higiene e cuidado pessoal. Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 1 e Tipo 2 convivem com a expectativa de uma morte prematura, o que indubitavelmente traz alto impacto emocional e psicológico (45,46).

Grave morbidade e alta mortalidade são observadas especialmente na AME 5q Tipo 1, e ocorrem principalmente por comorbidades e complicações respiratórias. Em geral, pacientes com AME 5q Tipo 1 não chegam aos dois anos de vida sem suporte ventilatório, muitas vezes invasivo e permanente. Em diferentes estudos, o tempo médio de vida variou de 5,8 a 7,4 meses, com probabilidades de sobrevivência de 40, 25, 6 e 0% ao primeiro, segundo, quarto e décimo anos, respectivamente (47-50).

Assim como no Tipo 1 da doença, a principal causa de mortalidade no Tipo 2 é complicação respiratória, agravada pelo alto risco de ocorrência de escoliose. O uso de ventilação não invasiva é comum e recomendado, porém, em alguns casos, há necessidade de ventilação invasiva/traqueostomia (41,50,51). A expectativa de vida é reduzida, já tendo sido reportada idade média de morte de 15,8 anos (52), e probabilidade de sobrevivência entre 77% e 93% aos 20 anos e 52% aos 40 anos (11,48). Além disso, pacientes com AME 5q Tipo 2 sofrem perda progressiva de força e função motora, o que impacta de forma significativa a qualidade de vida. Além de não serem capazes de andar, esses pacientes perdem função dos membros superiores com a progressão da doença. O uso de cadeira de rodas, idealmente motorizadas, é necessário para promoção de mobilidade, assim como o suporte intenso de cuidadores para tarefas básicas, tais quais alimentação e cuidados pessoais, assim como ocorre com pacientes com tipo 1 (45,46,53). Muitos dos aspectos relacionados à carga social e emocional de pacientes com AME 5q Tipo 2 são comuns aos pacientes com AME 5q Tipo 3, já que a progressão da doença leva à perda da capacidade de deambulação e perda de força muscular e função motora, de forma geral (9,10). A perda da capacidade de deambulação é um marco importante na evolução do paciente, e traz alto impacto na qualidade de vida e saúde mental (45,46). Um estudo realizado em países da América do Norte, América Latina e

Europa demonstra mediana de tempo para perda de deambulação a partir do momento do diagnóstico confirmado por teste genético que varia de 48 a 138 meses (50).

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

Outro estudo, realizado em 2018, relatou que pacientes adultos ou jovens, que tiveram duração média de 7,4 dias de hospitalização, passaram 7,1 dias, em média, em unidade de tratamento intensivo (UTI)(55).

Além da evidente carga social diretamente relacionada à queda na qualidade de vida do indivíduo acometido e na expectativa de vida, deve-se levar em conta também os efeitos da AME 5q sobre familiares e cuidadores. Estudos mostram que existe diferença estatisticamente significativa na qualidade de vida entre pais e mães de crianças saudáveis e de crianças com AME 5q, especialmente no que diz respeito ao estresse, relacionado à falta de auxílio social, nível de incapacidade motora e problemas comportamentais do paciente (30). Familiares relatam também dificuldades relacionadas a atrasos de diagnóstico que podem chegar a anos, à falta de informações sobre a doença e à falta de profissionais adequadamente capacitados para lidar com a AME 5q (45,46,56,57). Em casos mais graves, pais e mães devem fazer escolhas difíceis quanto a intervenções invasivas e início dos cuidados paliativos, em tentativas de equilíbrio entre duração e qualidade de vida (41,45,58,59).

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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



Todos esses fatores trazem impactos prejudiciais à saúde psicossocial da família que convive com a AME 5q, impactos estes de difícil mensuração.

Com relação à carga econômica da doença, estima-se que, apenas nos Estados Unidos, a AME 5q seja responsável por custos próximos a um bilhão de dólares ao ano. O custo *per capita* em 2009 foi estimado em US\$ 122 mil (60). Vale ressaltar que a carga econômica desta doença vai muito além de custos médicos diretos, mas também envolve custos familiares, como adaptação do domicílio, troca ou adaptação de carro, viagens e contratação de médicos e cuidadores profissionais na área de neurologia, neuropediatria, fisioterapia, terapia ocupacional, fonoaudiologia, pneumologia, ortopedia, nutrição, cirurgia ortopédica e gástrica, enfermagem e entre outros (60).

Na Europa, os custos da doença aparentam ser semelhantes: € 99,7 mil por paciente por ano foi o custo da AME 5q Tipo 1 avaliado na Alemanha, em 2013, dos quais 46% são custos não médicos (61). Já na Espanha, o custo por paciente calculado a partir de questionários aplicados por meio de estudo transversal retrospectivo foi mais baixo: € 33,7 mil, dos quais 67% foram custos diretos não médicos (62).

Infelizmente, não existem estudos de carga social e impacto financeiro da doença no Brasil.

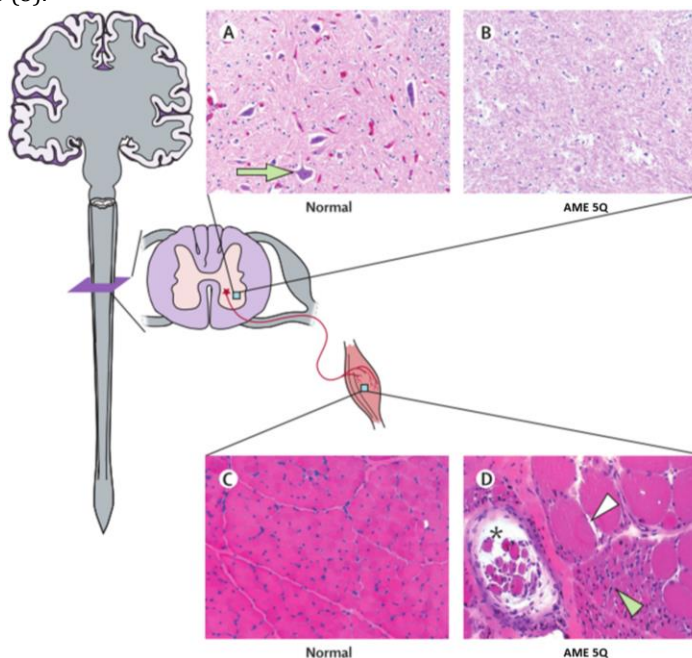
## **Fisiopatologia**

Doenças neuromusculares são aquelas que atingem unidades motoras, termo usado para designar as unidades básicas da função motora – um neurônio motor e o grupo de fibras musculares inervados por este (63). A AME 5q é uma doença neuromuscular, e os diversos fenótipos clínicos têm uma mesma causa: a degeneração dos neurônios motores do corno anterior da medula espinhal, causada pela diminuição dos níveis da proteína SMN (4).

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

Figura 1. O envolvimento muscular da AME 5q é, assim, secundário à morte dos neurônios motores que inervam as fibras musculares (8,63).

**Figura 1.** Histopatologia da AME. Comandos motores cerebrais são transmitidos através de neurônios motores espinhais [flecha em (A), indivíduo saudável], que são perdidos no paciente com AME (B). Quando comparadas às fibras musculares saudáveis (C), as fibras musculares de pacientes com AME são atrofiadas e intercaladas com fibras atrofiadas (D). Reproduzido de Lunn 2008 (8).

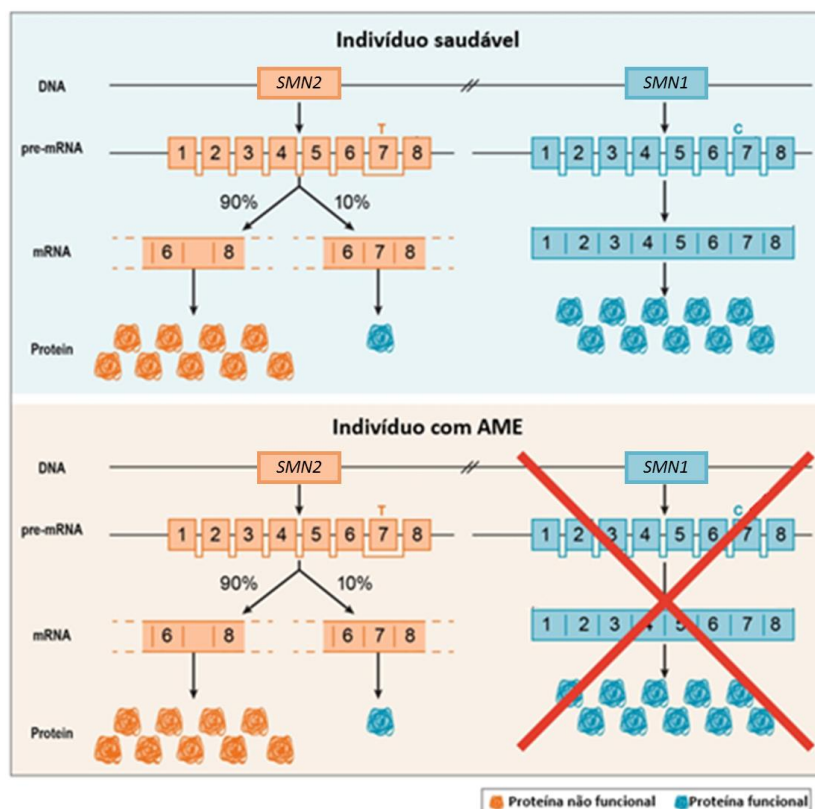


A morte dos neurônios motores espinhais, observada na AME 5q, é causada pela redução nos níveis da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), que apresenta expressão ubíqua e funções diversas dentro das células dos mais diversos órgãos. A mais importante e mais entendida função da SMN acontece no núcleo e citoplasma celulares, e é relacionada ao metabolismo e processamento do ácido ribonucleico (RNA). Embora a proteína SMN seja expressa em praticamente todos os tipos celulares em todos os órgãos e tecidos, os neurônios motores espinhais são seletivamente vulneráveis à redução em seus níveis, e já existem algumas hipóteses para esse fenômeno (4).

A redução nos níveis de SMN é causada por deleções ou outras mutações de perda de função no gene *SMN1* (*survival motor neuron 1*). Esse gene possui nove exons e 20 quilobases, e é localizado no braço longo do cromossomo 5, na região 5q13, o que dá nome à doença (64). É necessário que as duas cópias de *SMN1*, oriundas dos gametas maternos e paternos, apresentem mutações para que a doença se manifeste, o que explica a herança autossômica recessiva da AME 5q. Pessoas com uma cópia normal e uma cópia mutada do gene são conhecidas como portadores e cada criança gerada por casal em que ambos os progenitores são portadores tem 25% de chance de manifestar a doença (4).

As mutações em *SMN1* que causam a AME 5q fazem com que esse gene não produza a proteína SMN. No entanto, existe um segundo gene localizado no cromossomo 5 que também é capaz de produzir SMN. Esse gene é conhecido como *SMN2* (*survival motor neuron 2*) (65,66). Os genes *SMN1* e *SMN2* são adjacentes, têm o mesmo tamanho e sequência idêntica, exceto por cinco bases nucleotídicas. Essas diferenças na sequência do gene não se traduzem em troca de aminoácidos durante a síntese proteica, no entanto, uma delas causa modificação no processamento (*splicing*) de RNA mensageiro (RNAm) do gene *SMN2*. Essas modificações fazem com que 80 a 90% dos RNAm oriundos de *SMN2* percam um segmento em seu processamento. Esse segmento corresponde ao éxon 7, e contém parte das informações necessárias para síntese da proteína SMN. Assim, grande parte dos RNAm de *SMN2* são incapazes de produzir proteína SMN completa e funcional. Essa síntese correta ocorre, entretanto, a partir da pequena porcentagem de RNAm que não perde o éxon 7 durante o processo de *splicing*, o que garante a existência de alguma proteína SMN nas células de pacientes com AME 5q (8,65). Esse mecanismo é sumarizado na Figura 2, mostrada abaixo.

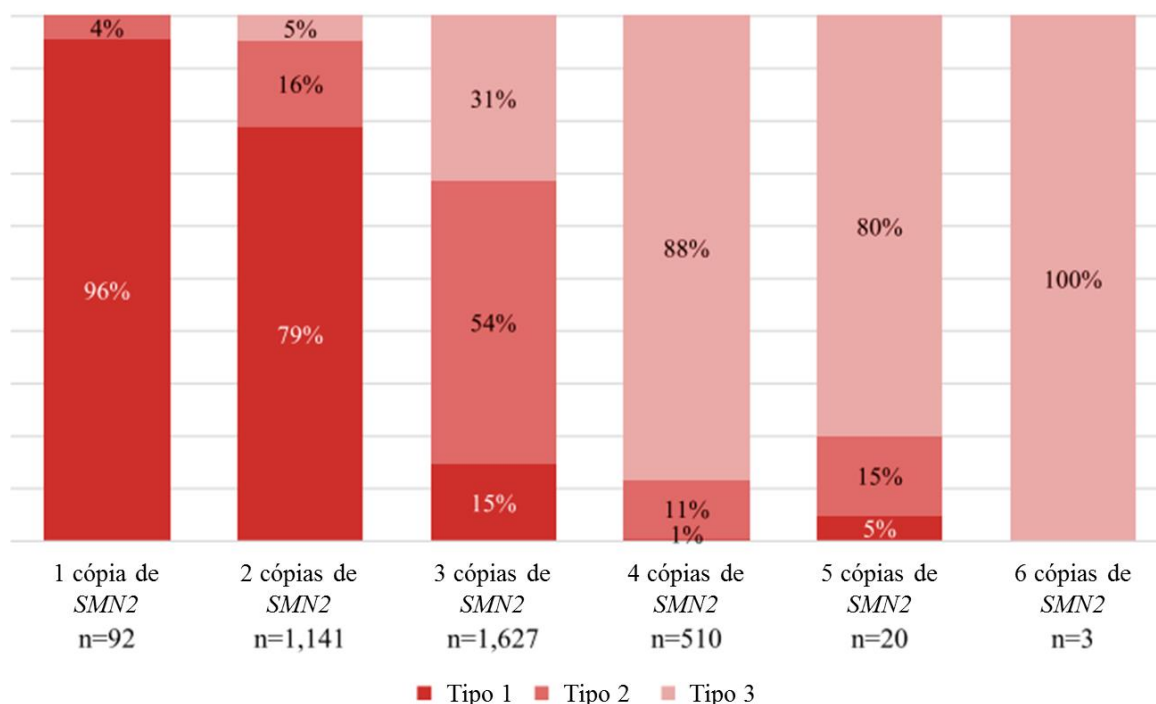
**Figura 2.** Etiologia genética da AME 5q.



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

em geral e nos pacientes com AME 5q. Existem indivíduos saudáveis sem cópias de *SMN2*, porém o mesmo não é observado para pacientes com AME 5q. Isso indica que a presença de ao menos uma cópia desse gene é essencial na ausência da produção da proteína SMN pelo gene *SMN1* (8,67–69). O número de cópias de *SMN2* é parcialmente relacionado à gravidade da doença, e a variação no número de cópias explica a existência da ampla variedade de manifestação clínica. A relação entre número de cópias de *SMN2* e gravidade da doença é baseada na síntese de diferentes níveis de proteína SMN. Postula-se que, quanto mais cópias de *SMN2*, maior a quantidade de SMN produzida (67,68). A maioria dos pacientes com uma e duas cópias de *SMN2* apresentam AME 5q Tipo 1, enquanto pacientes com três cópias têm maior chance de apresentar os Tipos 2 e 3 e pacientes com quatro ou mais cópias tendem a apresentar o Tipo 3. Observa-se, no entanto, pacientes que não se enquadram nessa relação, como mostra a Figura 3, que representa o resultado de estudo de 3459 indivíduos com AME 5q (68). A avaliação do número de cópias de *SMN2* não é necessária para o diagnóstico de AME 5q, no entanto, ela é recomendada por sua relação com a gravidade da doença (29). Existem, entretanto, discrepâncias nessa relação, como mostra Calucho (2018)(68).

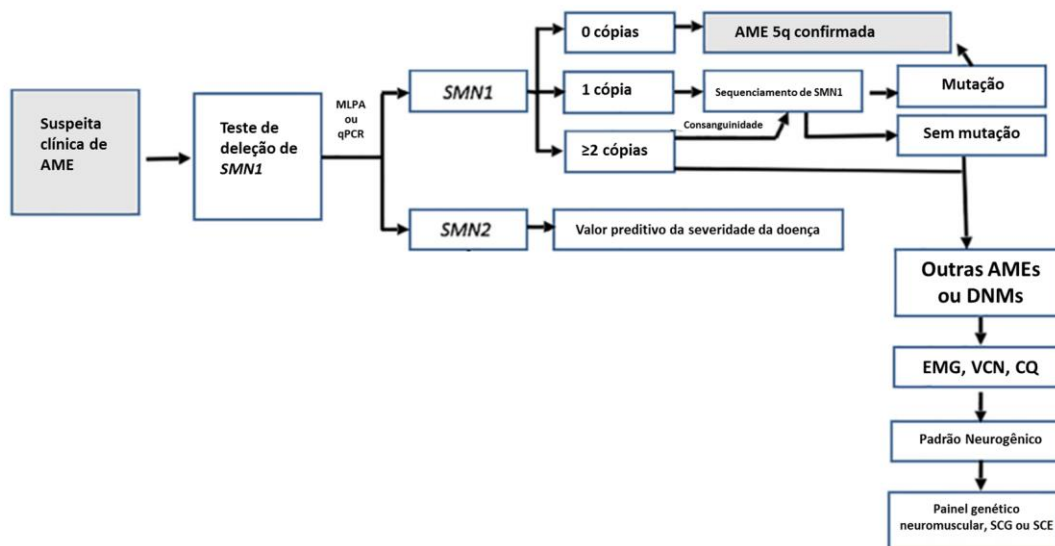
**Figura 3.** Distribuição de tipos de AME 5q de acordo com o número de cópias de *SMN2*, baseado em dados compilados de 3459 pacientes. Retirado de Calucho 2018.



## Diagnóstico da AME 5q

Deve haver suspeita de AME 5q em quadros pediátricos de hipotonia e fraqueza muscular. O diagnóstico de AME 5q é baseado em testes genéticos que detectam mutações no gene *SMN1*, e, embora ainda sejam realizadas durante diagnósticos diferenciais, biópsias musculares e eletromiografias não são conclusivas para a doença (6,16). O algoritmo para diagnóstico de AME 5q é mostrado na Figura 4 (29). Na presença de suspeita clínica, deve ser solicitado teste genético de imediato, dada a progressão da doença. Inicialmente, são realizados testes do número de cópias de *SMN1* e *SMN2*; apesar do diagnóstico ser determinado por mutações em *SMN1*, a análise de *SMN2* é comum para melhor entendimento do quadro clínico e prognóstico. Geralmente, a técnica utilizada é o MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*), mas também pode ser utilizado o PCR (reação em cadeia da polimerase). Esses testes são 100% específicos, e detectam de 95 a 98% dos casos de AME 5q, que são causados por deleções dos exons 7 e/ou 8 nas duas cópias do gene *SMN1*. O restante dos casos é causado por mutações em heterozigose composta, ou seja, uma cópia de *SMN1* com deleção do exon 7 e/ou 8 e outra cópia com mutações menores, detectáveis somente por sequenciamento. Casos mais raros, geralmente associados à consanguinidade, podem ser causados por mutações menores nas duas cópias do gene. Em todos esses casos, é recomendado o sequenciamento do gene *SMN1* (29).

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



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

## Ferramentas de avaliação clínica da AME 5q

A OMS (Organização Mundial de Saúde) definiu um padrão de crescimento infantil com a construção de curvas e ferramentas para avaliar o crescimento e desenvolvimento em crianças desde o nascimento até 5 anos de idade. Com esses dados foram apresentadas curvas de crescimento físico e as janelas de conquistas de marcos de desempenho normais, bem como ferramentas de aplicação para suportar a implementação dos padrões. De maneira geral esses marcos motores são um conjunto de seis categorias motoras principais (sentar sem apoio, ficar de pé com suporte ou independente, rastejar ou engatinhar com o apoio sobre mãos e joelhos, andar com suporte ou independente) que se espera atingir normalmente aos 24 meses de idade em crianças saudáveis (70).

No caso da AME 5q, os subtipos da doença são uma classificação que se baseia no início do desenvolvimento dos sintomas e em atingimentos de marcos motores durante a vida do paciente(15). Isso cria um desafio na concepção de avaliações motoras quantitativas para avaliar esses pacientes com a necessidade de escalas específicas para comportamentos motores únicos e desenvolvimento cognitivo relacionados com a idade (71).

Para avaliação motora dos pacientes com AME 5q de início precoce há obstáculos significativos a testes motores devido ao seu repertório limitado de comportamentos, tolerância limitada ao manejo e condição de saúde frágil (71,72). Os ensaios clínicos que avaliaram os pacientes com AME 5q de início precoce necessitaram de uma escala para demonstrar alterações de força e habilidade motora. Dessa forma, o processo de desenvolvimento da escala foi projetado para assegurar que a medida de teste resultante conteria itens que são internamente consistentes e confiáveis quando usados na população alvo da AME 5q, o que resultou na construção de uma nova medida de teste, "CHOP INTEND" (*The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*). A CHOP-INTEND é uma escala validada clinicamente para AME 5q e composta por 16 itens selecionados especificamente para avaliar função motora em crianças com a doença, com pontuação máxima de 64. Os itens do teste CHOP INTEND foram ordenados de tal forma a posicionar os itens menos estressantes primeiro e limitar as mudanças de posição para otimizar a tolerância do paciente ao processo de teste. A confiabilidade do CHOP INTEND foi estabelecida em uma população de crianças com AME 5q de início precoce e similarmente lactentes fracos com doença neuromuscular podendo fornecer uma medida útil de habilidade motora nesta população tanto para monitoramento clínico quanto para ensaios de pesquisa (71).

