

Nusinersena para Atrofia  
Muscular Espinhal 5q

Nº 449  
Abril/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

# Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q

Brasília – DF  
(2019)

2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

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

**Elaboração**

CENTRO COLABORADOR DO SUS PARA AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE – CCATES

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

**Supervisão**

Vania Cristina Canuto - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS

## SUMÁRIO

SUMÁRIO .....	4
1. CONTEXTO.....	6
2. APRESENTAÇÃO .....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. A CONDIÇÃO CLÍNICA .....	12
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica.....	12
4.1.1 Diagnóstico.....	15
4.1.2 Avaliação Clínica da AME 5q.....	15
4.2 Tratamento recomendado .....	16
5. A TECNOLOGIA.....	18
5.1 Descrição .....	18
5.2 Ficha Técnica .....	19
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE .....	20
6.1 Evidências Apresentadas pelo Demandante.....	20
6.2 Avaliação crítica da demanda .....	23
6.3 Evidência Clínica .....	26
6.3.1 Descrição dos estudos incluídos.....	27
6.3.1.1 Ensaios Clínicos Randomizados .....	27
6.3.1.2 Extensão ECR aberto .....	31
6.3.1.3 Coorte.....	32
6.4 Qualidade dos estudos incluídos .....	38
6.4.1 Qualidade metodológica .....	38
6.5 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca .....	40
7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	42
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	53
8.1.1 Estimativa da População .....	53
8.1.2 Percentual de pacientes recebendo nusinersena .....	54
8.1.3 Custos assumidos .....	56
8.1.4 Resultados do Impacto Orçamentário.....	57
8.1.5 Limitações do impacto orçamentário .....	57
9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS .....	58
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	59
11. CONSIDERAÇÕES GERAIS .....	60
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	61
13. CONSULTA PÚBLICA .....	62

14.	RECOMENDAÇÃO FINAL .....	80
15.	DECISÃO .....	81
16.	REFERÊNCIAS .....	82

## **1. CONTEXTO**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **2. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 22 de janeiro de 2019 pela empresa Biogen sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Nusinersena (Spinraza®), para o tratamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q, visando a avaliar sua INCORPORAÇÃO no Sistema Único de Saúde (SUS).



### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Nusinersena

**Indicação:** Atrofia muscular espinhal (AME) 5q

**Demandante:** Biogen

**Introdução:** As Atrofias Musculares Espinhais são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Com um diagnóstico difícil e geralmente determinada por sinais clínicos, a doença é caracterizada por prejudicar os movimentos voluntários mais simples, como sustentar a cabeça, sentar ou andar. A AME é dividida em quatro tipos, sendo o primeiro de maior gravidade e o último, menos agressivo, com manifestação tardia e perda de função motora gradativa.

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

**Evidências científicas:** Dois ensaios clínicos randomizados (ECR), um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram encontrados. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo 1) e o outro AME de início tardio. O ECR avaliando AME 5q tipo 1 encontrou diferenças estatisticamente significantes entre o grupo em uso do medicamento e o controle na melhora do escore HINE 2, sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de eventos adversos (EA) não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos. Pacientes com menor tempo de duração da doença tiveram melhores resultados com o uso do nusinersena em relação à mortalidade e uso de ventilação mecânica. O outro ECR, de pacientes com AME 5q de início tardio, avaliou o ganho motor pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle. Os desfechos secundários não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, assim como a segurança. Os estudos avaliando a efetividade correspondiam a relatos de Programas de Acesso Expandido de cinco países, para AME 5q tipo 1. Observou-se maior benefício com nusinersena no escore CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto ao HINE 2, os pacientes atingiram uma melhora variando de 1,26 a 1,5 após o período de uso do nusinersena. Em relação à função respiratória, 10 a 18% dos pacientes em tratamento passaram a necessitar de suporte ventilatório.

**Avaliação econômica:** Uma análise de custo-utilidade foi realizada para os dois tipos considerados no relatório: AME 5q de início precoce e AME 5q de início tardio. Para AME 5q de início precoce a RCEI calculada considerando qualidade de vida (QV) de pacientes e cuidadores foi de R\$749.276,00 por ano de vida ajustado a qualidade (QALY) ganho e de R\$ 1.023.351,00 por QALY, computando apenas QV de pacientes. Já a de início tardio apresentou RCEI de pacientes e cuidadores de R\$ 410.783,00 por QALY ganho e de R\$ 841.859,00 por QALY computando apenas a QV de pacientes.

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** Estima-se um gasto de R\$122,6 a R\$217,1 milhões no primeiro ano após a incorporação de nusinersena. No quinto ano, o impacto financeiro para o SUS pode variar entre R\$ 359,3 e R\$ 456,8 milhões. Considerando o total acumulado em cinco anos, prevê-se uma variação de R\$ 1,2 a mais de R\$ 1,6 bilhão.