A escala motora HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurological Exam – Part 2*) é uma escala neurológica geral de desenvolvimento motor infantil que foi originalmente desenvolvida para avaliar



o desenvolvimento da função neurológica global em lactentes normais e foi avaliada em várias populações infantis(72–74). O HINE-2 avalia crianças de 2 a 24 meses e contém uma ferramenta padronizada para avaliar a conquista de marcos motores, consistindo de itens estruturados e adequados ao desenvolvimento que avaliam mudanças incrementais no controle da cabeça, sentar, empunhar voluntariamente, capacidade de agarrar, capacidade de chutar, rolar, engatinhar, ficar em pé e andar. Essa escala tem a pontuação máxima de 26 e contém oito itens: capacidade de apertar, capacidade de chutar, capacidade de controlar a cabeça, capacidade de rolar, capacidade de sentar, capacidade de engatinhar, capacidade de ficar em pé e de andar. Por ser uma avaliação padronizada da função motora, o HINE-2 é utilizado como um desfecho importante em estudos clínicos. Embora escalas específicas de doenças como a CHOP INTEND sejam necessárias, a adição do HINE-2 captura a progressão incremental de marcos motores e permite a comparação com crianças de desenvolvimento normal (73).

Para avaliação motora dos pacientes com AME 5q de início tardio utiliza-se a escala HFMSE (*Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*) (75,76). Essa escala foi desenvolvida capturando as propriedades vantajosas de outras duas escalas pré-existentes, a HFMS (*Hammersmith Functional Motor Scale*) e do GMFM (*Gross Motor Function Measure*). A escala HFMSE é uma escala de 33 itens (pontuação varia de 0 a 66) administrada em um curto período de tempo, sendo menos fatigante aos pacientes, além de requerer uma quantidade mínima de equipamento para realizar a avaliação. O HFMSE tem a capacidade de distinguir entre pacientes com AME 5q dos subtipos 2 e 3 e permite a inclusão de uma gama de pacientes com AME 5q de níveis intermediário e leve. O HFMSE mostra boa confiabilidade teste-reteste e seus itens condizem com atividades da vida diária relevantes para pacientes e seus cuidadores (75).

A escala RULM (*Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy*) é utilizada para avaliar a função motora dos membros superiores, sendo capaz de detectar a evolução da doença em pacientes mais fracos. A escala consiste em 20 itens (pontuação varia de 0 a 37) que contemplam mãos, punhos, cotovelos e ombros (77). O RULM se encaixa à estrutura conceitual para AME 5q com uma revisão da escala original ULM (*Upper Limb Module*) da qual aumentou-se o número de itens, capturando um maior espectro de habilidades funcionais em pacientes com AME 5q que deambulam ou não. Dentre os novos itens, incluíram-se atividades como abdução do ombro e flexão usando pesos que podem ser levantados por pacientes mais fortes além de itens funcionais como a capacidade de trazer as mãos do colo à mesa, itens de destreza manual e itens de manipulação (pegando moedas e rasgando um pedaço de papel) que exploram a função limitada do membro superior distal. Pacientes com AME e seus cuidadores foram envolvidos ao longo do processo de revisão dessa escala para Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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



estabelecer significado clínico e relevância de itens RULM individuais para atividades da vida diária (77). É importante destacar que essa escala pode continuar a identificar mudanças da função motora após um indivíduo perder a capacidade de deambular, sendo assim a escala RULM é uma adição valiosa às escalas existentes que são atualmente sendo usadas para AME 5q (77).

A escala motora 6MWT (*six-minute walk test*), é uma medida validada de capacidade de exercício e função motora que tem sido amplamente aplicada no estudo de várias outras doenças, incluindo neuromusculares. Idealmente, o teste deve ser realizado em uma linha reta com 30 metros de pista e pode ser seguramente realizada em pacientes de AME 5q que deambulam, porém esses pacientes podem não conseguir manter velocidades de marcha consistentes em todo o 6MWT, indicando um aspecto clinicamente relevante de fadiga motora a ser explorado. É facilmente administrada e poderia servir como uma medida de desfecho clínico e em ensaios clínicos de pacientes que caminham (78).

As questões respiratórias também devem ser de grande atenção já que a AME 5q tem impacto variável no sistema respiratório dos pacientes dependente, em grande parte, do subtipo de AME 5q ou mais precisamente da gravidade da perda da função muscular (41). Com isso deve-se levar em consideração o papel das atuais estratégias de manejo respiratório que podem ser consideradas na gestão do dia a dia para melhorar a desobstrução das vias aéreas, avaliar e gerenciar a disfunção bulbar, aspiração pulmonar e infecções do trato respiratório inferior (79,80).

Nos estudos clínicos, a avaliação da parte respiratória esteve presente como componente do desfecho composto de sobrevida livre de eventos. Os eventos foram definidos como morte ou ventilação permanente (traqueostomia ou VNI por 16 ou mais horas por dia continuamente por mais de 21 dias na ausência de um evento agudo reversível)(81). Além disso, a proporção do tempo hospitalizado por razões respiratórias também foi fonte de atenção durante os estudos clínicos (81).

Neste cenário, apesar de difícil mensuração e não quantificado nos estudos clínicos, o tratamento com novas terapias pode melhorar a função muscular periférica, e teoricamente, isso também pode estar associado à melhora do músculo respiratório e da função do diafragma, resultando em mais mobilidade, tosse mais forte e depuração das secreções das vias aéreas, atraso no início e progressão da escoliose e hipoventilação. Associada a essa melhoria pode haver melhor coordenação das secreções orais, menor aspiração pulmonar, redução das infecções de vias aéreas, bronquite e pneumonia. Essas melhorias provavelmente se traduzirão em melhor qualidade de vida e longevidade (79).

É importante destacar que, apesar de haver algumas ferramentas de mensuração quantificável, há algumas melhoras mais sensíveis, muitas vezes não captadas com esses parâmetros

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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

porém que contribuem diretamente para qualidade de vida dos pacientes e que merecem ser consideradas. Day et al., apresentaram em 2018 no *World Muscular Society Conference*, dados de um estudo com nusinersena em adultos e relataram que melhorias qualitativas foram frequentes (85%), mas não foram refletidas na escala de classificação funcional utilizadas para AME 5q (82).

## Epidemiologia

### Prevalência

#### Revisão por Verhaart e colaboradores

Prevalência de uma doença é o número de pessoas vivendo com determinada condição em um intervalo de tempo definido. Em 2017, Verhaart e colaboradores (12) conduziram uma revisão de literatura a respeito da prevalência e incidência da AME 5q afim de reunir informações acerca da epidemiologia da doença, tendo em vista que, por se tratar de uma doença rara, existem poucas informações sobre a frequência da doença no mundo e em populações específicas.

A revisão foi realizada através de busca eletrônica na biblioteca PubMed utilizando-se dos termos “*spinal muscular atrophy*” ou “*Werdnig Hoffmann*” ou “*Kugelberg Welander*” e “*prevalence*” ou “*incidence*”, ou “*carrier frequency*”. As publicações encontradas foram analisadas e aquelas que continham como objetivo a obtenção de informações sobre prevalência, incidência ou frequência de portadores de mutações que causam AME 5q foram analisadas. Fontes adicionais às encontradas em busca eventualmente foram identificadas como referências dos achados e aditadas à revisão. Esta revisão considerou estudos publicados até 6 de dezembro de 2016 (12).

A revisão mostrou diferença na prevalência entre regiões geográficas, o que pode ser explicado pela ocorrência de *pooling* genético. Todavia, deve-se destacar que a maioria desses estudos possuem limitações, uma vez que foram realizados em populações pequenas, regiões geográficas restritas e muitos desses estudos foram conduzidos antes da disponibilidade de testes genéticos para a confirmação diagnóstica da doença. Estudos que consideram casos sem teste genético para AME 5q podem incluir pacientes diagnosticados erroneamente, superestimando os dados encontrados (12). Os estudos encontrados pela revisão de Verhaart, bem como as prevalências para AME 5q de início precoce estão sumarizadas na Tabela 2 e

Tabela 3.

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

Referência	Ano de realização	País	Tamanho da população analisada	Pacientes (todos os tipos)	Prevalência /100.000 habitantes (todos os tipos)	Número de pacientes (Tipo 1)	Prevalência /100.000 habitantes (Tipo 1)	Observações
<b>Winsor, 1971</b> (83)	1962-1964	Canadá	2.748.500	20,33	0,74	-	-	Média dos 3 anos de estudo, sem diagnóstico genético.
<b>Tangsrud, 1988</b> (84)	1983	Noruega	573.762	24	4,18	1	0,17	População abaixo de 18 anos de idade, sem diagnóstico genético.
<b>Thieme, 1993</b> (85)	1987	Alemanha	1.778.200	-	-	3	0,17	Sem diagnóstico genético.
<b>Merlini, 1992</b> (86)	1989	Itália	152.529	10	6,56	-	-	População abaixo de 20 anos de idade, sem diagnóstico genético.
<b>al Rajeh, 1993</b> (87)	1989	Arábia Saudita	22.630	3	13,26	1	4,42	Em metade dos casos, houve consanguinidade parental, sem diagnóstico genético.
<b>Hughes, 1996</b> (88)	1994	Irlanda do Norte	1.573.282	22	1,4	-	-	
<b>Darin, 2000</b> (89)	1995	Suécia	359.676	10	2,78	-	-	População abaixo de 16 anos de idade.
<b>Chung, 2003</b> (90)	2001	Hong Kong	1.335.469	25	1,87	2	0,15	Diagnóstico genético usado em parte da amostra.
<b>Vaidla, 2006</b> (91)	2003	Estônia	1.351.069	-	-	2	0,15	Diagnóstico genético usado.
<b>Arkblad, 2009</b> (92)	2006	Suécia	340.179	11	3,23	-	-	Diagnóstico genético usado. População abaixo de 16 anos de idade.
<b>Norwood, 2009</b> (93)	2007	Inglaterra	2.991.517	39	1,30*	3	0,1	Diagnóstico genético usado na maioria dos casos.

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

Referência	Ano de realização	País	Tamanho da população analisada	Pacientes (Tipo 2 e 3)	Prevalência por 100.000 habitantes (tipo 2 e 3)	Observações
<b>Pearn, 1978</b> (94)	1971	Inglaterra	2.488.810	30	1,21	Início tardio definido por pacientes com sobrevida acima de 18 meses e início até 8 anos de idade. Sem diagnóstico genético.
<b>Thieme, 1993</b> (85)	1980	Alemanha	1.758.239	29	1,62	Início tardio definido por pacientes com sobrevida acima de 4 anos. Sem diagnóstico genético.
<b>Tansgrud, 1988</b> (84)	1983	Noruega	573.762	23	4,01	População abaixo de 18 anos de idade. Sem diagnóstico genético.
<b>Spiegler, 1990</b> (95)	1985	Polônia	1.659.385	21	1,26	Número exato na população não descrito no estudo. Sem diagnóstico genético.
<b>Radhakrishnan, 1988</b> (96)	1986	Líbia	N/A	12	2,3	Em metade dos casos, houve consanguinidade parental. Sem diagnóstico genético.
<b>Darin, 2000</b> (89)	1995	Suécia	359.676	9	2,5	População abaixo de 16 anos de idade
<b>Chung, 2003</b> (90)	2001	Hong Kong	1.335.469	23	1,72	Diagnóstico genético usado em parte da amostra
<b>Norwood, 2009</b> (93)	2007	Inglaterra	2.991.517	36	1,20*	Diagnóstico genético usado na maioria dos casos

## **Incidência**

### **Simulação e meta-análise de Ogino e colaboradores**

Diferentemente da prevalência, a incidência representa o número de novos casos em um determinado período de tempo. Além das dificuldades já citadas anteriormente para definição da prevalência de AME 5q, como poucos estudos já realizados e ausência de diagnóstico genético em parte deles, no caso da definição da incidência, há ainda a dificuldade de se identificar a doença em neonatos. Ogino e colaboradores realizaram uma meta-análise com objetivo de definir a frequência do número de cópias de *SMN1* e *SMN2* relacionados à AME 5q na população geral (23).

Apesar de o objetivo primário desse estudo não ser a definição da incidência da AME 5q, para encontrar a frequência dos genes estudados o grupo realizou uma revisão de literatura em relação aos estudos publicados que reportaram a incidência da AME 5q em populações específicas. Os estudos coletados representam populações de diversas regiões geográficas e apresentam grande variação entre as incidências calculadas. Para evitar possíveis vieses de metodologias ou populações dos estudos encontrados, o autor optou por realizar uma metanálise. Para tal, as incidências dos estudos encontrados foram plotadas e acumulados para o cálculo de incidência total. Nessa análise encontrou-se uma incidência de 5,83 casos a cada 100.000 nascidos vivos em AME 5q de tipo 1 e 4,3 a cada 100.000 nascidos vivos em AME 5q tipos 2 e 3 (Tabela 4). Essa análise conjunta analisou uma população total de 5.800.892 e 3.996.413 para AME 5 tipos 1, 2 e 3, respectivamente (23).

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

Autores	País	Período	Tipo 1			Tipo 2 e 3		
			Pacientes	Nascidos vivos	Incidência /100.000	Pacientes	Nascidos vivos	Incidência /100.000
<b>Burd et al. (97)</b>	EUA	1980-87	14	94.092	14,9	-	-	-
<b>Czeizel and Hamula (98)</b>	Hungria	1973-80	91	1.376.928	6,61	-	-	-
<b>Darin and Tulinius (89)</b>	Suécia	1979-94	12	343.941	3,49	8	343.941	2,33
<b>Ignatius and Donner</b>	Finlândia	1971-85	53	952.228	5,57	15	952.228	1,58
<b>Ludvigsson et al. (99)</b>	Islândia	1982-96	4	65.584	6,1	5	65.584	7,62
<b>Merlini et al. (86)</b>	Itália	1970-89	8	150.978	5,3	9	150.978	5,96
<b>Mostacciolo et al. (100)</b>	Itália	1960-83	35	859.891	4,07	32	859.891	3,72
<b>Pearn, 1973 (101)</b>	Reino Unido	1966-71	9	231.370	3,89	-	-	-
<b>Pearn, 1978 (94)</b>	Reino Unido	1960-69	-	-	-	15	365.166	4,11
<b>Radhakrishnan et al. (96)</b>	Líbia	1983-86	6	75.000	8,0	12	75.000	16
<b>Spiegler et al. (95)</b>	Polônia	1976-85	11	214.217	5,13	11	214.217	5,13
<b>Tangsrud and Halvorsen (84)</b>	Noruega	1983 <sup>a</sup>	-	-	-	23	573.762	4,01
<b>Thieme et al. (85)</b>	Alemanha	1974-87	33	336.663	9,8	-	-	-
<b>Thieme et al. (102)</b>	Alemanha	1965-80	-	-	-	42	395.646	1,06
<b>Zellweger and Hanhart <i>apud</i> (23)</b>	Suíça	1960-69	62	1.100.000	5,64	-	-	-
<b>Total</b>			338	5.800.892	5,83	172	3.996.413	4,3

### Triagem de recém-nascidos e portadores de AME 5q

Prior e colaboradores (103) realizaram um estudo para identificar a frequência de número de cópias dos genes *SMN1* e *SMN2* em recém-nascidos e mulheres interessadas em saber sua condição genética acerca destes genes, podendo assim, determinar a incidência da doença nessa população.

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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

Para tal, este estudo analisou amostras de sangue de 500 mulheres saudáveis e sem histórico familiar de AME 5q para análise da frequência de portadores. Foram coletadas também amostras de sangue de 40.103 recém-nascidos para a mesma análise (103).

Dentro da análise de portadores foram identificadas 16 mulheres portadoras, ou seja, com uma cópia de *SMN1*. Já na análise dos recém-nascidos, foram encontradas quatro amostras de sangue positivas para deleção homozigótica de *SMN1*. De acordo com este estudo, a incidência da AME 5q na população em geral é de 1 em 10.026 nascidos ou 9,97 a cada 100.000 nascidos vivos (103).

## **Estudos epidemiológicos na América Latina**

Atualmente, as duas publicações que descrevem a epidemiologia da AME 5q em países latino-americanos são cubanas (104,105). Viñas analisou 105 pacientes com suspeita de AME 5q encaminhados para um instituto de neurocirurgia entre 1997 e 2011. Os dados desses pacientes foram analisados de forma retrospectiva a partir do histórico clínico. Foram coletadas as características clínicas, exames realizados e características demográficas no momento do diagnóstico desses pacientes. Dos pacientes analisados, 62 foram diagnosticados com AME 5q Tipo 1 e 43, Tipos 2 e 3. Este estudo segmenta a frequência da AME de acordo com a província de residência do paciente, número que varia entre 0,13 até 3,5 casos para cada 100.000 habitantes (104).

Zaldívar utilizou da base de dados do sistema de saúde cubano para definir o número de pacientes diagnosticados com AME 5q no país. A incidência no país foi calculada por meio da razão entre número de casos observados e número de nascidos vivos. Este estudo pôde identificar 51 pacientes de 48 famílias entre os anos de 1996 e 2002, dos quais 36 atenderam aos critérios diagnósticos de eletromiografia e biópsia muscular para AME 5q de início precoce. Estes casos convertem-se em uma taxa de incidência de 5,1 a cada 100.000 nascidos vivos para todos os tipos de AME 5q e 3,53 a cada 100.000 nascidos vivos para AME 5q Tipo 1 (105).

## **Estudos no Brasil**

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

### **Análise clínica e molecular de pacientes brasileiros com AME**

Um estudo realizado em 1999 (106) analisou amostras de sangue periférico de 87 pacientes, pertencentes a 74 famílias, com diagnóstico clínico de AME 5q (20 pacientes – 23% – com diagnóstico de AME 5q Tipo 1 e 67 – 77% – com diagnóstico de AME 5q Tipos 2 e 3), com objetivo de analisar possíveis deleções nos éxons 7 e/ou 8 do gene *SMN1* destes pacientes. Também foram analisadas as características clínicas destes pacientes (106).

Entre os pacientes analisados no subgrupo de AME 5q Tipo 1, os primeiros sintomas da doença foram observados desde o nascimento até os seis meses de idade, sendo observados, na média, o início aos dois meses de idade. Oito (40%) dos pacientes analisados neste subgrupo morreram até os oito meses de idade. Os demais 12 pacientes vivos até a publicação do estudo foram mantidos em ventilação mecânica permanente (106).

O perfil clínico dos pacientes com AME 5q Tipos 2 e 3 variou amplamente, abrangendo pacientes de 1 até 57 anos de idade. Deste grupo, apenas um paciente evoluiu a óbito devido às complicações respiratórias aos seis anos de idade. A maior parte destes pacientes necessita de suporte para caminhar ou usa cadeira de rodas (106). Deleções no gene *SMN1* foram observadas em 69% das 74 famílias sendo que nenhum paciente apresentou somente deleção no exon 8. Todos os casos familiares de pacientes de AME 5q tiveram exames moleculares concordantes, inclusive em pacientes da mesma família com diagnóstico clínico para tipos diferentes de AME 5q (Tabela 5).

**Tabela 5.** Proporção de pacientes analisados com deleções o gene *SMN1* (106).

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

### **Doenças de neurônio motor em um hospital universitário de Fortaleza**

Este estudo retrospectivo coletou dados a partir de prontuários de pacientes com diagnóstico de doença de neurônio motor admitidos no hospital universitário de Fortaleza entre 1980 e 1998 (107). Este estudo mostrou o atendimento de quatro pacientes com diagnóstico de AME de início tardio nesta instituição durante o período. Destes pacientes, três pertenciam à mesma família e um não possuía informação familiar registrada. Os dados demonstraram que os pacientes foram atendidos entre quatro e 22 anos de idade. A doença com maior frequência entre os pacientes analisados foi a esclerose lateral amiotrófica, com 78 pacientes (107).

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

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



### **Dificuldades diagnósticas na AME 5q**

Araújo e colaboradores analisaram 22 pacientes com diagnóstico de AME 5q confirmado por teste genético com o objetivo de descrever os geneticamente e clinicamente (6).

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

O estudo analisou também outros parâmetros laboratoriais como dosagem de creatinofosfoquinase (CPK), eletroneuromiografia e histopatologia muscular por meio da biópsia. Como principal achado, este estudo revelou que o resultado destes exames foi variável, com pacientes apresentando níveis normais de CPK, eletroneuromiografia sem alterações ou resultados na biópsia muscular inconclusiva, revelando a dificuldade no diagnóstico destes pacientes. Nove entre os 22 pacientes analisados se mantiveram com diagnóstico indefinido até a realização do teste genético (6).

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

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

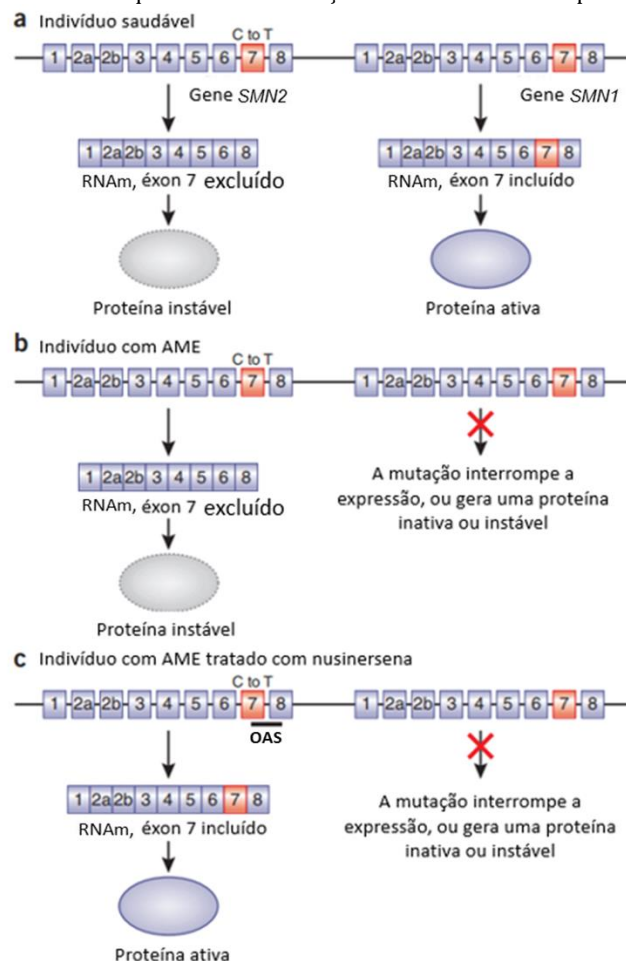
Cotta e colaboradores realizaram um estudo para determinar a frequência de doenças neuromusculares em um centro de referência localizado em Belo Horizonte (108). Este foi um estudo retrospectivo que analisou os registros de prontuários médicos consecutivos de 3.412 pacientes com suspeita de miopatia entre 1999 e 2016. No total, 1.200 biópsias musculares e 2.212 exames moleculares foram realizados. Destes, 158 (9,86%) correspondiam a casos de AME 5q, confirmando a baixa frequência da doença, mesmo em centros de referência especializados em doenças neuromusculares.

## Descrição da tecnologia

A partir do entendimento da fisiopatologia da AME 5q é possível vislumbrar diferentes estratégias terapêuticas, várias delas em desenvolvimento clínico ou pré-clínico. Essas técnicas baseiam-se no aumento de produção de proteína SMN pela substituição do gene *SMN1* ou por modificação do funcionamento de *SMN2*; no aumento de neuroproteção ou sobrevivência dos neurônios motores espinhais; e na otimização funcional de junções neuromusculares ou das fibras musculares (109). Nusinersena, também conhecida como ISIS 396443 durante os estudos pré-clínicos, é uma estratégia terapêutica baseada na modificação do funcionamento de *SMN2* para aumento de produção de SMN (110). Dado que a causa primária de morte neuronal na AME 5q é a redução dos níveis de SMN, nusinersena é considerada uma terapia altamente específica e de grande potencial de eficácia (111,112). A terapia com nusinersena é indicada para tratamento da AME 5q, de acordo com registro aprovado pela ANVISA e agências regulatórias de outros países, incluindo Estados Unidos, Japão, União Europeia, Chile e Austrália (113). De acordo com a indicação do tratamento com nusinersena, não há restrição de uso de acordo com idade, subtipo de AME 5q ou nível de comprometimento motor e/ou respiratório. As contraindicações ao tratamento são gravidez e hipersensibilidade aos componentes da fórmula (113).

O nusinersena é um oligonucleotídeo antisense (OAS) desenvolvido para se ligar ao RNAm transcrito do gene *SMN2* e impedir a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm de *SMN2*, o nusinersena promove a produção de proteína SMN funcional, como ilustrado na Figura 5 (111,114–119). A molécula baseia-se em tecnologia inovadora, e é o primeiro oligonucleotídeo aplicado ao tratamento de uma doença genética do sistema nervoso (112,117,120–123).

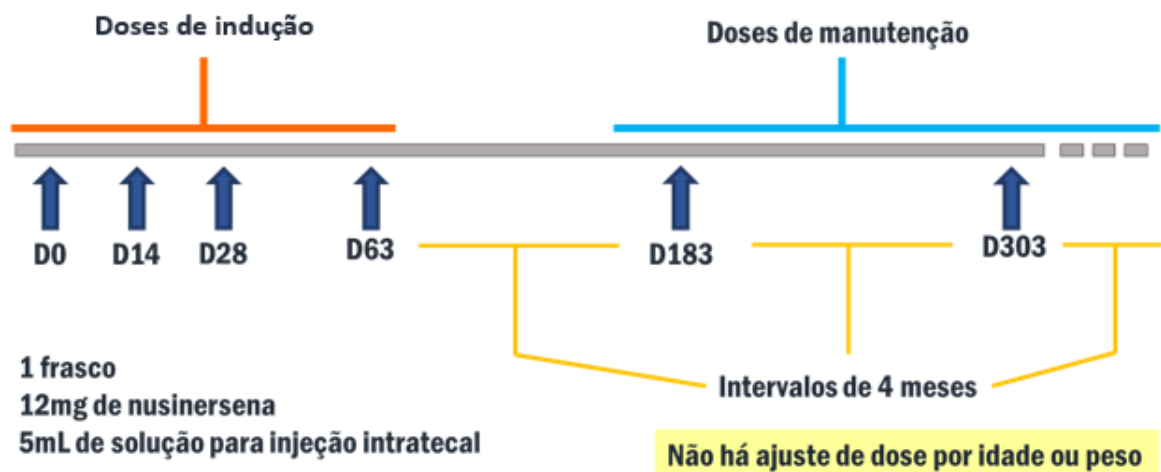
**Figura 5.** Genética da AME 5q e mecanismo de ação do nusinersena. Adaptada de Corey 2017.



**AME:** atrofia muscular espinhal; **OAS:** oligonucleotídeo antisense; **RNA<sub>m</sub>:** RNA mensageiro.

O medicamento é administrado por via intratecal, por punção lombar, visto que moléculas do tipo não são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica quando administradas sistemicamente (5,81,118,119,124,125). A dose recomendada é de 12 mg por administração, correspondentes a 5 mL; não há ajuste de dose por peso ou por idade. O tratamento com nusinersena deve ser iniciado o mais cedo possível após o diagnóstico genético (113). Inicialmente, quatro doses de indução são administradas para que se atinja concentração de nusinersena farmacologicamente ativo no líquido cefalorraquidiano. As três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28. A quarta dose de carga deve ser administrada 30 dias após a terceira dose. Em seguida, uma dose de manutenção deve ser administrada uma vez a cada quatro meses, como mostra a Figura 6 (113).

**Figura 6.** Posologia de nusinersena.



A necessidade de continuação da terapia dever ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento (113).

Nusinersena é metabolizado lentamente por meio de hidrólise mediada por exonuclease (3' e 5') e não é um substrato para, inibidor ou indutor de enzimas CYP450. Não foram feitos estudos para testar sua interação com outros medicamentos. A provável via de eliminação terminal de primeira ordem (primária) e de seus respectivos metabólitos é de excreção urinária do nusinersena (113).

# Evidências clínicas

## Revisão sistemática de literatura

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

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

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

<b>P – População</b>	Pacientes com AME
<b>I – Intervenção</b>	nusinersena
<b>C – Comparador</b>	Controle não ativo ou ausência de comparador
<b>O – Desfechos</b>	Quaisquer desfechos de segurança e eficácia
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

## CrITÉRIOS de inclusão de artigos

Foram incluídos estudos que atenderam os seguintes critérios:

- Metanálises, revisões sistemáticas, 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;
- Estudos controlados com placebo ou de braço único sem restrição de desfechos.

## Bases de dados e estratégia de busca

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. As buscas eletrônicas foram realizadas até 26 de abril de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), além de buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados por estas ferramentas de busca.

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

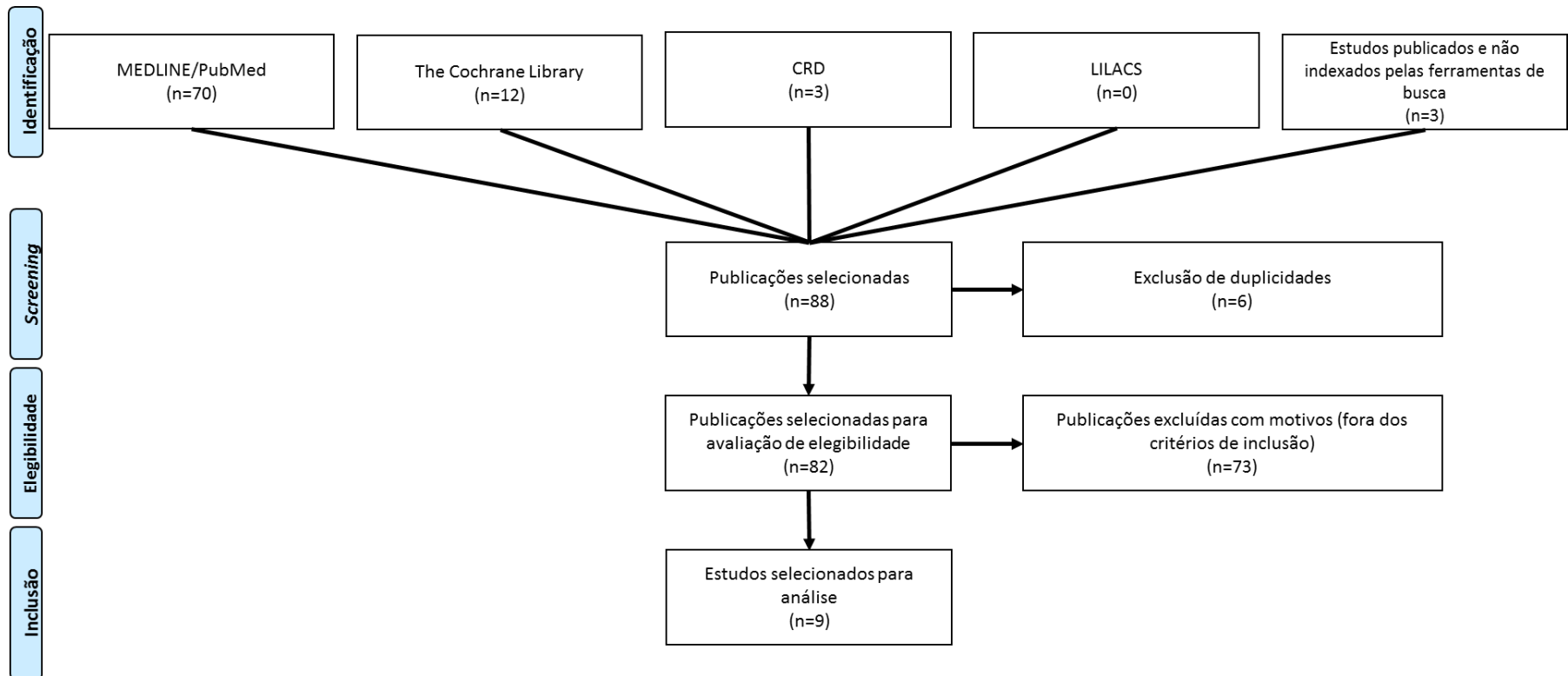
**Tabela 7.** Termos utilizados na estratégia de busca.

<b>PUBMED</b>	
▪	ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 71 títulos
<b>LILACS</b>	
▪	ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultado: 0 títulos
<b>CRD</b>	
▪	ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 3 títulos
<b>COCHRANE LIBRARY</b>	
▪	ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES Nusinersen Resultados: 12 títulos
<b>BUSCA MANUAL</b>	
▪	ESTRATÉGIA 1- BUSCA SIMPLES Resultados: 3 títulos

## Resultados

Após revisão da literatura, foram identificadas sete publicações que atendem aos critérios de inclusão e exclusão propostos. Estes achados representam sete estudos clínicos, incluindo um estudo observacional e um estudo de extensão, conforme representado na Tabela 8. Buscando priorizar os estudos de maior nível de evidência, o processo de seleção dos estudos está representado na Figura 7. O desenho dos estudos selecionados, bem como seus principais achados estão descritos a seguir.

**Figura 7.** Fluxograma de seleção de estudos.



**Tabela 8.** Resumo dos estudos encontrados nesta Revisão Sistemática.

#	Autor	Título da Publicação	Data de Publicação	Nome e Tipo do Estudo	População analisada	Observações
1	Finkel, R et al.	Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study	dez/16	CS3A - Fase 2	AME 5q de início precoce	Análise interina. Artigo completo publicado pelo <i>The Lancet</i> .
2	Shieh et al.	Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study	abril/18	EMBRACE - Fase 2	AME 5q de início precoce ou tardio	Análise interina. Pôster apresentado no evento <i>American Academy of Neurology Annual Conference</i> .
3	Finkel, R et al.	Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy	nov/17	ENDEAR - Fase 3	AME 5q de início precoce	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>New England Journal of Medicine</i> .
4	Mercuri, E et al.	Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy	fev/18	CHERISH - Fase 3	AME 5q de início tardio	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>New England Journal of Medicine</i> .
5	De Vivo, DC et al.	Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study	mar/18	NURTURE – Fase 2	Pacientes pré sintomáticos com diagnóstico de AME 5q	Análise interina. Pôster apresentado no evento <i>Muscular Dystrophy Association</i> .
6	Pechmann et al.	Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany	abr/18	Observacional – Longitudinal Prospectivo	AME 5q de início precoce	Resultado Final. Artigo completo publicado pelo <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> .
7	Castro et. al.	Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study	abr/2018	SHINE – estudo de extensão aberto	AME 5q de início precoce ou tardio, previamente tratados nos outros estudos clínicos	Análise interina. Poster apresentado no evento <i>American Academy of Neurology Annual Conference</i> .

Posteriormente, foi realizada uma atualização da revisão de literatura, por meio de uma busca na base de dados MEDLINE, com a palavra chave “nusinersen”, com filtro de data de publicação de 27 de abril a 31 de dezembro de 2018. Foram encontrados 35 artigos adicionais, dos quais dois foram incluídos, ambos estudos de mundo real (126,127).



## Estudos Clínicos

### **AME de início precoce: Estudos CS3A e CS3B (ENDEAR)**

AME 5q de início precoce é aqui definida como início dos sinais e sintomas antes dos seis meses de idade, condizente com o desenvolvimento de AME 5q com fenótipo Tipo 1. Foram publicados dois estudos sobre o uso de nusinersena nessa população: CS3A e CS3B, este último também conhecido como ENDEAR.

O estudo CS3A, publicado por Finkel e colaboradores em 2016 e registrado na base *ClinicalTrials.gov* com número NCT01839656, foi um estudo fase II, aberto, multicêntrico em pacientes com AME 5q de início precoce realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia clínica da nusinersena no tratamento de AME 5q. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com confirmação genética de AME 5q, que desenvolveram sinais e sintomas de AME 5q com idades entre três semanas e seis meses, e que tinham entre três semanas e sete meses de idade no início do estudo (116).

Dos vinte pacientes que participaram do estudo, os quatro primeiros receberam doses equivalentes a 6mg de nusinersena nos dias 1, 15 e 85, seguidas de doses equivalentes a 12mg no dia 253 e a cada quatro meses após esta data. Os outros 16 pacientes receberam doses equivalentes a 12mg no mesmo cronograma. Os dois grupos são denominados 6-12mg e 12mg, respectivamente. O tamanho da amostra foi calculado para análise de segurança e tolerabilidade, que incluíram todos os participantes. Foram também analisados alguns desfechos exploratórios de eficácia. Os resultados aqui são de análise interina publicada, sendo que a data de corte ocorreu cerca de 18 meses após a admissão do último paciente. Nesse ponto, pacientes haviam sido acompanhados por dois a 32 meses, e recebido de duas a nove doses de nusinersena.

Avaliações de segurança incluíram registro de eventos adversos, exames físicos e neurológicos, sinais vitais, e exames de sangue, urina e líquido cefalorraquidiano. Não houve achados preocupantes de segurança em relação ao procedimento de administração do medicamento. Todos os pacientes apresentaram eventos adversos durante o estudo (total de 570 eventos), sendo em sua maioria leves (63%) ou moderados (27%). Os eventos adversos mais comuns foram pirexia e infecções respiratórias, comuns em pacientes em AME 5q (3). Dezesesseis pacientes apresentaram 77 eventos adversos graves, que não foram relacionados à terapia pelos investigadores. Não houve anormalidades nos demais exames, exceto por um evento leve de neutropenia transitória e assintomática e um evento de vômito, que foram considerados possivelmente relacionados à medicação pelos investigadores. A Tabela 9 apresenta os eventos adversos mais comuns e suas respectivas frequências.

**Tabela 9.** Ocorrência dos principais eventos adversos no estudo CS3A.

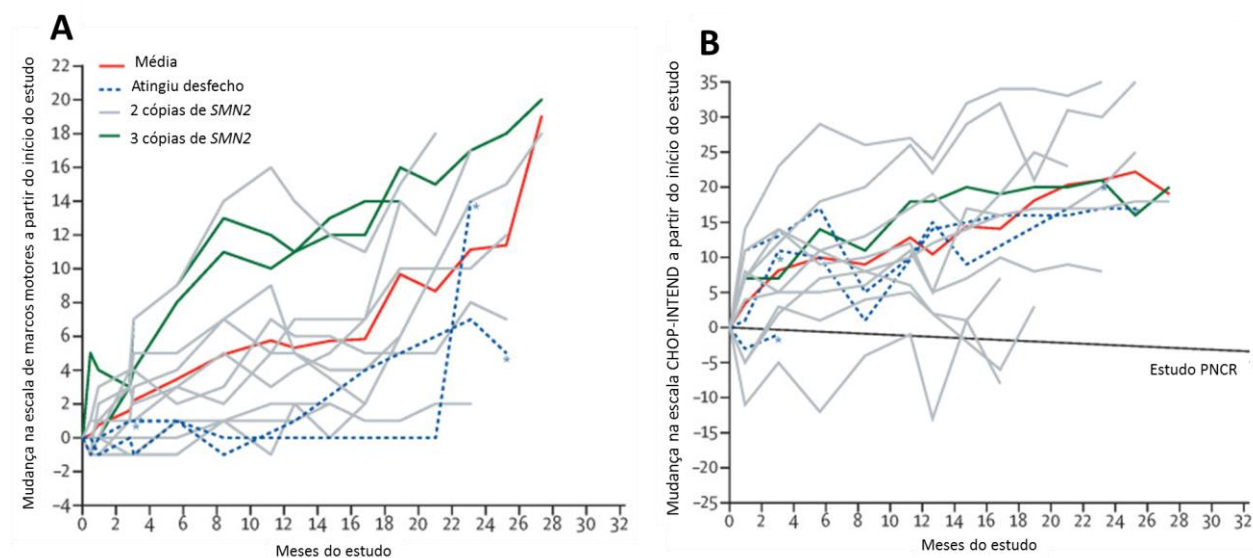
Evento Adverso	Número de eventos (%)					
	nusinersena 6 /12mg (n=4)		nusinersena 12mg (n=16)		Total (n=20)	
	Número de Eventos	Pacientes n (%)	Número de Eventos	Pacientes n (%)	Número de Eventos	Pacientes n (%)
<b>Qualquer EA sério</b>	8	3(75)	69	13 (81)	77	16 (80)
<b>Qualquer EA</b>	110	4(100)	460	16 (100)	570	20 (100)
<b>Pirexia</b>	5	3 (75)	32	11 (69)	37	14 (70)
<b>Infecção respiratória</b>	10	3(75)	28	11 (69)	38	14 (70)
<b>Constipação</b>	1	1(25)	9	8 (50)	10	9 (45)
<b>Vômito</b>	2	2(50)	11	6 (38)	13	8 (40)
<b>Contraturas osteoarticulares</b>	15	3(75)	9	5 (31)	24	8 (40)
<b>Pneumonia</b>	2	1(25)	15	6 (38)	17	7 (35)
<b>Escoliose</b>	2	2(50)	6	5 (31)	8	7 (35)
<b>Dificuldades respiratórias</b>	2	1(25)	10	6 (38)	12	7 (35)
<b>Congestão nasal</b>	3	1(25)	8	6 (38)	11	7 (35)
<b>Insuficiência respiratória</b>	0	-	7	6 (38)	7	6(30)
<b>Infecção por rhinovírus</b>	0	-	7	6 (38)	7	6(30)
<b>Nasofaringite</b>	0	-	13	6 (38)	13	6(30)
<b>Refluxo gastroesofágico</b>	0	-	6	6 (38)	6	6(30)
<b>Otite média</b>	1	1(25)	7	5 (31)	8	6(30)
<b>Tosse</b>	2	2(50)	8	4(25)	10	6(30)
<b>Diarreia</b>	1	1(25)	13	4(25)	14	5(25)
<b>Atelectasia</b>	0	-	9	5 (31)	9	5(25)
<b>Aumento de secreção</b>	0	-	7	5 (31)	7	5(25)
<b>Erupções cutâneas</b>	4	1(25)	6	4(25)	10	5(25)

EA: Evento adverso

Desfechos de eficácia foram observados em caráter exploratório por meio da avaliação de alteração em duas escalas de função motora: HINE-2, pontuação máxima de 26) e *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND, pontuação máxima de 64). HINE-2 é uma escala neurológica geral de desenvolvimento motor infantil de crianças entre 2 e 24 meses de idade, a partir da avaliação dos marcos motores como controle de estabilidade da cabeça, sentar, preensão palmar, chute na posição supina, rolamento, engatinhar, ficar de pé e andar (128,129). A CHOP-INTEND é uma escala validada clinicamente para AME 5q e composta por 16 itens selecionados especificamente para avaliar função motora em crianças com a doença (72,74). Foram também analisados potencial de ação muscular composto dos nervos ulnar e peroneal, além de sobrevida e ventilação permanente, definida como traqueostomia ou uso de ventilação por 16 ou mais horas por dia continuamente por ao menos duas semanas na ausência de doença aguda reversível (116).

Melhora de função motora foi observada por meio da melhora na escala HINE-2 em 16 de 19 participantes (um de quatro do grupo 6-12mg e 15 de 16 do grupo 12 mg). Comparando-se os resultados entre início de estudo e última visita, o aumento foi estatisticamente significativo ( $p=0,0002$ ) e clinicamente relevante, com melhora de dois ou mais pontos em pelo menos uma categoria motora da escala HINE-2 em 13 participantes. Categorias de melhora incluíram *preensão palmar* (13 pacientes), habilidade de *chutar* (nove pacientes), *sentar* (oito participantes), *controle de cabeça* (seis participantes), *ficar de pé* (cinco participantes) e *andar* (dois participantes). Da mesma forma, melhora foi observada através do aumento médio de 11,5 pontos na escala CHOP-INTEND, com 14 de 18 crianças apresentando melhora. Vale lembrar que estudos de história natural da doença mostram declínio nessa escala de 1,27 ponto ao ano para pacientes com AME 5q Tipo 1 e que o alcance de alguns marcos motores observados, como sentar, não é observado em crianças com esse fenótipo (26,28,130). A evolução das escalas motoras ao longo do tratamento é mostrada na Figura 8 (116).

**Figura 8.** Evolução das escalas motoras HINE-2 (A) e CHOP-INTEND (B) ao longo do estudo CS3A. A linha preta indica a progressão natural da escala em pacientes sem tratamento, de acordo com estudo de história natural da doença (116).