**Experiência Internacional:** A maioria das agências de ATS recomenda o uso do nusinersena para o tratamento da AME 5q, mediante o estabelecimento de rígidos critérios de elegibilidade, que incluem idade de início dos sintomas, idade de início do tratamento, ausência de ventilação mecânica permanente, entre outros.

**Considerações finais:** O nusinersena apresenta resultados de eficácia e segurança plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME 5q tipo I.

**Recomendação preliminar da CONITEC:** Os membros do Plenário presentes em sua 75ª reunião ordinária, no dia 14 de março de 2019, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I com os seguintes condicionantes: para pacientes com menos de 7 meses de vida, com início de tratamento até 13 semanas após o diagnóstico e com diagnóstico genético confirmatório; atendimento em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares; protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos; e doação pela empresa fabricante das 3 primeiras doses do tratamento de cada paciente.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 12 foi realizada entre os dias 19/03/2019 e 28/03/2019. Foram recebidas 41.787 contribuições, sendo 494 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 41.293 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Das contribuições sobre experiência e opinião, 1.621 foram contrárias (800 parcialmente contrárias e 821 totalmente contrárias) e 39.672 a favor (26.767 parcialmente, 12.905 totalmente) da recomendação preliminar da CONITEC. Já em relação às contribuições

técnicas, foram recebidas 40 contribuições contrárias (28 totalmente contrárias e 12 parcialmente contrárias) e 454 contribuições favoráveis (110 totalmente favoráveis e 344 parcialmente favoráveis) à recomendação preliminar da CONITEC. Apesar do grande volume de contribuições recebidas, não foram identificadas novas evidências que alterassem o sentido da recomendação inicial.

**Recomendação final:** Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente contínua (24 horas por dia). O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. A CONITEC informa que caso sejam apresentadas evidências adicionais sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para tratamento dos tipos II e III de AME 5q, o tema poderá ser reavaliado.

**Decisão:** Incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 24, publicada no Diário Oficial da União nº 79, seção 1, página 52, em 25 de abril de 2019.

## 4. A CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA

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

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

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

é que pacientes com o mesmo número de cópias de SMN2 podem apresentar fenótipos muito diferentes, o que sugere o envolvimento de outros mecanismos relacionados à manifestação clínica e gravidade da AME. A literatura já discute a participação de modificadores genéticos, como PLS3, CORO1C e NCALD; além de mecanismos celulares como outros fatores que podem explicar o processo completo de patogênese da doença (HOSSEINIBARKOOIE et al., 2016; OPREA et al., 2008; RIESSLAND et al., 2017; SHORROCK et al., 2018; GROEN et al., 2018).

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

A AME 5q pode ser clinicamente subclassificada em duas categorias, de início precoce ou tardio, que se manifestam em cinco fenótipos (tipo I a IV), de acordo com a idade de início da doença e função motora (Quadro 01). 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 (WANG et al, 2007).

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

<b>Categoria da AME 5q</b>	<b>Subtipo de AME 5q</b>	<b>Proporção</b>	<b>Idade de início</b>	<b>Características</b>
INÍCIO PRECOCE	AME tipo I	58%	0 - 6 meses	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses.
INÍCIO TARDIO	AME tipo II	29%	7 - 18 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.

	AME tipo III	13%	>18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, com perda gradativa dessa habilidade ao longo do tempo; expectativa de vida normal.
	AME tipo IV	-	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa e lenta; expectativa de vida normal.

A AME 5q de início precoce, cujos pacientes geralmente se enquadram no tipo I, é a mais grave e também a mais comum, com 58% dos casos (LEFEBVRE et al., 1995). A AME 5q tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic. Indivíduos com AME 5q tipo Ia apresentam apenas uma cópia do gene SNM2, início pré-natal da doença, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento e óbito neonatal precoce (BACH et al., 2003). As AME tipo Ib e Ic são definidas por início dos sintomas antes dos seis meses de idade e pela incapacidade de se sentar sem auxílio em qualquer momento da vida (WADMAN et al, 2017).

Os pacientes com AME tipo II correspondem a 29% dos casos, têm início dos sintomas entre os 6 e os 18 meses de vida e aprendem a sentar, ou mesmo ficar de pé, por um breve período, de forma independente. Uma característica marcante desses pacientes é que eles não conseguem caminhar sem auxílio. Além disso, a escoliose precoce está presente na maioria dos pacientes, contribuindo para problemas respiratórios que levam à ventilação mecânica. No entanto, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta e a maioria possui de três a quatro cópias de SMN2 (ARNOLD et al, 2015; WADMAN et al, 2017).