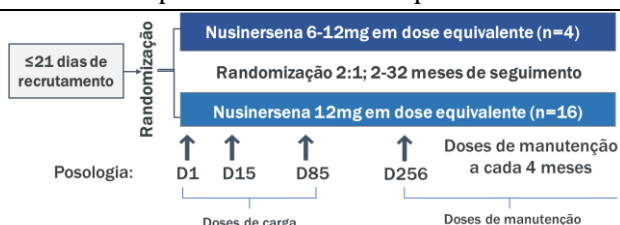


A avaliação eletrofisiológica usando potencial de ação muscular composto (PAMC) indicou que, no grupo 12mg, todos os pacientes apresentaram aumento no PAMC peroneal, e 12 de 15 participantes apresentaram aumento no PAMC ulnar. Os aumentos foram estatisticamente significativos em ambos os nervos.

Até a análise preliminar, a idade mediana para o desfecho de morte ou ventilação permanente não foi atingida e a maior parte dos pacientes sobreviveu livre de ventilação permanente. Quatro participantes atingiram esse desfecho: no grupo 6-12 mg um paciente passou a utilizar VNI do tipo BiPAP de forma permanente aos 8,7 meses e um paciente morreu de asfixia acidental aos 12,6 meses; e

no grupo 12 mg, dois pacientes precisaram de traqueostomia aos 6,3 meses e 17,4 meses, um participante morreu por complicação da AME 5q aos 6,9 meses e dois morreram por progressão da AME 5q após infecção pulmonar aos 5,1 e 11,2 meses. Tecidos da medula espinhal e do cérebro foram retirados em necrópsia dos três pacientes que foram a óbito e mostraram maior inclusão do exon 7 e produção de proteína SMN, além da presença de nusinersena desde a medula na região lombar até o córtex motor (116). A Tabela 10 mostra um resumo do estudo CS3A.

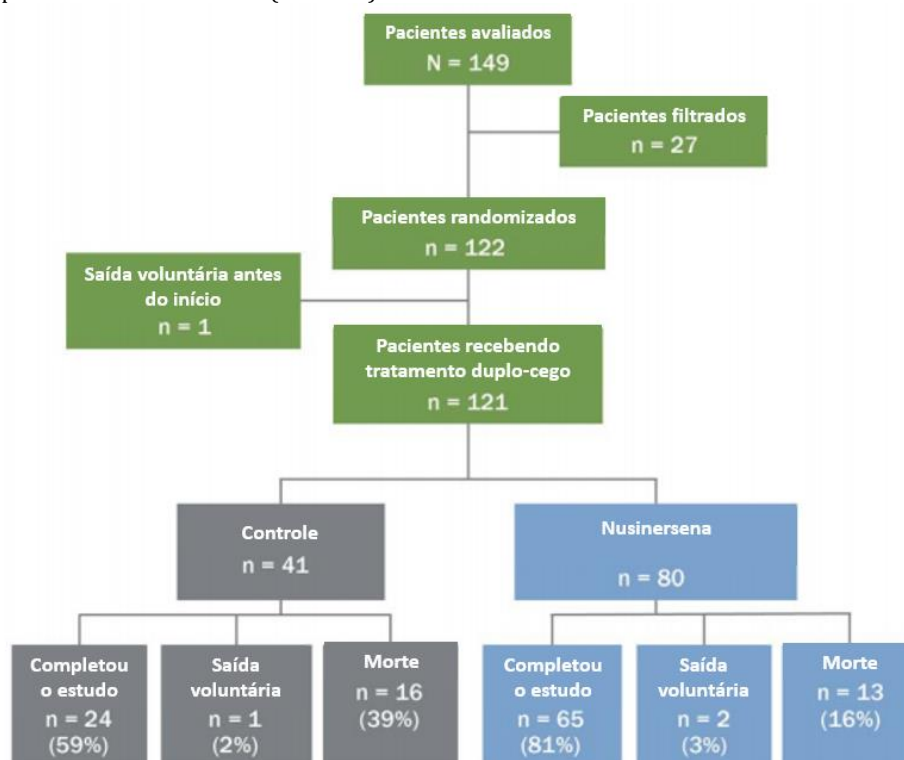
**Tabela 10.** Resumo esquemático do estudo CS3A.

ESTUDO CS3A	
<b>Objetivo primário</b>	Avaliar segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia clínica do uso de nusinersena em pacientes AME 5q condizente com desenvolvimento do fenótipo Tipo 1.
<b>Método</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo de fase II, aberto, dose escalonada</li> <li>Doses múltiplas de nusinersena por via intratecal</li> </ul>
<b>Desenho de estudo</b>	 <p>Posologia: D1, D15, D85 (Doses de carga); D256 (Doses de manutenção a cada 4 meses).</p>
<b>Desfechos primários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Segurança: eventos adversos, exames clínicos físicos e neurológicos, sinais vitais, e exames de sangue, urina e líquido cefalorraquidiano</li> <li>Eficácia: Alteração em HINE-2 e CHOP-INTEND em relação ao início do estudo</li> </ul>
<b>Resultados dos desfechos primários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Perfil de segurança e tolerabilidade favorável</li> <li>Melhora motora variável e observada na maioria dos pacientes</li> </ul>
<b>Conclusão do estudo</b>	Nusinersena apresenta perfil de segurança e tolerabilidade favorável, com prova de conceito observada em tecidos de necrópsia e resposta clínica encorajadora.
<b>Publicação</b>	FINKEL, R. et al. <b>Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study.</b> <i>Annals of Neurology</i> , [s. l.], v. 80, n. 16, p. S370–S371, 2016. Disponível em: < <a href="http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8">http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31408-8</a> >
<b>Número no clinicaltrials.gov</b>	NCT01839656

Com base nos resultados observados durante o estudo CS3A foi iniciado o estudo CS3B, mais conhecido como ENDEAR, estudo clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com grupo controle sem princípio ativo (grupo procedimento simulado) realizado em 121 pacientes com

diagnóstico genético de AME 5q e desenvolvimento de sinais e sintomas antes dos seis meses de idade, condizente com o fenótipo clínico Tipo 1 (81). O objetivo desse estudo foi avaliar eficácia e segurança do uso de nusinersena no tratamento da AME 5q. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber quatro doses de indução de nusinersena equivalentes a 12 mg nos dias 1, 15, 29 e 64, seguidas de uma dose de manutenção nos dias 183 e 302, ou um procedimento controle sem princípio ativo (procedimento simulado) realizado na mesma periodicidade. O procedimento simulado utilizado como controle consistiu de pequena inserção de agulha na pele da região lombar, sem punção ou injeção de substância, com curativo para simular a aparência pós-punção. A randomização foi estratificada de acordo com a duração de doença no início do estudo, definida como maior ou menor que 12 semanas. O fluxo de pacientes é mostrado na Figura 9.

**Figura 9.** Fluxo de pacientes no estudo CS3B (ENDEAR).



Uma análise interina pré-especificada foi realizada quando aproximadamente 80 crianças completaram seis meses de entrada no estudo. Os resultados observados na ocasião mostraram relação risco-benefício favorável ao uso de nusinersena, e com base neles o estudo foi finalizado precocemente. Os resultados publicados são finais, e correspondem à duração total do estudo de 13 meses. Ao final do ENDEAR os participantes foram convidados a participar do estudo de extensão aberto (SHINE) atualmente em andamento.

Dois desfechos primários de eficácia foram observados: resposta motora e sobrevida livre de eventos, sendo eventos definidos como morte ou ventilação permanente (traqueostomia ou VNI por 16 ou mais horas por dia continuamente por mais de 21 dias na ausência de um evento agudo reversível). Os resultados dos desfechos são sumarizados na Tabela 11. A resposta motora foi observada com base na escala HINE-2, assim como no estudo CS3A, e definida como melhora em ao menos uma categoria (ou seja, aumento de um ou mais pontos nas categorias *controle de cabeça*, *rolar*, *sentar*, *engatinhar*, *ficar de pé* ou *andar*, ou aumento de dois ou mais pontos na categoria de *chutar*) e presença de melhora em mais categorias do que piora. A categoria de *preensão palmar* foi excluída da análise de resposta motora, já que ganhos incrementais não requerem movimentos contra gravidade, são baseados no desenvolvimento motor de acordo com idade e podem ser observados em crianças com AME 5q Tipo 1 sem tratamento (26–28,81). Além disso, foi utilizado aumento mínimo de dois pontos como melhora na categoria de *chutar* porque os membros inferiores não se movimentam contra a gravidade no chute horizontal, de forma que esse movimento não representa um aumento claro de força muscular. Participantes que evoluíram a óbito ou saíram voluntariamente do estudo foram considerados não responsivos ao tratamento, mesmo que tivessem os dados disponíveis na data estipulada (81).

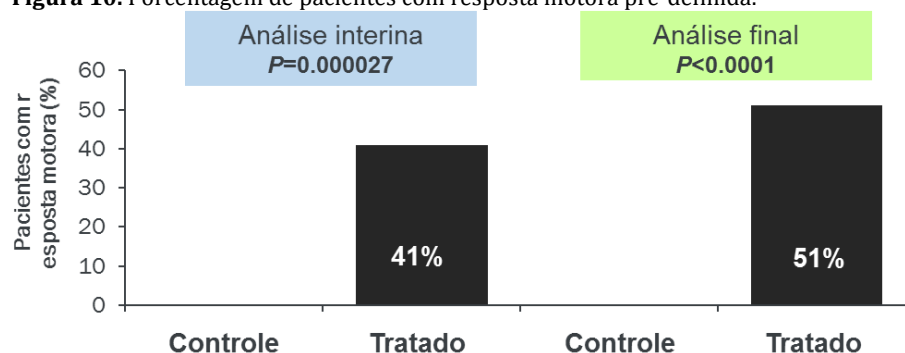
**Tabela 11.** Resultados dos desfechos primários e desfechos secundários no estudo ENDEAR (81).

Desfecho	Grupo nusinersena	Grupo Controle	Razão de Risco (95%CI)	Valor-p
	Número de pacientes/total (%)			
Desfechos primários				
Respostas Motoras				
Análise Interina	21/51 (41)	0/27	-	<0,001
Análise Final	37/73 (51)	0/37	-	-
Ausência de morte ou ventilação permanente	49/80 (61)	11/47 (32)	-	0,005
Desfechos Secundários				
Resposta de acordo com a escala CHOP-INTEND	52/73 (71)	1/37 (3)	-	<0,001
Ausência de morte	67/80 (84)	25/41 (61)	0,37 (0,18-0,77)	0,004
Ausência de ventilação permanente	62/80 (78)	28/41 (68)	0,66 (0,32-1,37)	0,13

\*O estudo inclui mais desfechos secundários, não mencionados nessa tabela.

Na análise interina 41% dos pacientes tratados apresentaram resposta motora de acordo com os critérios definidos no desfecho primário, enquanto nenhum dos pacientes do grupo controle apresentou esse resultado ( $P<0,001$ ). Na análise final, realizada com 110 crianças que estavam no estudo há pelo menos seis meses (73 tratados e 37 controles), os resultados foram favoráveis para esse desfecho em 51% para pacientes tratados vs 0% para pacientes do grupo controle, indicando resposta ao medicamento [(81), Figura 10].

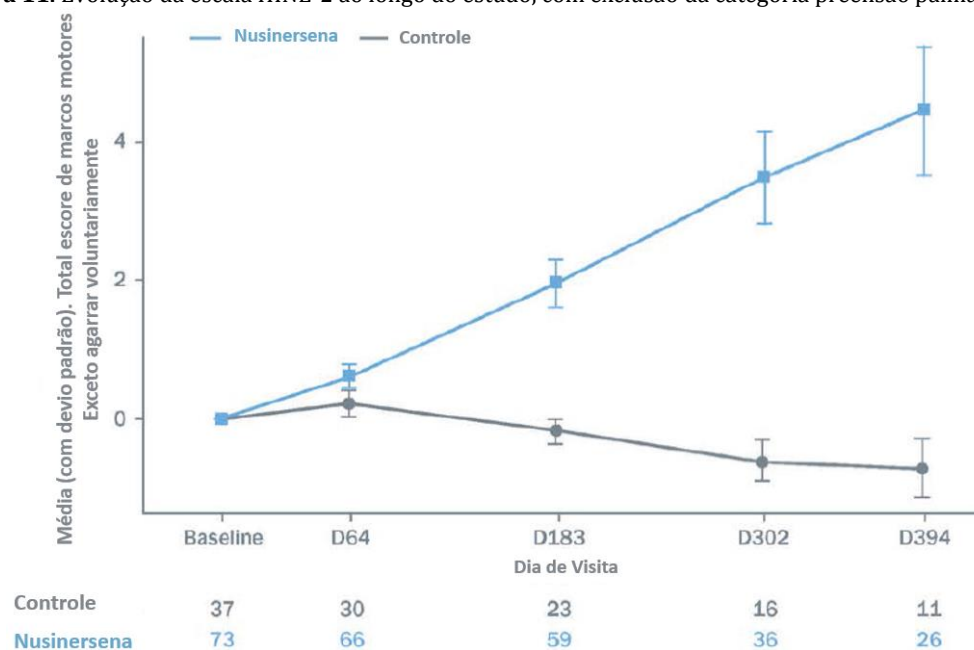
**Figura 10.** Porcentagem de pacientes com resposta motora pré-definida.



No grupo tratado foram observados marcos motores que não ocorrem em crianças com AME 5q Tipo 1 sem tratamento e não foram observados no grupo controle, incluindo: *controle completo de cabeça* (22%), *rolar* (10%), *sentar de forma independente* (8%) e *ficar em pé* (1%)(26-28,81). Os resultados da escala HINE-2 dos pacientes vivos ao longo e ao final do estudo são mostrados na

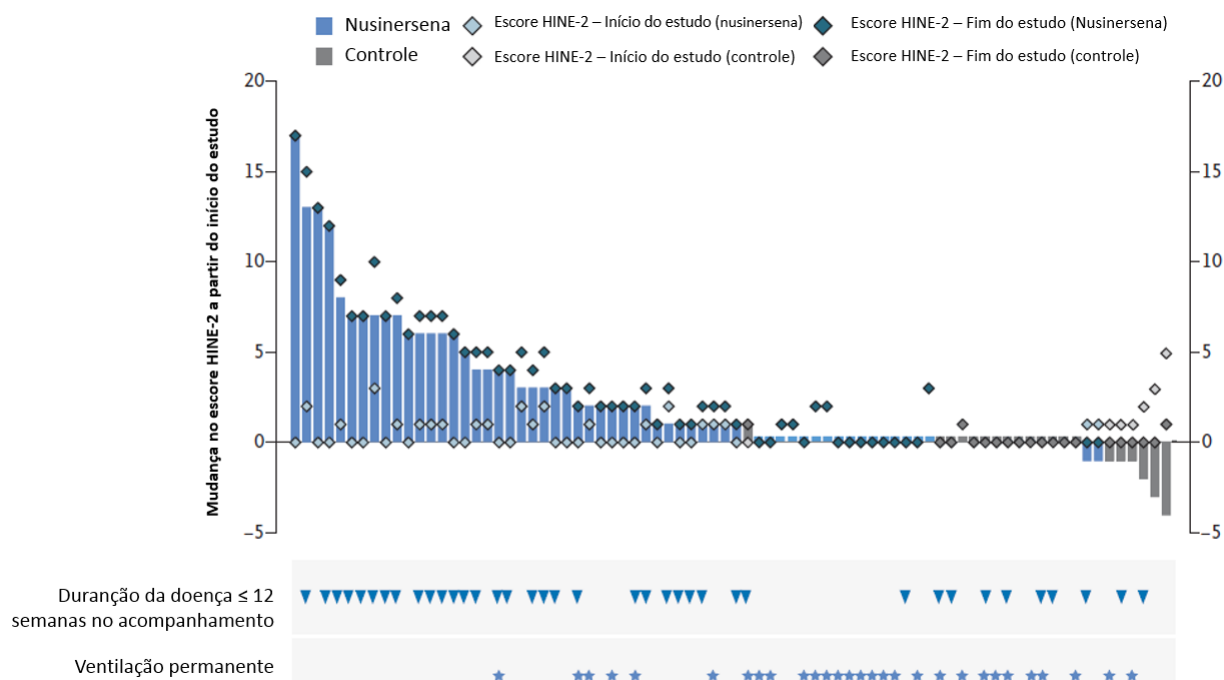
Figura 11 e na Figura 12, respectivamente. Observa-se que, durante o estudo, não foi observado platô de resposta motora.

**Figura 11.** Evolução da escala HINE-2 ao longo do estudo, com exclusão da categoria preensão palmar (81).





**Figura 12.** Evolução dos escores na escala HINE-2 durante o tratamento.



Escores observados na escala HINE-2 no início do estudo (losango claro) e na visita final (dias 183, 302 ou 394, losango escuro) e a alteração no escore entre início do estudo e visita final (barras) para as 78 crianças vivas que atenderam a visita final. A escala HINE-2 varia de 0 a 26 pontos, e a pontuação indicada neste gráfico não inclui a categoria preensão palmar. As barras menores indicam valor igual a 0 (não houve alteração na escala). Triângulos indicam crianças com menor duração de doença de acordo com a estratificação entre grupos, e estrelas indicam as crianças que receberam ventilação permanente durante o estudo (81).

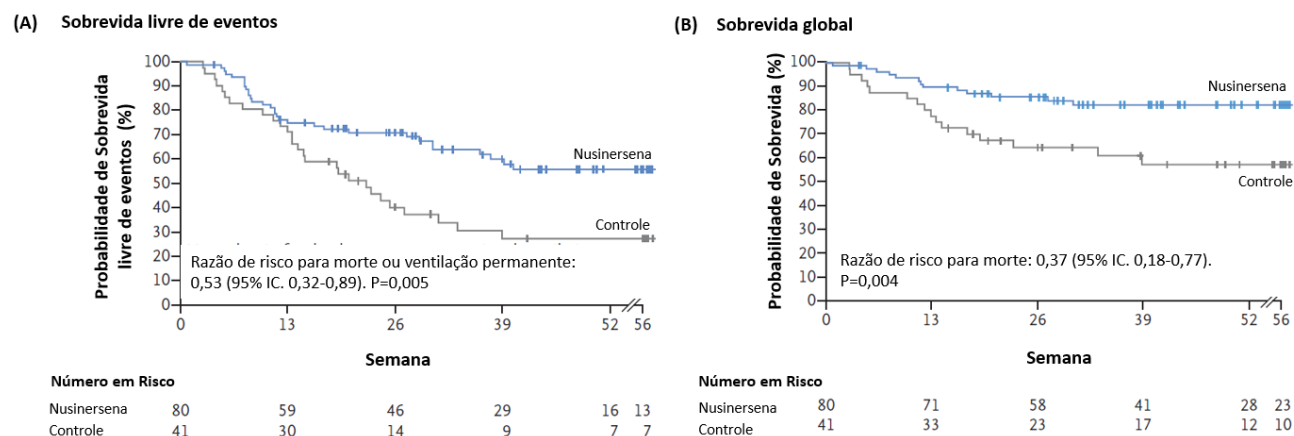
Resposta semelhante foi observada através da análise da escala CHOP-INTEND, um dos desfechos secundários de eficácia. Ao final do estudo, 73% dos pacientes tratados e 3% dos pacientes do braço controle apresentaram aumento de no mínimo quatro pontos nessa escala na visita final do estudo (dias 183, 302 ou 394).

O segundo desfecho primário de eficácia, sobrevida livre de eventos, foi definido como tempo até a morte ou até ventilação permanente (traqueostomia, ou 16 ou mais horas por dia de suporte ventilatório continuamente por mais de 21 dias na ausência de evento agudo reversível), e refere-se à informação sobre morbidade respiratória associada à AME 5q. A probabilidade de sobrevida livre de eventos foi significativamente maior no grupo tratado do que no grupo controle, especialmente em crianças com menor duração de doença. Na análise final, 39% dos pacientes tratados e 68% dos pacientes do braço controle haviam atingido esse desfecho, o que representa redução de risco de 47% de morte ou ventilação permanente com o tratamento com nusinersena (*hazard ratio* 0,53; intervalo de confiança (IC) 95%: 0,32-0,89;  $P=0,005$ , Figura 13A). O tempo mediano até a morte ou ventilação permanente no grupo controle foi de 22,6 semanas, e não foi atingido no grupo tratado. Resultado semelhante foi observado na sobrevida total, um dos desfechos secundários de eficácia. Ao final do estudo, 16% dos pacientes tratados e 39% dos pacientes do grupo controle evoluíram a óbito, o que



representa uma redução de risco de 63% de morte com o tratamento com nusinersena (*hazard ratio* 0,37; IC 95%: 0,18-0,77; P=0,004, Figura 13B).

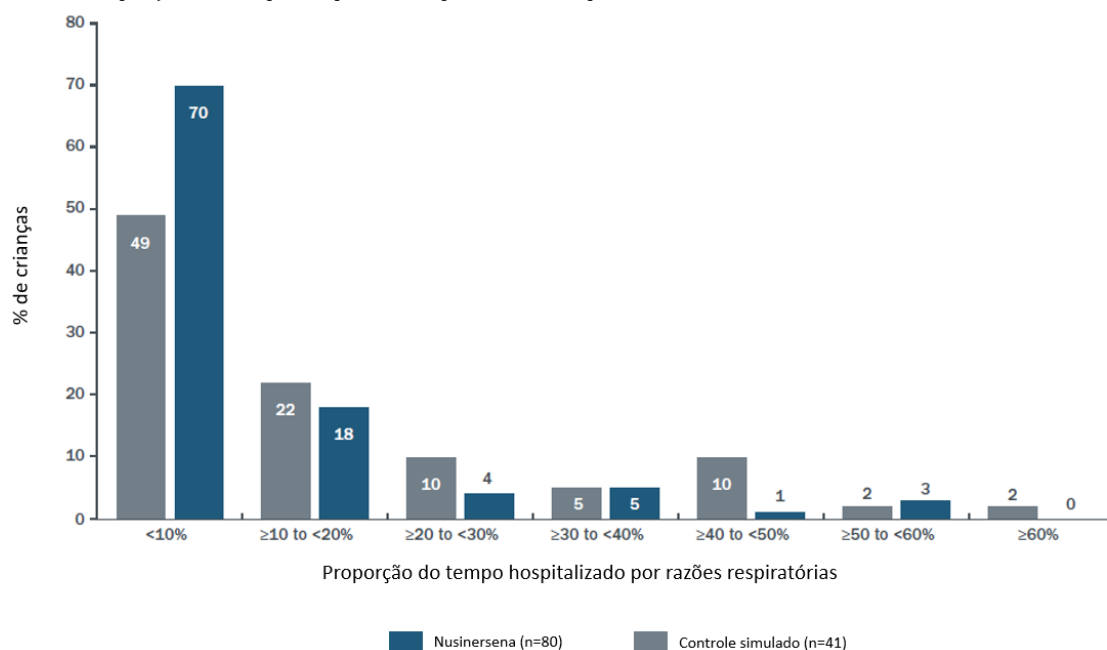
**Figura 13.** Sobrevida (A) livre de eventos (morte ou ventilação permanente) e (B) global.



A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos tratado (96%) e controle (98%, **Tabela 12**). Nusinersena foi bem tolerado quando administrado como múltiplas injeções intratecais. A maior parte dos eventos parecem estar relacionados à evolução da doença, enfermidades comuns na população em geral ou usuais para a faixa etária. A Tabela 12 reporta todos os eventos adversos apresentados por mais de 20% dos pacientes.

Mais recentemente, foi avaliada a proporção de tempo de hospitalização causada por motivos respiratórios nos braços ativo e controle de procedimento simulado no estudo ENDEAR (131). Observou-se que 70% dos pacientes em uso de nusinersena permaneceram hospitalizados por razões respiratórias por menos de 10% do tempo, versus 49% do grupo controle (Figura 14). Neste mesmo estudo, observou-se redução do tempo de hospitalização por razões respiratórias com nusinersena em comparação com o procedimento simulado, calculado por meio do método da média dos mínimos quadrados ajustados pelas covariáveis idade de início dos sintomas e tempo de duração da doença (p=0,0026). Observou-se também tendência de redução da taxa anualizada ajustada de hospitalizações (RR=0,759, IC95%: 0,548-1,051).

**Figura 14.** Proporção do tempo hospitalizado por razões respiratórias durante o estudo

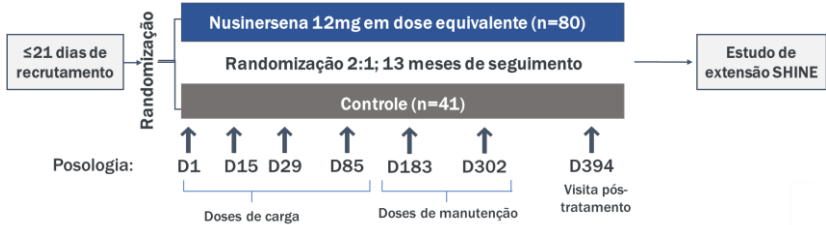


**Tabela 12.** Eventos adversos apresentados por mais de 20% dos pacientes no estudo ENDEAR.

Eventos adversos	Nusinersena (n = 80)	Controle (n = 41)
Pirexia	45 (56%)	24 (59%)
Constipação	28 (35%)	9 (22%)
Infecção do trato respiratório superior	24 (30%)	9 (22%)
Pneumonia	23 (29%)	7 (17%)
Dificuldade respiratória	21 (26%)	12 (29%)
Falência respiratória	20 (25%)	16 (39%)
Atelectasia	18 (23%)	12 (29%)
Vômito	14 (18%)	8 (20%)
Falência respiratória aguda	11 (14%)	10 (24%)
Refluxo gastroesofágico	10 (13%)	8 (20%)
Queda na saturação de oxigênio	10 (13%)	8 (20%)
Tosse	10 (13%)	10 (24%)
Disfagia	9 (11%)	8 (20%)

O estudo CS3B (ENDEAR) é apresentado de forma esquematizada na **Tabela 13**. Após avaliação final, todos os pacientes elegíveis que completaram o estudo foram convidados a participar de um estudo de extensão aberto (SHINE), atualmente em andamento.

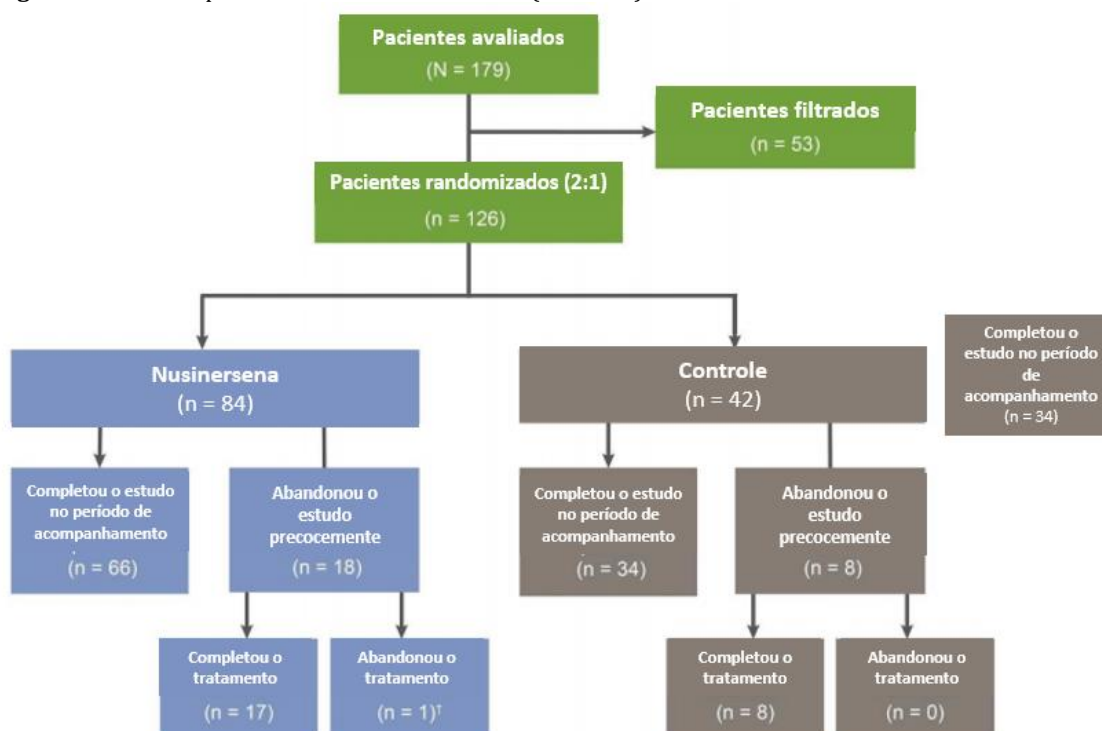
**Tabela 13.** Resumo esquemático do estudo CS3B (ENDEAR).

<b>Estudo CS3B (ENDEAR)</b>	
<b>Objetivo primário</b>	Avaliar eficácia clínica e tolerabilidade do uso de nusinersena em pacientes com AME 5q de início precoce, condizente com desenvolvimento do fenótipo Tipo 1.
<b>Método</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo de fase III, controlado por procedimento simulado, duplo-cego e randomizado 2:1</li> <li>Doses múltiplas de nusinersena por via intratecal</li> </ul>
<b>Principais critérios de inclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de ambos os sexos com diagnóstico genético de AME 5q</li> <li>Duas cópias do gene <i>SMN2</i></li> <li>Início de sinais e sintomas de AME 5q com menos seis meses de idade</li> <li>Idade no início do estudo menor que sete meses</li> <li>Cuidados nutricionais, hidratação e cuidados médicos adequados e de acordo com consensos de manejo da doença</li> </ul>
<b>Principais critérios de exclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oximetria de pulso menor que 96% na ausência de suporte ventilatório</li> <li>Sinais e sintomas de AME 5q na primeira semana de vida</li> <li>Infecção ativa no recrutamento</li> </ul>
<b>Grupos de tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratado: doses de indução e doses de manutenção de 12mg</li> <li>Controle: procedimento simulado com inserção da agulha na pele, sem punção lombar ou injeção de substância.</li> <li>Grupos estratificados com base na duração de doença, <math>\leq</math> ou <math>&gt;</math> que 12 semanas.</li> </ul>
<b>Desenho de estudo</b>	 <p>Diagrama do desenho do estudo CS3B (ENDEAR):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recrutamento: <math>\leq 21</math> dias</li> <li>Randomização: 2:1 (Nusinersena 12mg em dose equivalente n=80 vs. Controle n=41)</li> <li>Seguimento: 13 meses</li> <li>Posologia: <ul style="list-style-type: none"> <li>D1, D15, D29: Doses de carga</li> <li>D85, D183, D302: Doses de manutenção</li> <li>D394: Visita pós-tratamento</li> </ul> </li> <li>Estudo de extensão SHINE</li> </ul>
<b>Desfechos primários</b>	Dois desfechos primários de eficácia clínica: <ul style="list-style-type: none"> <li>Resposta motora, de acordo com critérios pré-definidos baseados na escala HINE-2</li> <li>Sobrevida livre de eventos (morte ou uso de ventilação permanente)</li> </ul>
<b>Resultados dos desfechos primários</b>	Resposta motora: <ul style="list-style-type: none"> <li>Análise interina: 41% dos pacientes tratados vs. 0% dos pacientes do braço controle (<math>P &lt; 0,001</math>)</li> <li>Análise final: 51% dos pacientes tratados vs. 0% dos pacientes do braço controle</li> <li>Probabilidade de sobrevida livre de eventos significativamente maior no grupo tratado</li> <li>39% dos pacientes do grupo tratado vs. 68% dos pacientes do grupo controle tinham atingido desfecho no final do estudo (<i>hazard ratio</i> 0,53; <math>P = 0,005</math>)</li> <li>Mediana de tempo até desfecho de 22,6 semanas no grupo controle e não atingida no grupo tratado</li> </ul>
<b>Conclusão do estudo</b>	Crianças com AME 5q de início precoce tratadas com nusinersena tiveram maior probabilidade de sobrevida total e livre de ventilação permanente, e apresentaram melhora motora em relação ao grupo controle. Melhores resultados observados em crianças tratadas precocemente e indicam necessidade de início de tratamento precoce para potencialização de benefícios do medicamento.
<b>Publicação</b>	FINKEL, R. S. et al. <b>Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy.</b> <i>New England Journal of Medicine</i> , [s. l.], v. 377, n. 18, p. 1723–1732, 2017. Disponível em: < <a href="http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702752">http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702752</a> >
<b>Número no clinicaltrial.gov</b>	NCT02193074

### AME de início tardio: Estudo CS4 (CHERISH)

O estudo CS4, mais conhecido como CHERISH, foi um estudo clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e com grupo controle sem princípio ativo (grupo procedimento simulado) realizado em 126 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q e desenvolvimento de sinais e sintomas após os seis meses de idade (AME 5q de início Tardio), condizente com desenvolvimento de fenótipo clínico de subtipos 2 ou 3 (125). O objetivo desse estudo foi avaliar eficácia clínica e segurança do uso de nusinersena no tratamento da AME 5q. Os pacientes foram randomizados na proporção de 2:1 para receber três doses de indução de nusinersena equivalentes a 12mg nos dias 1, 29 e 85, seguidas de uma dose de manutenção no dia 274, ou um procedimento controle sem princípio ativo (procedimento simulado) realizado nas mesmas datas. O procedimento simulado utilizado como controle consistiu de pequena inserção de agulha na pele da região lombar, sem punção ou injeção de substância, com curativo para simular a aparência pós-punção. A randomização foi estratificada de acordo com a duração de doença no início do estudo, definida como maior ou menor/igual a seis anos. O fluxo de pacientes é mostrado na Figura 15.

**Figura 15.** Fluxo de pacientes do estudo clínico CS4 (CHERISH).



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

O desfecho primário de eficácia foi a alteração na média de mínimos quadrados da pontuação na escala *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE) entre o início do estudo e o mês 15. Na análise interina, foi observado aumento médio de 4,0 pontos no grupo tratado e declínio de 1,9 pontos no grupo controle, representando diferença de 5,9 pontos entre os dois grupos (IC 95%: 3,7-8,1;  $P < 0,001$ , Tabela 14). Nesse ponto, foi utilizado método de imputação múltipla, já que nem todos os pacientes haviam atingido os 15 meses de estudo. Já ao final do estudo, essa diferença era de 4,9 pontos (IC 95%: 3,1-6,7), com aumento de 3,9 pontos no grupo tratado e declínio de 1,0 ponto no grupo controle (Tabela 14 e

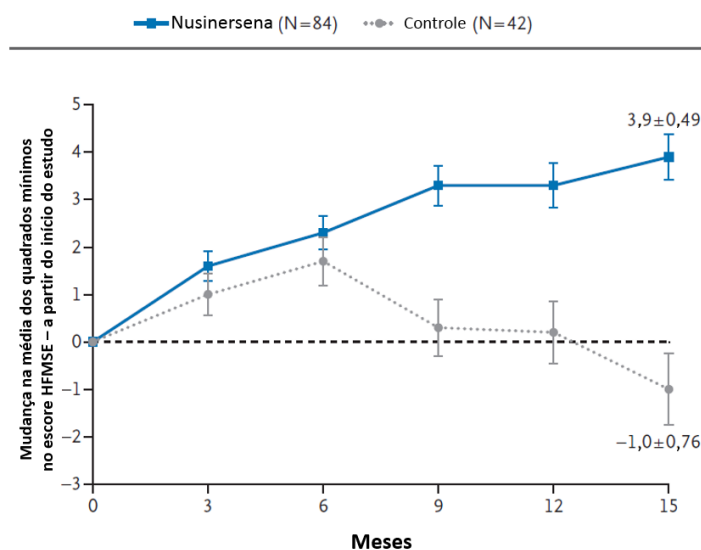
**Figura 16).** Estes resultados foram testados em diversas análises de sensibilidade e se mostraram robustos em todas as populações estudadas. Ainda que a melhora na pontuação tenha sido observada em todos os pontos no tempo, não ocorre clara separação entre o grupo intervenção e o grupo controle até o sexto mês.

**Tabela 14.** Resultados do desfecho primário e desfechos secundários no estudo CHERISH (125).

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

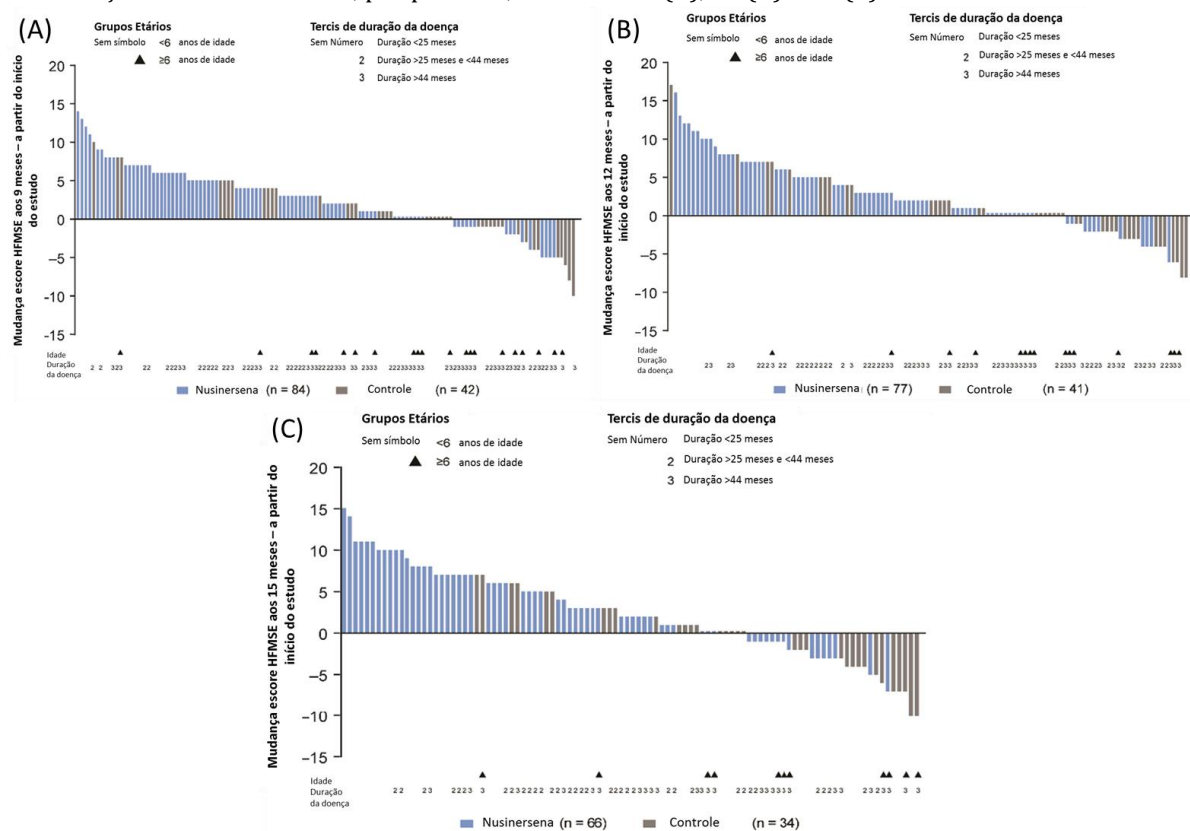
\*O estudo contém outros desfechos secundários não mostrados nessa tabela.

**Figura 16.** Evolução da escala HFMSE ao longo do estudo.



No mês 15, os maiores aumentos na escala HFMSE ocorreram no grupo tratado e os maiores declínios no grupo controle (Figura 17C). Esses resultados são demonstrados a partir do sexto mês, e são progressivos com o avanço do tempo de tratamento (Figura 17).

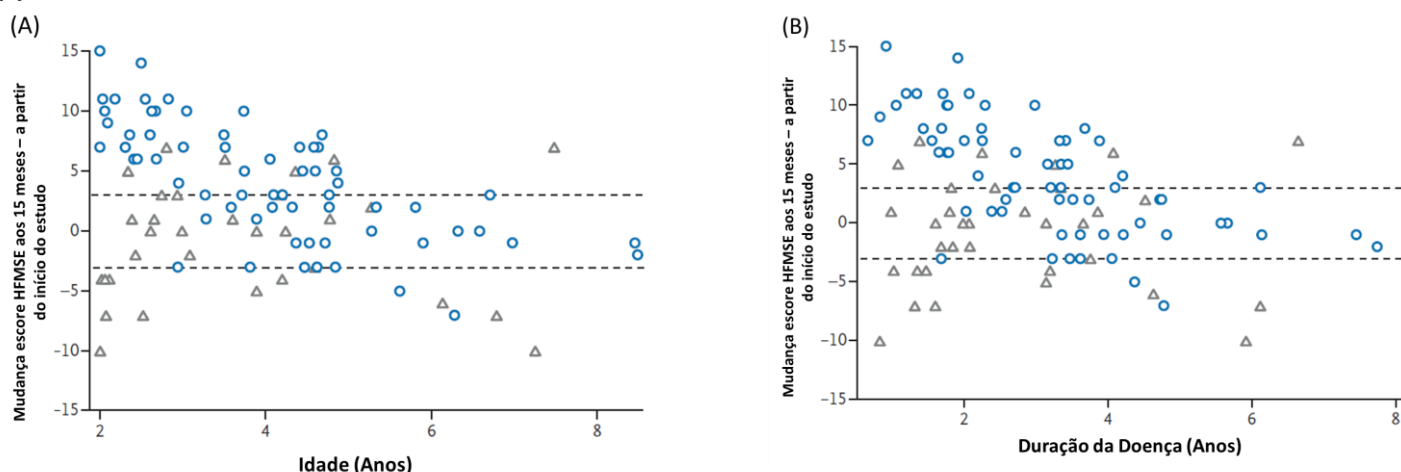
**Figura 17.** Alterações na escala HFMSE, por paciente, nos meses 9 (A), 12 (B) e 15 (C).



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

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

**Figura 18.** Alterações na escala HFMSE no mês 15 em relação ao início do estudo de acordo com idade (A) e duração de doença (B).



Nusinersena foi bem tolerado e demonstrou perfil seguro quando administrado em múltiplas injeções intratecais. Eventos adversos foram reportados em 93% dos pacientes do grupo tratado, contra 100% dos pacientes do grupo controle de procedimento simulado. Os eventos adversos mais comuns foram respiratórios e/ou infecções. Uma proporção menor de pacientes tratados com nusinersena apresentou eventos moderados ou graves do que aqueles do grupo controle de procedimento simulado (42% vs. 48%), o mesmo se repete quando são analisados somente eventos adversos graves (5% vs. 7%). Os eventos adversos mais comuns (reportados em mais de 20% dos pacientes) são sumarizados na Tabela 11. Não ocorreram mortes e nenhum paciente descontinuou o tratamento ou abandonou o estudo como resultado de um evento adverso. Os investigadores do estudo não consideraram nenhum evento adverso grave relacionado ou possivelmente relacionado ao tratamento com nusinersena. Uma porcentagem menor de pacientes no grupo tratado com nusinersena apresentou eventos adversos graves em comparação com o grupo controle de procedimento simulado (14% vs. 26%). Eventos relacionados à punção lombar, como vômito, dor nas costas e dor de cabeça são mais frequentes no grupo tratado, o que pode ser explicado pelo fato de que não há punção lombar ou injeção de medicamento no grupo controle. De maneira geral, não ocorreram alterações clinicamente relevantes relacionadas ao nusinersena nos parâmetros analisados (Tabela 15).

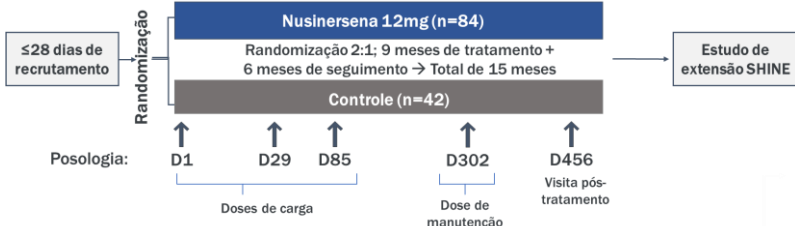


**Tabela 15.** Eventos adversos reportados em >20% dos pacientes no estudo CS4 (CHERISH).

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

O estudo CS4 (CHERISH) é apresentado de forma esquematizada na Tabela 16. Após avaliação final, todos os pacientes elegíveis que completaram o estudo foram convidados a participar de um estudo de extensão aberto (SHINE)), atualmente em andamento.

**Tabela 16.** Resumo esquemático do estudo CS4 (CHERISH).

Estudo CS4 (CHERISH)	
<b>Objetivo primário</b>	Avaliar eficácia clínica e tolerabilidade do uso de nusinersena em pacientes com AME 5q de início tardio, condizente com o desenvolvimento dos fenótipos dos Tipos 2 e 3.
<b>Método</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudo de fase III, controlado por procedimento simulado, duplo-cego e randomizado 2:1</li> <li>Doses múltiplas de nusinersena por via intratecal</li> </ul>
<b>Principais critérios de inclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de ambos os sexos com diagnóstico genético de AME 5q</li> <li>Início de sinais e sintomas de AME 5q após os seis meses de idade</li> <li>Idade no início do estudo entre 2 e 12 anos</li> <li>Habilidade de sentar de forma independente, e nunca ter andado por mais de 15 pés (4,57m) de forma independente</li> </ul>
<b>Principais critérios de exclusão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insuficiência respiratória (necessidade de ventilação, invasiva ou não, por mais de seis horas das 24 horas anteriores à visita de recrutamento)</li> <li>Contraturas ou escoliose grave (ângulo Cobb maior que 40 graus)</li> <li>Infecção ativa não tratada ou incorretamente tratada no recrutamento</li> </ul>
<b>Grupos de tratamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratado: doses de indução e doses de manutenção de 12mg</li> <li>Controle: procedimento simulado com inserção da agulha na pele, sem punção lombar ou injeção de substância.</li> <li>Grupos estratificados com base idade do paciente no início do estudo, &lt; ou ≥ que 6 anos</li> </ul>
<b>Desenho de estudo</b>	
<b>Desfecho primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficácia clínica: alteração na escala HFMSE em relação aos valores no início do estudo.</li> </ul>
<b>Resultados do desfecho primário</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Análise interina: diferença de 5,9 pontos (IC 95%: 3,7;8,1, P&lt;0,001) na escala HFMSE entre os grupos tratados (+4,0 pontos) e controle (-1,9 pontos)</li> <li>Análise final: diferença de 4,9 pontos (IC 95%: 3,1;6,7, P&lt;0,001) na escala HFMSE entre os grupos tratados (+3,9 pontos) e controle (-1,0 pontos)</li> </ul>
<b>Conclusão do estudo</b>	Crianças com AME 5q de início tardio tratadas com nusinersena tiveram ganho motor estatisticamente significativo e clinicamente relevante em relação ao grupo

	controle.
<b>Publicação</b>	MERCURI, E. et al. <b>Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy</b> . <i>New England Journal of Medicine</i> , [s. l.], v. 387, n. 7, p. 625--635, 2018.
<b>Número no clinicaltrials.gov</b>	NCT02292537

### Outras evidências (NURTURE, EMBRACE e SHINE)

Outras análises do estudo ENDEAR demonstram benefícios no tratamento com nusinersena na função respiratória. Na conclusão do estudo, uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados (61%) sobreviveu sem necessidade de ventilação permanente quando comparados a pacientes do grupo controle (32%;  $p=0,0026$ ). A chance de ventilação permanente ou de ventilação em geral é diminuída em 3 e 11 vezes, respectivamente, no grupo tratado em relação ao grupo controle, e o tratamento com nusinersena reduziu esses riscos em 30 e 23%, respectivamente. Análises qualitativas indicam também que pacientes tratados que precisam de ventilação tendem a usar esse recurso por menos dias do que pacientes do grupo controle; da mesma forma, a taxa de eventos adversos respiratórios sérios parece ser menor em pacientes tratados (131,132). Além disso, observou-se que a resposta do tratamento é melhor em crianças com menor tempo de doença, o que é esperado para uma doença marcada pela neurodegeneração progressiva (109).

O SHINE é um estudo de extensão aberto, ainda em andamento, para pacientes que participaram do programa de ensaios clínicos com nusinersena. Alguns resultados interinos para pacientes oriundos do ENDEAR (89 pacientes) foram apresentados em congressos (133,134). Dos 89 pacientes do SHINE que transitaram do ENDEAR, 65 foram previamente randomizados para nusinersena e 24 para o controle. Os resultados preliminares indicaram que os pacientes em tratamento continuam a se beneficiar, adquirindo novas funções motoras como controle cefálico total (28%) e habilidade de sentar de forma independente (15%). Além disso, pacientes oriundos do grupo controle do ENDEAR que passaram a ser tratados no SHINE apresentaram também melhoras motoras funcionais, indicando que o tratamento é efetivo em pacientes mais velhos (133,134). Para os pacientes do estudo SHINE provenientes de outros estudos clínicos, ainda não foram publicados resultados interinos.

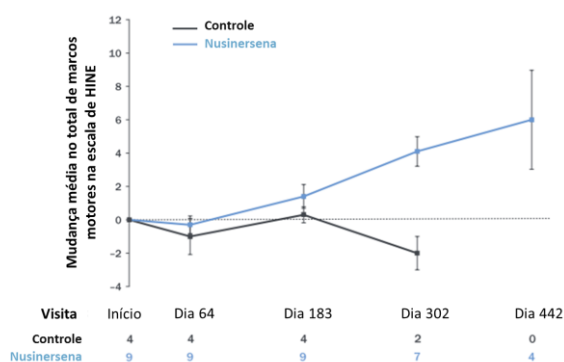
A terapia com nusinersena foi investigada também em pacientes que não seriam elegíveis aos estudos ENDEAR e CHERISH. O estudo de fase II EMBRACE incluiu 21 pacientes com início dos sintomas antes dos seis meses, mas não elegíveis ao ENDEAR por apresentarem 3 cópias de *SMN2* ou idade maior que sete meses no início do estudo, e pacientes com início dos sintomas após os seis meses, mas não elegíveis ao CHERISH por terem idade menor a 18 meses no início do estudo. A primeira parte do estudo apresentava braço controle ( $n=7$ ) e braço tratado ( $n=14$ ), e observou-se que maior proporção dos pacientes tratados obteve melhora motora, quando comparados com pacientes do braço controle (Figura 19). A melhora clínica foi observada nas categorias de *controle de cabeça* (36% dos pacientes do

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

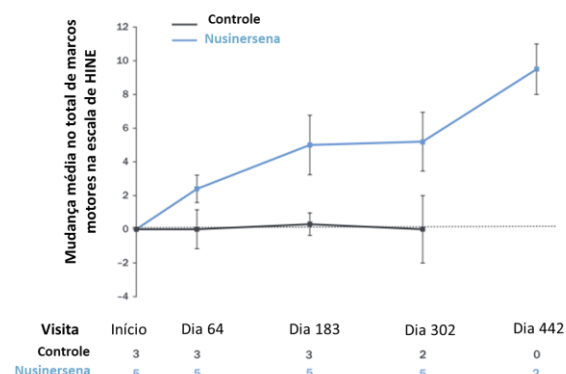
grupo tratado vs. 0% dos pacientes no grupo controle), *capacidade de rolar* (64% dos pacientes do grupo tratado vs. 0% dos pacientes no grupo controle), *sentar* (64% dos pacientes do grupo tratado vs. 14% dos pacientes no grupo controle), *engatinhar* (21% dos pacientes do grupo tratado vs. 14% dos pacientes no grupo controle), *ficar de pé* (29% dos pacientes do grupo tratado vs. 14% dos pacientes no grupo controle) e *andar* (7% dos pacientes do grupo tratado vs. 0% dos pacientes no grupo controle). Além disso, crianças tratadas com nusinersena aumentaram o uso de suporte ventilatório, em média, 1,236 horas (desvio padrão de horas 3,712), enquanto crianças do grupo controle tiveram aumento médio de 2,123 (desvio padrão de 3,023 horas), o que pode indicar menor progressão da doença (135). O estudo foi encerrado precocemente devido aos resultados positivos do ensaio ENDEAR (136).

**Figura 19.** Mudança média na escala HINE a partir do início do estudo em crianças que tiveram início dos sintomas com idade igual ou menor (A) ou maior (B) que seis meses de idade. Adaptado de (135).

(A) Mudança média nos marcos da escala HINE por visita de acompanhamento em pacientes com início da doença até 6 meses de idade



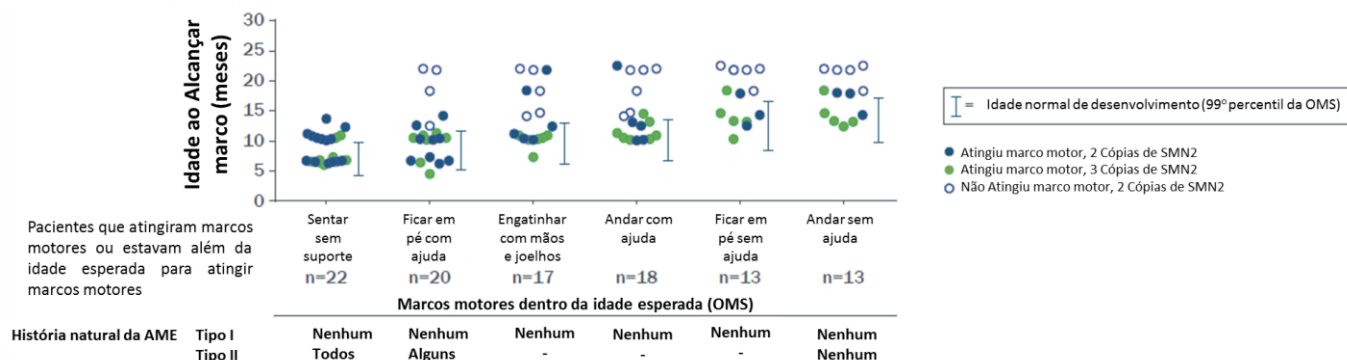
(B) Mudança média nos marcos da escala HINE por visita de acompanhamento em pacientes com início da doença em 6 meses de idade ou mais



O uso de nusinersena em pacientes mais velhos vem sendo analisado nos estudos de fase Ib/II CS2 e CS12, dos quais participaram cinco pacientes com idades entre 14 e 15 anos no início do estudo e 17 e 19 anos ao final do estudo. Um paciente apresentava fenótipo AME 5q Tipo 2, e os outros apresentavam AME 5q Tipo 3. O paciente Tipo 2 apresentou melhora na escala HFMSE e estabilização da função de membros superiores, enquanto os pacientes com AME 5q Tipo 3 permaneceram estáveis ou tiveram melhora discreta de função motora. Para os pacientes Tipo 3, as distâncias caminhadas em teste de seis minutos aumentaram; um dos pacientes que só andava por curtas distâncias sem suporte foi capaz de andar até 74 metros durante o estudo. Aumentos na distância caminhada foram também acompanhados de estabilização ou diminuição da fadiga, um importante fator na performance dos pacientes em atividades diárias (137). A qualidade de vida reportada pelos participantes aumentou para a maioria dos pacientes durante o estudo, enquanto que houve a estabilização da carga de doença sobre cuidadores no mesmo período. Os resultados de estabilização da progressão da AME 5q e melhora de função e qualidade de vida observada nesse estudo são considerados divergentes do que é observado na história natural de pacientes com AME 5q Tipos 2 e 3 (138).

Além disso, o uso de nusinersena vem sendo estudado também em 25 pacientes pré-sintomáticos com diagnóstico genético de AME 5q no estudo NURTURE, um estudo clínico fase II, aberto de braço único. As crianças que participam desse estudo têm duas ou três cópias de *SMN2*, e provavelmente desenvolveriam AME 5q Tipo 1 ou 2. Dados interinos de todos os participantes foram recentemente apresentados; na ocasião, a mediana de tempo no estudo era de 16,1 meses (variação entre 5,1 e 25,6 meses) (139). O desfecho primário é sobrevida livre de eventos, sendo evento definido como morte ou intervenção respiratória (seis ou mais horas de ventilação por dia continuamente por sete ou mais dias ou traqueostomia). Na análise, todas as crianças estavam vivas, e duas (8%) atingiram o desfecho de intervenção respiratória, causado por infecções virais agudas e reversíveis. Nenhuma das crianças precisou de ventilação permanente ou de traqueostomia. Além disso, todas as crianças com idade para tal (140) adquiriram habilidade de sentar de forma independente (22/22), e 62% andaram de forma independente (total 8 de 13; 2 cópias de *SMN2*, 3 de 8; 3 cópias de *SMN2*, 5 de 5). Observa-se que a maioria das crianças desse estudo atingiu marcos motores inconsistentes com a evolução natural da doença nos fenótipos Tipo 1 e 2 [(140) e em idades próximas ao observado em crianças saudáveis (Figura 20).

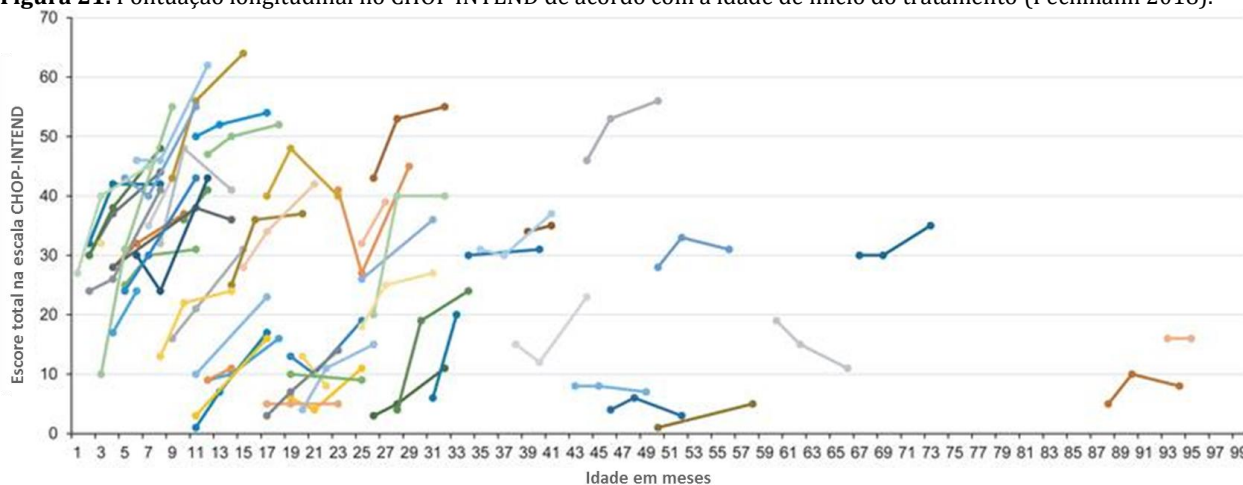
**Figura 20.** Alcance de marcos motores definidos pela Organização Mundial de Saúde. Adaptado de De Vivo 2018 (139).



## Estudos Observacionais

Recentemente Pechmann e colaboradores (2018) (141) apresentaram sua experiência com uso de nusinersena em contexto de vida real, fora de estudos clínicos, na Alemanha. Sessenta e um pacientes com AME 5q Tipo 1 foram tratados com nusinersena por seis meses em sete centros no país, com idades entre um e 93 meses (média de 21 meses). Desses, seis (9,8%) estavam em ventilação permanente não invasiva (VNI) e 12 eram traqueostomizados. Após seis meses, todos os pacientes, exceto um, estavam vivos. Observou-se que 77% dos pacientes apresentaram melhora maior que quatro pontos na escala CHOP INTEND (média de nove pontos de aumento, desvio padrão de mais ou menos oito pontos) (Figura 21). Análise de regressão univariada mostra, como esperado, que os melhores resultados são atrelados a menores idades de início do tratamento.

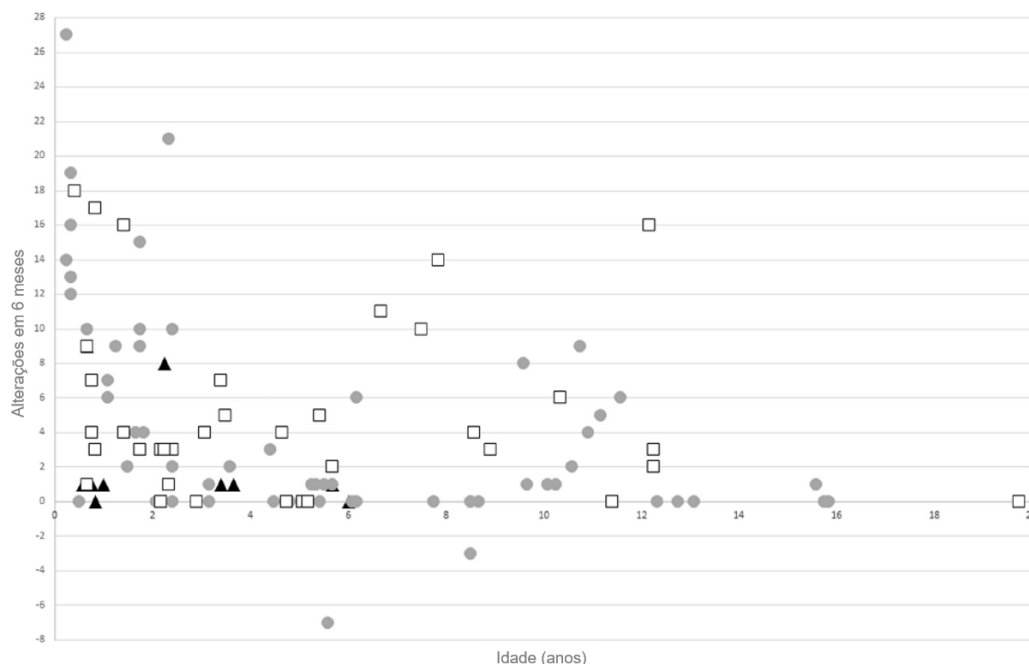
**Figura 21.** Pontuação longitudinal no CHOP INTEND de acordo com a idade de início do tratamento (Pechmann 2018).



Experiências de Programas de Acesso Expandido (PAE) foram registradas também na Itália, por Messina e colaboradores (142) e por Pane e colaboradores (126) e na Austrália, por Farrar e colaboradores (143).

O estudo de Messina e colaboradores, tem como objetivo registrar informações do programa no país com crianças de fenótipos compatíveis com AME 5q Tipo 1 (fenótipos 1.1, 1.5 e 1.9 de Dubowitz (144)), alertando para os principais gargalos e desafios no tratamento e manejo adequado de pacientes com a doença (142). Um segundo estudo sobre o PAE italiano relatou os primeiros desfechos clínicos, avaliados após seis meses do início do tratamento com nusinersena. No programa, 104 pacientes com idades entre 0 e 19 anos foram acompanhados por 6 meses e avaliados pelas escalas motoras CHOP INTEND e HINE ao final deste período. Entre esses pacientes, 98,1% mostraram estabilização ou melhora na escala CHOP INTEND com apenas dois pacientes apresentando redução dos escores na escala CHOP INTEND (média: 4,51, DP: 5,80). Além disso, 55,7% dos pacientes apresentaram melhoras de dois ou mais pontos na escala. Na escala HINE, todos os pacientes apresentaram estabilização ou melhora das funções motoras (média: 1,26, DP: 2,18). Em ambas as escalas, os desfechos motores foram positivos para pacientes de todas as idades. Dos 20 pacientes com mais de 10 anos de idade incluídos no estudo, 7 (35%) apresentaram melhora de mais de 2 pontos e 6 (30%) aumentaram suas funções motoras em mais de 4 pontos segundo a escala CHOP INTEND (126).

**Figura 22.** Detalhes individuais das alterações observadas na escala CHOP INTEND de acordo com a gravidade e idade, em relação aos valores basais. Δ: Fenótipo de Dubowitz 1.1 (alta gravidade, pior prognóstico); ● : Fenótipo de Dubowitz 1.5 (mais comum, gravidade intermediária); □: Fenótipo de Dubowitz 1.9 (menor gravidade) (Pane, 2018)



No estudo australiano, referente ao PAE realizado com 16 pacientes com AME 5q Tipo 1, a mediana de idade dos pacientes AME 5q Tipo 1 no início do tratamento com nusinersena era de 20 meses (intervalo de 2,5 meses a 35 anos). Na avaliação realizada após dois meses de tratamento, todos os pacientes permaneciam vivos, sem utilização de ventilação por mais de 16 horas ao dia e todos, independentemente da idade no início do tratamento, demonstraram melhora ou estabilização dos marcos motores. Entre as melhoras motoras observadas estão capacidade de chutar, sentar com ou sem apoio e controle de cabeça (143).

Mais recentemente, outro PAE avaliou a eficácia e a segurança de nusinersena em pacientes com AME 5q Tipo 1 com mais de sete meses de idade (127). Trinta e três pacientes virgens de tratamento medicamentoso e não traqueostomizados que receberam nusinersena por um período mínimo de seis meses foram avaliados nos meses 0, 2 e 6 após primeira administração. Todos os pacientes permaneceram vivos até o mês 6, oito tiveram piora no estado respiratório, três iniciaram suporte ventilatório noturno como tratamento preventivo e tiveram resposta motora, dois iniciaram ventilação invasiva até o mês 2 e apresentaram resposta motora até o mês 6. Houve evolução média de 1,5 ponto na escala HINE-2 e de 4 pontos na escala CHOP INTEND. Apesar de, em média, pacientes com escore maior que 2 pontos na escala HINE-2 na linha de base terem melhora superior em comparação com aqueles que apresentaram escore menor que 2 na linha de base, essa diferença não foi estatisticamente significativa.



## Discussão sobre evidências clínicas

A AME 5q é uma doença neurodegenerativa progressiva (10,11), de grande necessidade médica não atendida (45,46,57–59,62,145–147) sendo a principal causa genética de mortalidade infantil (8). Nusinersena é o primeiro e, atualmente, o único tratamento aprovado para essa doença (112,123,148), tendo indicação ampla e sem restrição a subtipos de AME 5q, idade ou nível de comprometimento do paciente (113).

Crianças que desenvolvem AME 5q antes dos seis meses de idade geralmente não atingem marcos motores, incluindo sentar sem auxílio, com perda completa de movimentação ainda no primeiro ano de vida. Apresentam alta morbidade e mortalidade associadas às complicações respiratórias, além das desordens gastrôntricas (24–27). Essa população de pacientes foi alvo específico de dois estudos do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena: CS3A (116) e CS3B, também conhecido como estudo ENDEAR (81). Além de análises de segurança e tolerabilidade, esses estudos analisaram desfechos relevantes à história natural da doença: sobrevida livre de eventos (morte ou ventilação permanente) e resposta motora através da avaliação pela escala HINE-2.

No estudo CS3A, além de perfil de segurança e tolerabilidade favorável ao seu uso, a terapia com nusinersena mostrou resultados de eficácia encorajadores. Enquanto pacientes não tratados não atingem marcos motores e não apresentam melhoras em escalas durante o desenvolvimento (25), crianças tratadas apresentaram melhora na escala HINE-2, com alcance de marcos motores que não fazem parte do repertório de movimentos de pacientes com AME Tipo 1, incluindo habilidade de sentar de forma independente, rolar, ficar de pé e andar. Nesse momento, altera-se radicalmente a história da doença: crianças tratadas capazes de sentar ou andar não mais se encaixam no fenótipo da AME 5q Tipo 1, mas sim Tipos 2 ou 3 (19,112). Em tecidos necropsiados de crianças que evoluíram a óbito durante o estudo foi observada a presença de nusinersena em níveis cervical, torácico e lombar da medula espinhal, além do tronco cerebral e córtex motor. Da mesma forma, houve aumento qualitativo de proteína SMN nesses tecidos, com maior inclusão do exon 7. Em conjunto, esses resultados confirmam a presença da droga no tecido alvo e sua eficácia do ponto de vista molecular. Apesar de ser um estudo de braço único, comparações com dados de história natural da doença sugerem também aumento da sobrevida livre de eventos nas crianças tratadas. Ainda com limitações, por ser um estudo de fase II não controlado, o CS3A mostrou benefícios da nusinersena em todos os aspectos analisados – alcance de marcos motores e função motora, sobrevida livre de ventilação permanente e parâmetros neurofisiológicos (116).

A partir das observações realizadas no estudo CS3A, foi iniciado o estudo CS3B, conhecido como ENDEAR. Focado na mesma população, porém com amostra maior e desenho controlado, o ENDEAR foi desenhado com posologia mais frequente de nusinersena, baseado em resultados favoráveis de segurança e tolerabilidade atrelados à eficácia (81). Resultados do ENDEAR mostraram que o

Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

tratamento com nusinersena aumentou de forma significativa a probabilidade de melhora motora e de sobrevida livre de ventilação permanente, quando comparado ao procedimento controle. Ao final do estudo, houve 47% de redução de risco de morte ou ventilação permanente no grupo tratado em relação ao grupo controle, além de redução de 63% no risco de morte. Apesar do aumento da expectativa de vida observado com a evolução dos cuidados de suporte (9,17,24,32,33), pacientes não tratados sofrem ainda com grave morbidade e alta mortalidade (47–50), portanto a avaliação de sobrevida atrelada a suporte ventilatório é adequada na análise dessa população (26,27,81,116).

A eficácia foi observada também do ponto de vista motor. Como desfecho primário, foi definida resposta motora baseada no aumento de performance motor em categorias da escala HINE-2, excluindo movimentos comumente observados nessa população, como preensão palmar. Nesse contexto, 41% dos pacientes tratados foram responsivos na análise interina, e 51% na análise final, versus nenhum paciente responsivo no grupo controle em nenhuma das análises. Apesar do término precoce do estudo, esses e outros dados mostram a resposta progressiva positiva ao tratamento e, em conjunto com aqueles dados de outros desfechos como CHOP-INTEND e parâmetros neurofisiológicos, demonstram que nusinersena melhora a função neuromuscular de pacientes com AME 5q de início precoce, compatível com fenótipo Tipo 1. Assim como em CS3A, aqui foram observados marcos motores inéditos para pacientes com AME 5q de início precoce, incluindo *controle completo de cabeça* (22%), *rolar* (10%), *sentar de forma independente* (8%) e *ficar em pé* (1%) – novamente, mostra-se que o tratamento com nusinersena altera profundamente a história natural da AME 5q (81). Como mencionado anteriormente, pacientes com AME 5q Tipo 1 não tratados têm evolução rápida de doença, e mesmo a estabilização da progressão de incapacidades deve ser considerada como benéfica nesse contexto (112,147). Assim, não podemos afirmar que os pacientes não responsivos nos critérios pré-estabelecidos do desfecho primário não obtiveram benefício clínico, já que este não pode ser definido apenas como ganho de função motora perceptível pelos critérios desse desfecho. É importante notar que benefício motor perceptível pela escala foi observado também em pacientes que atingiram o desfecho primário de ventilação permanente. O estudo ENDEAR, assim como o estudo CS3A, não permitem identificar, portanto, a existência de populações com AME 5q de início precoce que não se beneficiariam do tratamento (81,112,116).

Pacientes que desenvolvem AME 5q de início tardio, ou seja, após os seis meses de idade, geralmente se encaixam nas categorias Tipos 2 e 3. Durante o programa de desenvolvimento clínico da nusinersena, esses pacientes foram alvo de estudos de fase I/Ib/IIa, denominados CS1, CS10, CS2 e CS12, não incluídos nessa revisão sistemática (119), e do estudo de fase III CHERISH (125). Nessa população de pacientes um dos principais aspectos determinantes de qualidade de vida é a função motora, e estudos de história natural da doença mostram declínio progressivo desses parâmetros em pacientes de diferentes grupos etários, com capacidade de deambulação ou não (9–11,53,76,149). Os



resultados obtidos no estudo CHERISH mostraram que nusinersena melhorou significativamente a função motora dos pacientes tratados (125). Esse resultado deve ser analisado considerando a estabilização da função motora como benéfica e atinge as expectativas de satisfação em relação a possíveis terapias de pacientes com AME 5q Tipo 2, 3, seus cuidadores, familiares e profissionais de saúde (53,112,147). Mais da metade das crianças tratadas apresentou aumento igual ou maior que três pontos na escala HFMSE, melhora considerada clinicamente relevante (150) não observada na história natural da doença (37,151).

ENDEAR e CHERISH são estudos pivotais que têm seus resultados reforçados por outros dados do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena. Os estudos CS1, CS10, CS2 e CS12 trazem pacientes em maior tempo de tratamento, adolescentes no início dos estudos e, hoje já adultos. Esses pacientes têm apresentado benefício sustentado, tanto motor quanto em qualidade de vida, incluindo na fadiga, um importante fator no dia-a-dia de pessoas com AME 5q (53,119,137,138). O estudo EMBRACE mostra resultados em pacientes que não entrariam nos critérios de inclusão dos estudos CHERISH e ENDEAR (por sua idade e/ou número de cópias de *SMN2*) e que também se beneficiam da terapia com nusinersena (135). Além disso, o estudo NURTURE indica que o uso precoce da nusinersena em crianças pré-sintomáticas altera radicalmente o prognóstico do paciente, com atingimento de marcos motores de maneira muito próxima ao que é observado em crianças saudáveis, além de resultados favoráveis de sobrevida livre de eventos, com todas as crianças vivas até a última análise (152). Foi observado nos estudos ENDEAR e CHERISH que os benefícios do tratamento com nusinersena são maximizados com o início precoce da terapia (81,125); e em conjunto com o NURTURE, os dados indicam que o tratamento deve ser iniciado quão antes possível, assim como indicado em bula (113).

Do ponto de vista da segurança, nusinersena se mostra como uma terapia segura e bem tolerada, com a maior parte dos eventos adversos não relacionada ao tratamento e, no geral, condizentes com a evolução natural da doença e com o procedimento de punção lombar utilizado na administração da medicação (81,116,119,125).

O uso de nusinersena em pacientes com AME 5q sem restrição de tipos ou idade baseia-se tanto nos resultados dos estudos clínicos, que não permitem a identificação de populações que não se beneficiariam do tratamento, como no mecanismo de ação da droga, que atua especificamente na patogênese comum a todos os pacientes: a redução dos níveis da proteína SMN (81,112,115,116,119,125,148). A inexistência de outras terapias modificadoras de doença, a necessidade médica não atendida e a progressão do quadro clínico com perda de função motora e queda de qualidade de vida também devem ser consideradas quando se analisa a medicação dentro de um programa de manejo e cuidados de pacientes com AME 5q (9–11,112). A indicação de nusinersena para o tratamento de AME 5q sem restrições de tipos e idade é, portanto, baseada em evidências

científicas sólidas, oriundas do trabalho de diversos grupos de pesquisa e evidenciada pelo registro regulatório local (29,41,148,81,111-113,115,116,119,125).

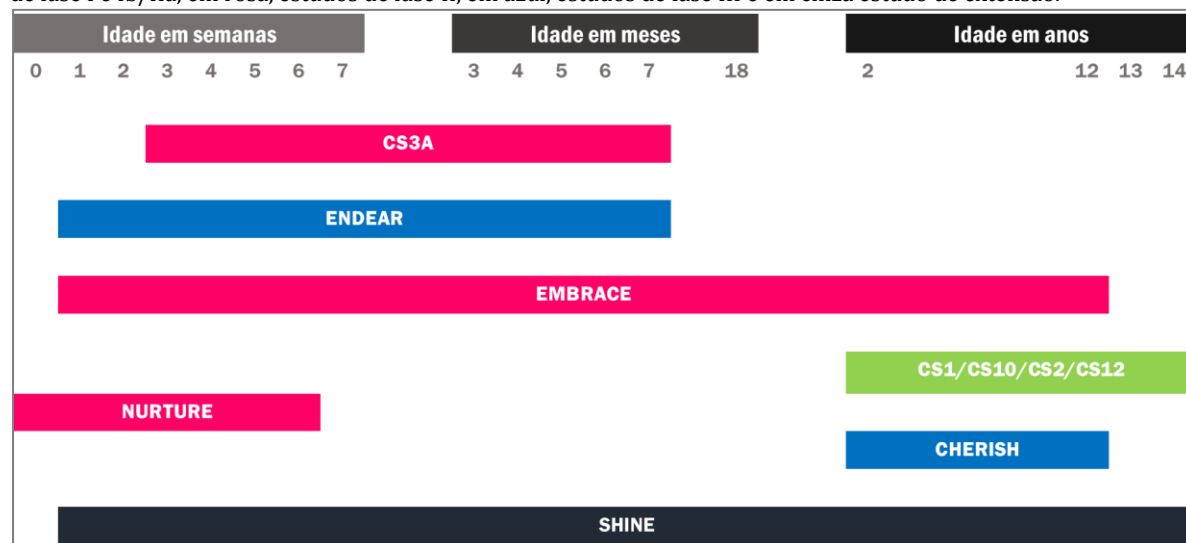
O programa de desenvolvimento clínico da nusinersena envolveu mais de 350 pacientes de diferentes faixas etárias, o que o torna robusto dentro do contexto de doenças raras de quadro clínico variável (Figura 23). O programa continua em andamento, com pacientes em tratamento sendo monitorados dentro dos estudos NURTURE (pré-sintomáticos), EMBRACE (extensão aberta) e SHINE (estudo de extensão com pacientes que participaram dos estudos CS1/CS10/CS2/CS12, CS3A, ENDEAR, CHERISH e EMBRACE, Figura 24), possibilitando que mais resultados estejam disponíveis nos próximos anos, de forma que os benefícios e efeitos da terapia com nusinersena possam ser cada vez mais entendidos. O que se tem disponível até o momento, entretanto, é suficiente para considerar o nusinersena uma terapia eficaz para AME 5q, de acordo com sua indicação aprovada em bula local (113).

Além dos estudos que são parte do programa de desenvolvimento clínico de nusinersena, diversos estudos de mundo real, que incluem um perfil de pacientes mais diversificados que nos estudos clínicos como pacientes de diferentes faixas etárias e com uso de ventilação permanente não invasiva e traqueostomia, corroboram as evidências de eficácia da medicação. Esses estudos apresentaram resultados positivos em relação às respostas de escalas motoras onde os pacientes tiveram estabilização ou melhora na função motora apresentadas pela pontuação nas escalas CHOP-INTEND e HINE (126,141-143).

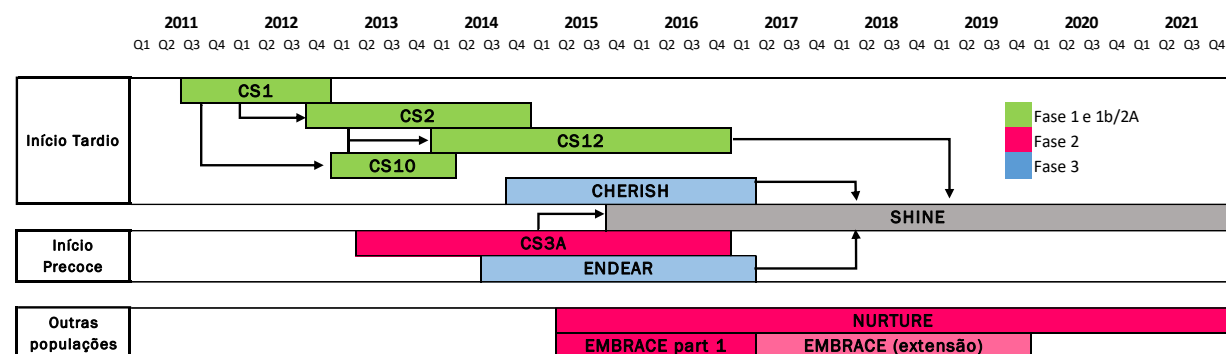
Outros dados de estudos que estão em andamento têm sido apresentados em congressos e apontado os benefícios da medicação para os pacientes em tratamento. M. Gomez Garcia de la Banda et al. 2018 (153), apresentou dados de um estudo retrospectivo dos primeiros 30 pacientes tratados no Hospital Garches (França). A média de idade foi de 9,3 anos (1-19 anos, a distribuição do tipo SMA foi: tipo 1 com 2 cópias de SMN2 (1 paciente; idade 4 meses), tipo 1 com 3 SMN2 (5 pacientes; 3-16 anos), tipo 2 (21 pacientes; 4-19 anos), tipo 3 (3 pacientes; 7-15 anos). Ventilação mecânica foi necessária em 18 pacientes antes do início (16 noturnos não invasivos; 2 traqueostomias). Sete pacientes tiveram cirurgia da coluna vertebral anterior e a administração da medicação foi guiado por tomografia computadorizada ou radioscopia. Além disso, punção lombar em três crianças com escoliose grave foi possível guiada por raios-X portáteis. Novas habilidades na função motora foram relatadas em 12 pacientes (40%) (153).

Day et al, 2018 (82) apresentou dados de pacientes de AME 5q adultos, com idade de 18 a 65 anos em tratamento com nusinersena apontando que tendência de melhora em múltiplas medidas incluindo melhorias qualitativas (82).

**Figura 23.** Distribuição dos estudos clínicos de nusinersena de acordo com a idade de entrada do paciente. Em verde, estudos de fase I e Ib/IIa, em rosa, estudos de fase II, em azul, estudos de fase III e em cinza estudo de extensão.



**Figura 24.** Estudos clínicos do programa de desenvolvimento da nusinersena.



## Incorporação por outras agências

Até o momento, 25 países oferecem acesso amplo à terapia com nusinersena. Entre estes, 13 oferecem acesso a uma população mais abrangente que os estudos clínicos e 12 países garantem acesso amplo e irrestrito para todos os subtipos de AME 5q, sem quaisquer limitações (Tabela 17).

**Tabela 17. Países com acesso amplo à terapia com nusinersena**

Tipo de Acesso	País
Acesso amplo e irrestrito	Alemanha
	Áustria
	Bélgica
	Espanha
	Hong Kong
	Israel
	Itália
	Japão
	Luxemburgo
	Polônia
	Portugal
	Romênia
Acesso para populações além dos critérios de estudos clínicos	Austrália
	Croácia
	Eslováquia
	Eslovênia
	Estados Unidos
	Finlândia
	Grécia
	Hungria
	Islândia
	Noruega
	República Tcheca
	Suécia
	Suíça

## Referências

- 1 Arnold, W.D.; Kassar, D.; et al. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. **Muscle & Nerve**, v. 51, n. 2, p. 157–167, 2015.
- 2 Darras, B.T. Spinal Muscular Atrophies. **Pediatric Clinics of NA**, v. 62, n. 3, p. 743–766, 2015.
- 3 Kolb, S.J.; Kissel, J.T. Spinal Muscular Atrophy. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 4, p. 831–846, 2015.
- 4 Farrar, M.A.; Kiernan, M.C. The Genetics of Spinal Muscular Atrophy: Progress and Challenges. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 2, p. 290–302, 2015.
- 5 D’Amico, A.; Mercuri, E.; et al. Spinal muscular atrophy. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 6, n. 71, 2011.
- 6 De, A.P.; Ramos, V.G.; et al. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular esphinal. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 63, n. 1, p. 145–149, 2005.
- 7 Baioni, M.T.C.; Ambiel, C.R. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. **Jornal de Pediatria**, v. 86, n. 4, p. 261–270, 2010.
- 8 Lunn, M.R.; Wang, C.H. Spinal muscular atrophy. **Lancet**, v. 371, n. 9630, p. 2120–33, 2008.
- 9 Zerres, K.; Rudnik-Schöneborn, S.; et al. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 146, n. 1, p. 67–72, 1997.
- 10 Wadman, R.I.; Wijngaarde, C.A.; et al. Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c–4. **European Journal of Neurology**, v. 25, n. 3, p. 512–518, 2018.
- 11 Zerres, K.; Rudnik-Schöneborn, S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. **Archives of Neurology**, v. 52, p. 518–523, 1995.
- 12 Verhaart, I.E.C.; Robertson, A.; et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 124, 2017.
- 13 Munsat, T.L.; Davies, K.E. International SMA Consortium meeting. (26-28 June 1992, Bonn, Germany). **Neuromuscular Disorders**, v. 2, n. 5–6, p. 423–8, 1992.
- 14 Dubowitz, V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. **European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society**, v. 3, n. 2, p. 49–51, 1999.
- 15 Russman, B.S. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity. **Journal of Child Neurology**, v. 22, n. 8, p. 946–951, 2007.
- 16 Wang, C.H.; Finkel, R.S.; et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular

atrophy. **Journal of child neurology**, v. 22, n. 8, p. 1027–1049, 2007.

17 Mercuri, E.; Bertini, E.; et al. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. **The Lancet Neurology**, v. 11, n. 5, p. 443–452, 2012.

18 Finkel, R.; Bertini, E.; et al. 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. **Neuromuscular Disorders**, v. 25, n. 7, p. 593–602, 2015.

19 Tizzano, E.F.; Finkel, R.S. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. 10, p. 883–889, 2017.

20 Markowitz, J.A.; Singh, P.; et al. Spinal muscular atrophy: A clinical and research update. **Pediatric Neurology**, v. 46, n. 1, p. 1–12, 2012.

21 Grotto, S.; Cuisset, J.M.; et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 3, n. 4, p. 487–495, 2016.

22 MacLeod, M.J.; Taylor, J.E.; et al. Prenatal onset spinal muscular atrophy. **European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society**, v. 3, n. 2, p. 65–72, 1999.

23 Ogino, S.; Wilson, R.B.; et al. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: Simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. **European Journal of Human Genetics**, v. 12, n. 12, p. 1015–1023, 2004.

24 Thomas, N.H.; Dubowitz, V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. **Neuromuscular disorders : NMD**, v. 4, n. 5–6, p. 497–502, 1994.

25 Sanctis, R. De; Pane, M.; et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 1, p. 24–28, 2017.

26 Finkel, R.S.; Mcdennott, M.P.; et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. **Neurology**, v. 83, p. 810–817, 2014.

27 Kolb, S.J.; Coffey, C.S.; et al. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. **Annals of Neurology**, v. 82, n. 6, p. 883–891, 2017.

28 Sanctis, R. De; Coratti, G.; et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. **Neuromuscular Disorders**, v. 26, n. 11, p. 754–759, 2016.

29 Mercuri, E.; Finkel, R.S.; et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: part 1: recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, p. 103–115, 2018.

30 Gontard, A. von; Zerres, K.; et al. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. **Neuromuscular disorders : NMD**, v. 12, n. 2, p. 130–6, 2002.

- 31 Chung, B.H.Y. Spinal Muscular Atrophy: Survival Pattern and Functional Status. **Pediatrics**, v. 114, n. 5, p. e548–e553, 2004.
- 32 Oskoui, M.; Levy, G.; et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. **Neurology**, v. 69, n. 20, p. 1931–1936, 2007.
- 33 Ignatius, J. (1994). The natural history of severe spinal muscular atrophy - Further evidence for clinical subtypes. *Neuromuscular Disorders*, 4(5–6) , 527–528.
- 34 Ogino, S.; Wilson, R.B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. **Expert review of molecular diagnostics**, v. 4, n. 1, p. 15–29, 2004.
- 35 Fujak, A.; Raab, W.; et al. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: Descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 14, p. 0–4, 2013.
- 36 Faravelli, I.; Nizzardo, M.; et al. Spinal muscular atrophy—recent therapeutic advances for an old challenge. **Nature Reviews Neurology**, v. 11, n. 6, p. 351–359, 2015.
- 37 Kaufmann, P.; McDermott, M.P.; et al. Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3. **Neurology**, v. 79, n. 18, p. 1889–1897, 2012.
- 38 Fujak, A.; Kopschina, C.; et al. Use of orthoses and orthopaedic technical devices in proximal spinal muscular atrophy. Results of survey in 194 SMA patients. **Disability and Rehabilitation: Assistive Technology**, v. 6, n. 4, p. 305–311, 2011.
- 39 Haaker, G.; Fujak, A. Proximal spinal muscular atrophy: Current orthopedic perspective. **Application of Clinical Genetics**, v. 6, p. 113–120, 2013.
- 40 Bruggen, H.W. Van; Wadman, R.I.; et al. Mandibular dysfunction as a reflection of bulbar involvement in SMA type 2 and 3. **Neurology**, v. 86, n. 6, p. 552–559, 2016.
- 41 Finkel, R.S.; Mercuri, E.; et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 3, p. 197–207, 2018.
- 42 Manzur, A.Y.; Muntoni, F.; et al. Muscular Dystrophy Campaign sponsored workshop: Recommendation for Respiratory Care of Children with Spinal Muscular Atrophy Type II and III. 13th February 2002, London, UK. **Neuromuscular Disorders**, v. 13, n. 2, p. 184–189, 2003.
- 43 Schroth, M.K. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. **Pediatrics**, v. 123, n. Supplement 4, p. S245–S249, 2009.
- 44 Piepers, S.; Berg, L.H. Van Den; et al. A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. **Journal of Neurology**, v. 255, n. 9, p. 1400–1404, 2008.
- 45 Qian, Y.; McGraw, S.; et al. Understanding the experiences and needs of individuals with Spinal Muscular Atrophy and their parents: A qualitative study. **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015.

- 46 Hunter, M.; Heatwole, C.; et al. What Matters Most: A Perspective from Adult Spinal Muscular Atrophy Patients. **Journal of Neuromuscular Diseases**, v. 3, n. 3, p. 425–429, 2016.
- 47 Cobben, J.M.; Lemmink, H.H.; et al. Survival in SMA type I: A prospective analysis of 34 consecutive cases. **Neuromuscular Disorders**, v. 18, n. 7, p. 541–544, 2008.
- 48 Farrar, M.A.; Vucic, S.; et al. Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy. **Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 1, p. 155–159, 2013.
- 49 Gregoret, A.C.; Ottonello, G.; et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. 1509–1514, 2013.
- 50 Bladen, C.L.; Thompson, R.; 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. **Journal of Neurology**, v. 261, n. 1, p. 152–163, 2014.
- 51 Ioos, C. Respiratory Capacity Course in Patients With Infantile Spinal Muscular Atrophy \*. p. 831–837, 2004.
- 52 Medina, R.C.; Rodríguez, A.M.; et al. PP09.2 – 2584: Spinal muscular atrophy: Review of clinical characteristics and treatment in the last 25 years. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 19, p. S65, 2015.
- 53 Rouault, F.; Christie-Brown, V.; et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. 5, p. 428–438, 2017.
- 54 Teynor M, Zhou J, Hou Q, Wells W, Hall E, A.J. Retrospective analysis of healthcare resource utilization (HRU) in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in MarketScan®. **Neurology**, v. 88, n. 16, p. 2017, 2017.
- 55 Babb, J.; Teynor, M.; et al. Characterization of Later Childhood/Adult Spinal Muscle Atrophy Patients and Their Transitions of Care within U.S. Hospitals (P4.454). **Neurology**, v. 90, n. 15 Supplement, p. P4.454, 2018.
- 56 Lin, C.-W.; Kalb, S.J.; et al. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. **Pediatric neurology**, v. 53, n. 4, p. 293–300, 2015.
- 57 Hjorth, E.; Kreicbergs, U.; et al. Parents’ advice to healthcare professionals working with children who have spinal muscular atrophy. **European Journal of Paediatric Neurology**, p. 1–7, 2017.
- 58 Higgs, E.J.; McClaren, B.J.; et al. “A short time but a lovely little short time”: Bereaved parents’ experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 52, n. 1, p. 40–46, 2016.
- 59 Lövgren, M.; Sejersen, T.; et al. Information and treatment decisions in severe spinal muscular atrophy: A parental follow-up. **European Journal of Paediatric Neurology**, v. 20, n. 6, p. 830–838, 2016.



- 60 The Lewin Group Cost of amyotrophic lateral sclerosis, muscular dystrophy, and spinal muscular atrophy in the United States. p. 1–54, 2012.
- 61 Klug, C.; Schreiber-Katz, O.; et al. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2016.
- 62 López-Bastida, J.; Peña-Longobardo, L.M.; et al. Social/economic costs and health-related quality of life in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in Spain. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 2017.
- 63 Buchthal, F.; Olsen, P.Z. ELECTROMYOGRAPHY AND MUSCLE BIOPSY IN INFANTILE SPINAL MUSCULAR ATROPHY IN recent years patients with infantile spinal muscular atrophy have been reported in whom the disease progressed slowly and allowed survival to late childhood or longer ( Dubowitz , . p. 15–30, 1970.
- 64 Brzustowicz, L.M.; Lehner, T.; et al. Genetic mapping of chronic childhood-onset spinal muscular atrophy to chromosome 5q11.2-13.3. **Nature**, v. 344, p. 540–541, 1990.
- 65 Monani, U.R.; Lorson, C.L.; et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the SMA gene SMN1 from the copy gene SMN2. **Human Molecular Genetics**, v. 8, n. 7, p. 1177–1183, 1999.
- 66 Lorson, C.L.; Hahnen, E.; et al. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 11, p. 6307–6311, 1999.
- 67 Petit, F.; Cuisset, J.M.; et al. Insights into genotype-phenotype correlations in spinal muscular atrophy: A retrospective study of 103 patients. **Muscle and Nerve**, v. 43, n. 1, p. 26–30, 2011.
- 68 Calucho, M.; Bernal, S.; et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. **Neuromuscular Disorders**, v. 28, n. 3, p. 208–215, 2018.
- 69 Fang, P.; Li, L.; et al. Molecular characterization and copy number of SMN1 , SMN2 and NAIP in Chinese patients with spinal muscular atrophy and unrelated healthy controls. p. 1–8, 2015.
- 70 Group, W.M.G.R.S. Windows of achievement for six gross motor milestones. **Development**, p. 2006, 2006.
- 71 Glanzman, A.M.; Mazzone, E.; et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. **Neuromuscular Disorders**, v. 20, n. 3, p. 155–161, 2010.
- 72 Glanzman, A.M.; O’Hagen, J.M.; et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. **Journal of Child Neurology**, v. 26, n. 12, p. 1499–1507, 2011.
- 73 Bishop, K.M.; Montes, J.; et al. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular

atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. **Muscle and Nerve**, v. 57, n. 1, p. 142–146, 2018.

74 Glanzman, A.M.; Mazzone, E.; et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. **Neuromuscular Disorders**, v. 20, n. 3, p. 155–161, 2010.

75 Pera, M.C.; Coratti, G.; et al. Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 39, 2017.

76 O’Hagen, J.M.; Glanzman, A.M.; et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. **Neuromuscular Disorders**, v. 17, n. 9–10, p. 693–697, 2007.

77 Mazzone, E.S.; Mayhew, A.; et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. **Muscle & nerve**, v. 55, n. 6, p. 869–874, 2017.

78 Montes, J.; McDermott, M.P.; et al. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. **Neurology**, v. 74, n. 10, p. 833–838, 2010.

79 Fitzgerald, D.A.; Doumit, M.; et al. Changing respiratory expectations with the new disease trajectory of nusinersen treated spinal muscular atrophy [SMA] type 1. **Paediatric respiratory reviews**, v. 28, p. 11–17, 2018.

80 Fitzgerald, D.A., Abel, F., Jones, K.J., & Farrar, M.A. (2018). Spinal muscular atrophy: A modifiable disease emerges. *Paediatric respiratory reviews*, 28, 1–2.

81 Finkel, R.S.; Mercuri, E.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 18, p. 1723–1732, 2017.

82 J.W. Day, C. Wolford, C. Macpherson, K. Hagerman, S. Paulose, M. Zeineh, W. Martens, M. McDermott, B. Darras, D. De Vivo, Z. Zolkipli Cunningham, R. Finkel, J. Sampson, T.D. Experience Using Spinraza to Treat Adults with Spinal Muscular Atrophy. In: **Muscle & Nerve**. John Wiley & Sons, Ltd, v.58.2018, p. S1–S20.

83 Winsor, E.J.; Murphy, E.G.; et al. Genetics of childhood spinal muscular atrophy. **J Med Genet**, v. 8, n. 2, p. 143–148, 1971.

84 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”; **Clinical genetics**, v. 34, n. 3, p. 145–52, 1988.

85 Thieme, A.; Mitulla, B.; et al. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thüringen). **Human genetics**, v. 91, n. 3, p. 295–7, 1993.

86 Merlini, L.; Stagni, S.B.; et al. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. **Neuromuscular disorders : NMD**, v. 2, n. 3, p. 197–200, 1992.

87 Rajeh, S. Al; Bademosi, O.; et al. A community survey of neurological disorders in Saudi Arabia: The thughbah study. **Neuroepidemiology**, v. 12, n. 3, p. 164–178, 1993.

- 88 Hughes, M.I.; Hicks, E.M.; et al. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. **Neuromuscular Disorders**, v. 6, n. 1, p. 69–73, 1996.
  - 89 Darin, N.; Tulinius, M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. **Neuromuscular disorders : NMD**, v. 10, n. 1, p. 1–9, 2000.
  - 90 Chung, B.; Wong, V.; et al. Prevalence of Neuromuscular Diseases in Chinese Children: A Study in Southern China. **Journal of Child Neurology**, v. 18, n. 3, p. 217–219, 2003.
  - 91 Vaidla, E.; Talvik, I.; et al. Descriptive Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Type I in Estonia. **Neuroepidemiology**, v. 27, n. 3, p. 164–168, 2006.
  - 92 Arkblad, E.; Tulinius, M.; et al. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. **Acta paediatrica**, v. 98, n. 5, p. 865–872, 2009.
  - 93 Norwood, F.L.M.; Harling, C.; et al. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. **Brain**, v. 132, n. 11, p. 3175–3186, 2009.
  - 94 Pearn, J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. **Journal of medical genetics**, v. 15, n. 6, p. 409–13, 1978.
  - 95 Spiegler, A.W.; Hausmanowa-Pertrusewicz, I.; et al. Population data on acute infantile and chronic childhood spinal muscular atrophy in Warsaw. **Human genetics**, v. 85, n. 2, p. 211–4, 1990.
  - 96 Radhakrishnan, K.; Thacker, A.K.; et al. A clinical, epidemiological and genetic study of hereditary motor neuropathies in Benghazi, Libya. **Journal of neurology**, v. 235, n. 7, p. 422–4, 1988.
  - 97 Burd, L.; Short, S.K.; et al. Prevalence of type I spinal muscular atrophy in North Dakota. **American Journal of Medical Genetics**, v. 41, n. 2, p. 212–215, 1991.
  - 98 Czeizel, A.; Hamula, J. A hungarian study on Werdnig-Hoffmann disease. **Journal of medical genetics**, v. 26, n. 12, p. 761–3, 1989.
  - 99 Ludvigsson, P.; Olafsson, E.; et al. Spinal Muscular Atrophy. **Neuroepidemiology**, v. 18, n. 5, p. 265–269, 1999.
  - 100 Mostacciolo, M.L.; Danieli, G.A.; et al. Epidemiology of spinal muscular atrophies in a sample of the Italian population. **Neuroepidemiology**, v. 11, n. 1, p. 34–8, 1992.
  - 101 Pearn, J.H. The gene frequency of acute Werdnig-Hoffmann disease (SMA type 1). A total population survey in North-East England. **Journal of medical genetics**, v. 10, n. 3, p. 260–5, 1973.
  - 102 Thieme, A.; Mitulla, B.; et al. Chronic childhood spinal muscular atrophy in Germany (West-Thüringen)--an epidemiological study. **Human genetics**, v. 93, n. 3, p. 344–6, 1994.
  - 103 Prior, T.W.; Snyder, P.J.; et al. Newborn and Carrier Screening for Spinal Muscular Atrophy. p. 1608–1616, 2010.
  - 104 Viñas P., C.I.; Martín H., I.; et al. Análisis genético molecular en atrofia muscular espinal. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 84, n. 5, p. 499–504, 2013.
  - 105 Zaldívar, T.; Montejó, Y.; et al. Evidence of reduced frequency of spinal muscular atrophy
- Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»

type I in the Cuban population. **Neurology**, v. 65, n. 4, p. 636–638, 2005.

106 Kim, C.; Passos-Bueno, M. Clinical and molecular analysis of spinal muscular atrophy in Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 22, n. 4, p. 487–492, 1999.

107 Castro-Costa, C.M. De; Oriá, R.B.; et al. Motor neuron diseases in the University Hospital of Fortaleza (Northeastern Brazil): A clinico-demographic analysis of 87 cases. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 58, n. 4, p. 986–989, 2000.

108 Cotta, A.; Paim, J.F.; et al. The relative frequency of common neuromuscular diagnoses in a reference center. n. August, p. 789–795, 2017.

109 Servais, L., Farrar, M., Finkel, R., Kirschner, J., Muntoni, F., Sun, P., Gheuens, S., Schneider, E., & Farwell, W. (2017). [POSTER] Nusinersen demonstrates greater efficacy in infants with shorter disease duration: End of study results from the ENDEAR study in infants with spinal muscular atrophy (SMA). *Annual Congress of the World Muscle Society*, (P.381) .

110 Hua, Y.; Sahashi, K.; et al. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model. **Genes and Development**, v. 24, n. 15, p. 1634–1644, 2010.

111 Staropoli, J.F.; Li, H.; et al. Rescue of gene-expression changes in an induced mouse model of spinal muscular atrophy by an antisense oligonucleotide that promotes inclusion of SMN2 exon 7. **Genomics**, v. 105, n. 4, p. 220–228, 2015.

112 Chiriboga, C.A. Nusinersen for the treatment of spinal muscular atrophy. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 17, n. 10, p. 955–962, 2017.

113 ANVISA SPINRAZA™ (nusinersena) - Bula aprovada pela ANVISA. 2017.

114 Chakravarti, A. Perspectives on human variation through the lens of diversity and race. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, v. 7, n. 9, 2015.

115 Rigo, F.; Hua, Y.; et al. Antisense-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy. **Journal of Cell Biology**, v. 199, n. 1, p. 21–25, 2012.

116 Finkel, R.S.R.; Chiriboga, C.A.C.; et al. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. **Annals of Neurology**, v. 388, n. 16, p. 3017–3026, 2016.

117 Corey, D.R. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. **Nature Neuroscience**, v. 20, n. 4, p. 497–499, 2017.

118 Rigo, F.; Chun, S.J.; et al. Pharmacology of a central nervous system delivered 2'-O-methoxyethyl-modified survival of motor neuron splicing oligonucleotide in mice and nonhuman primates. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 350, n. 1, p. 46–55, 2014.

119 Chiriboga, C.A.; Swoboda, K.J.; et al. Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN(Rx)) in children with spinal muscular atrophy. **Neurology**, v. 86, n. 10, p. 890–7, 2016.

120 Iannaccone, S.T.; Hyman, L.S.; et al. The PedsQL™ in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy. **Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. – «Documento Confidencial – Proibido seu acesso e distribuição a terceiros sob as penas da Lei.»**

Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales and Neuromuscular Module. **Neuromuscular Disorders**, v. 19, n. 12, p. 805–812, 2009.

121 Wood, M.J.A.; Talbot, K.; et al. Spinal muscular atrophy: Antisense oligonucleotide therapy opens the door to an integrated therapeutic landscape. **Human Molecular Genetics**, v. 26, n. R2, p. R151–R159, 2017.

122 Aartsma-Rus, A.; Ommen, G.J.B. Van Progress in therapeutic antisense applications for neuromuscular disorders. **European Journal of Human Genetics**, v. 18, n. 2, p. 146–153, 2010.

123 Aartsma-Rus, A. FDA Approval of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Makes 2016 the Year of Splice Modulating Oligonucleotides. **Nucleic Acid Therapeutics**, v. 27, n. 2, p. 67–69, 2017.

124 Luu, K.T.; Norris, D.A.; et al. Population Pharmacokinetics of Nusinersen in the Cerebral Spinal Fluid and Plasma of Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy Following Intrathecal Administrations. **Journal of Clinical Pharmacology**, n. October 2016, 2017.

125 Mercuri, E.; Darras, B.T.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. **New England Journal of Medicine**, v. 378, n. 7, p. 625–635, 2018.

126 Pane, M.; Palermo, C.; et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: preliminary results on motor function. **Neuromuscular Disorders**, 2018.

127 Aragon-Gawinska, K.; Seferian, A.M.; et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. **Neurology**, v. 91, n. 14, p. e1312–e1318, 2018.

128 Dubowitz, L.M.; Dubowitz, V.; et al. A new approach to the neurological assessment of the preterm and full-term newborn infant. **Brain & development**, v. 2, n. 1, p. 3–14, 1980.

129 Haataja, L.; Mercuri, E.; et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. **The Journal of pediatrics**, v. 135, n. 2 Pt 1, p. 153–61, 1999.

130 Jones, C.; Ou, S.; et al. The Natural History of Type 1 Spinal Muscular Atrophy in Taiwan. **Annals of Neurology**, v. 80, n. 1, p. S366–S367, 2016.

131 Tulinius, M.; Bruno, C.; et al. Nusinersen Decreases the Incidence and Length of Hospitalisations in Infants With Spinal Muscular Atrophy: Results From the ENDEAR Study. **SMA Europe's International Scientific Congress on SMA**, v. 377, n. 18, p. 2018, 2018.

132 Parsons, J.; Mm, R.; et al. [POSTER] Nusinersen Treatment Reduces the Likelihood of Requiring Ventilation Support in Infants With Spinal Muscular Atrophy: Results of the ENDEAR Trial. **Muscular Dystrophy Association Congress**, v. 377, n. 18, p. 2018, 2018.

133 D. Castro, M. Farrar, R. Finkel, M. Tulinius, K. Krosschell, K. Saito, Y. Zhang, I. Bhan, W. Farwell, S.R. Interim Report on the Safety and Efficacy of Longer-Term Treatment With Nusinersen in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): Results From the SHINE Study. In: **23rd International Congress of the World Muscle Society**. Mendoza, Argentina: 2018, p. 127.

134 Castro, D.; Farrar, M.A.; et al. Longer-term Assessment of the Safety and Efficacy of Nusinersen for the Treatment of Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy (SMA): An Interim Analysis of the SHINE Study Objective Methods. **AAN Annual Conference**, v. ES.003, n. 10063, p. 10063, 2018.

135 Acsadi, G.; Shieh, P.; et al. Safety and efficacy of nusinersen in infants/children with spinal muscular atrophy (SMA): part 1 of the phase 2 EMBRACE study. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. October, p. S210–S211, 2017.

136 Shieh, P.B.; Acsadi, G.; et al. Safety and Efficacy of Nusinersen in Infants/Children with Spinal Muscular Atrophy (SMA): Part 1 of the Phase 2 EMBRACE Study (P2.324). **Neurology**, v. 90, n. 15 Supplement, p. P2.324, 2018.

137 Montes, J.; Young, D.; et al. [POSTER] Ambulatory Function and Fatigue in Nusinersen-treated Children with Spinal Muscular Atrophy. **AAN Annual Conference**, 2018.

138 Day, J.W.; Swoboda, K.; et al. [POSTER] Nusinersen Experience in Teenagers and Young Adults With Spinal Muscular Atrophy Conclusions Introduction. **Muscular Dystrophy Association Congress**, v. 79, n. 18, p. 69045, 2018.

139 Vivo, D.C. De; Bertini, E.; et al. [POSTER] Nusinersen in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of Spinal Muscular Atrophy (SMA): Interim Efficacy and Safety Results From the Phase 2 NURTURE Study. **Muscular Dystrophy Association Congress**, v. 40, 2018.

140 Group, W. multicentre growth reference study; Onis, M. De WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 95, n. SUPPL. 450, p. 86–95, 2006.

141 Pechmann, A.; Langer, T.; et al. Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. 2018.

142 Messina, S.; Pane, M.; et al. Expanded access program with Nusinersen in SMA type I in Italy: Strengths and pitfalls of a successful experience. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. 12, p. 1084–1086, 2017.

143 Farrar, M.A.; Teoh, H.L.; et al. Nusinersen for SMA: expanded access programme. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, p. jnnp-2017-317412, 2018.

144 Sanctis, R. De; Pane, M.; et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. **Neuromuscular Disorders**, p. 9–13, 2017.

145 Gontard, A. von; Rudnik-Schoneborn, S.; et al. Stress and coping in parents of children and adolescents with spinal muscular atrophy. **Klin Padiatr**, v. 224, n. 4, p. 247–251, 2012.

146 Parente, V.; Corti, S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 11, p. 175628561875450, 2018.

147 McGraw, S.; Qian, Y.; et al. A qualitative study of perceptions of meaningful change in spinal muscular atrophy. **BMC Neurology**, v. 17, n. 1, p. 68, 2017.



- 148 Groen, E.J.N.; Talbot, K.; et al. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. **Nature Reviews Neurology**, 2018.
- 149 Mazzone, E.; Bianco, F.; et al. Six minute walk test in type III spinal muscular atrophy: A 12month longitudinal study. **Neuromuscular Disorders**, v. 23, n. 8, p. 624–628, 2013.
- 150 Swoboda KJ; CB, S.; et al. CARNI-VAL trial part I: double- blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. **PLoS ONE**, v. 5, n. 8, p. e12140, 2010.
- 151 Mercuri, E.; Finkel, R.S.; et al. Patterns of disease progression in type 2 and 3 SMA: implications for clinical trials. **Neuromuscular Disorders**, v. 26, p. 126–31, 2016.
- 152 Hwu, W.; De, D.; et al. Outcomes after 1-year in presymptomatic infants with genetically diagnosed spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen: interim results from the NURTURE study. **Neuromuscular Disorders**, v. 27, n. October, p. S212, 2017.
- 153 Quijano-Roy, M.G.G.. Retrospective study in children with SMA treated by intrathecal Nusinersen. In: **23rd International Congress of the World Muscle Society**. Mendoza, Argentina: 2018,