A AME tipo III afeta cerca de 13% dos pacientes, e é definida pelo desenvolvimento de fraqueza após os 18 meses de idade, com capacidade de andar de forma independente. Os pacientes com o tipo III podem ser subdivididos em AME tipo IIIa (início da doença antes dos três anos de idade e três a quatro cópias de SNM2) e tipo IIIb (início da doença após os três anos de idade e majoritariamente quatro cópias do gene SNM2, podendo variar de três a cinco) (DURMUS et al, 2016; WADMAN et al, 2017).

Menos de 5% dos pacientes com AME apresenta a tipo IV. Esse subtipo é marcado por início dos sintomas após os 18 anos em pacientes ambulatoriais e pela presença de quatro ou cinco cópias de SNM2 (MOREL et al., 2015; WADMAN et al, 2017).

### 4.1.1 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da AME é considerado difícil, geralmente motivado por sinais clínicos e pode ser corroborado por evidência de desnervação muscular, eletrofisiologia ou histologia (RUSSMAN, 2007; MERCURI et al., 2018). Atualmente, a confirmação do diagnóstico é baseada em teste genético, de análise quantitativa dos genes SMN1 e SMN2 por meio de MLPA (do inglês: *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), qPCR (do inglês: *quantitative Polymerase Chain Reaction*) ou NGS (do inglês: *Next Generation Sequencing*). Inicialmente, são realizados testes do número de cópias de SMN1 e SMN2; e, muito embora o diagnóstico seja determinado por mutações em SMN1, a análise de SMN2 é comum para melhor entendimento do quadro clínico e prognóstico. Os exames genéticos são muito específicos, podendo detectar de 95 a 98% dos casos de AME 5q causados por deleções dos éxons 7 e/ou 8 nas duas cópias do gene SMN1 (MERCURI et al., 2018b).

### 4.1.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA DA AME 5q

A avaliação do crescimento e desenvolvimento de crianças desde o nascimento até os cinco anos de idade é realizado por meio de um padrão proposto pela Organização Mundial de Saúde, que propõe curvas de crescimento físico e janelas de conquistas de marcos de desempenho normais. Para a avaliação da AME 5q, principalmente de início precoce, há obstáculos significativos para a realização de testes motores aplicáveis a crianças saudáveis, dada a fragilidade da condição de saúde dos pacientes com AME 5q, a tolerância limitada ao manejo e o repertório limitado de movimentos e comportamentos.

Dessa forma, a criação de escalas específicas, adaptadas para mensurar alterações de força e habilidade motora nessa população se fez necessária. Dentre as escalas motoras utilizadas para a avaliação clínica de pacientes com AME 5q, pode-se citar a CHOP INTEND (do inglês: *The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) (GLANZMAN et al, 2010), HINE-2 (do inglês: *The Hammersmith Infant Neurological Exam - Part 2*) (GLANZMAN et al, 2010; 2011; BISHOP et al, 2018), HFMSE (do inglês: *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale*) (PERA et al, 2017; O'HAGEN et al, 2007), RULM (do inglês: *Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy*) (MAZZONE et al, 2007). As características de cada escala estão descritas no Anexo 1.

## 4.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos atualmente disponíveis são paliativos, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida dos pacientes. Estudos da história natural da doença relacionam os últimos consideráveis aumentos da expectativa e qualidade de vida dos indivíduos com AME 5q tipo I com a disponibilidade de tecnologias de manejo desses pacientes (MERCURI et al.,2012; OSKOUI et al.,2007). Na década de 90, a média de expectativa de vida desses pacientes era de oito meses, com probabilidades de mortalidade de 70 a 90% entre o primeiro e segundo ano de vida. Enquanto isso, nos pacientes nascidos a partir do ano de 1995, os riscos de morte reduziram 70%, quando comparados aos nascidos na década anterior (ZERRES et al., 1997; THOMAS et al.,1994; IGNATIUS, 1994; FUJAK et al., 2013).

O manejo desses pacientes abrange os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. Estima-se que esses manejos da AME 5q sejam responsáveis por um gasto de quase um bilhão de dólares ao ano nos EUA, sendo 65% desse custo relacionada aos cuidados da AME 5q tipo I (THE LEWIN GROUP COST, 2012).

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

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

Os principais problemas decorrentes da limitação da função motora de tronco e membros provocada pela fraqueza muscular incluem a deformidade postural (escoliose), limitação da mobilidade e da execução de atividades diárias, além de risco aumentado de dor,



osteopenia e fraturas (WANG et al, 2007; SHANMUGARAJAN et al, 2007; OSKOUI & KAUFMANN, 2008). Assim, intervenções ortopédicas podem ser feitas para evitar piores consequências, tais como controle postural, controle de dores e contraturas, adaptação das atividades diárias, mobilidade com cadeira de rodas ou andador e órteses nos membros. Ademais, terapias que incentivem o desenvolvimento da mobilidade podem prolongar a sobrevivência dessas crianças, aliviando o peso da doença (WANG et al, 2007).

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

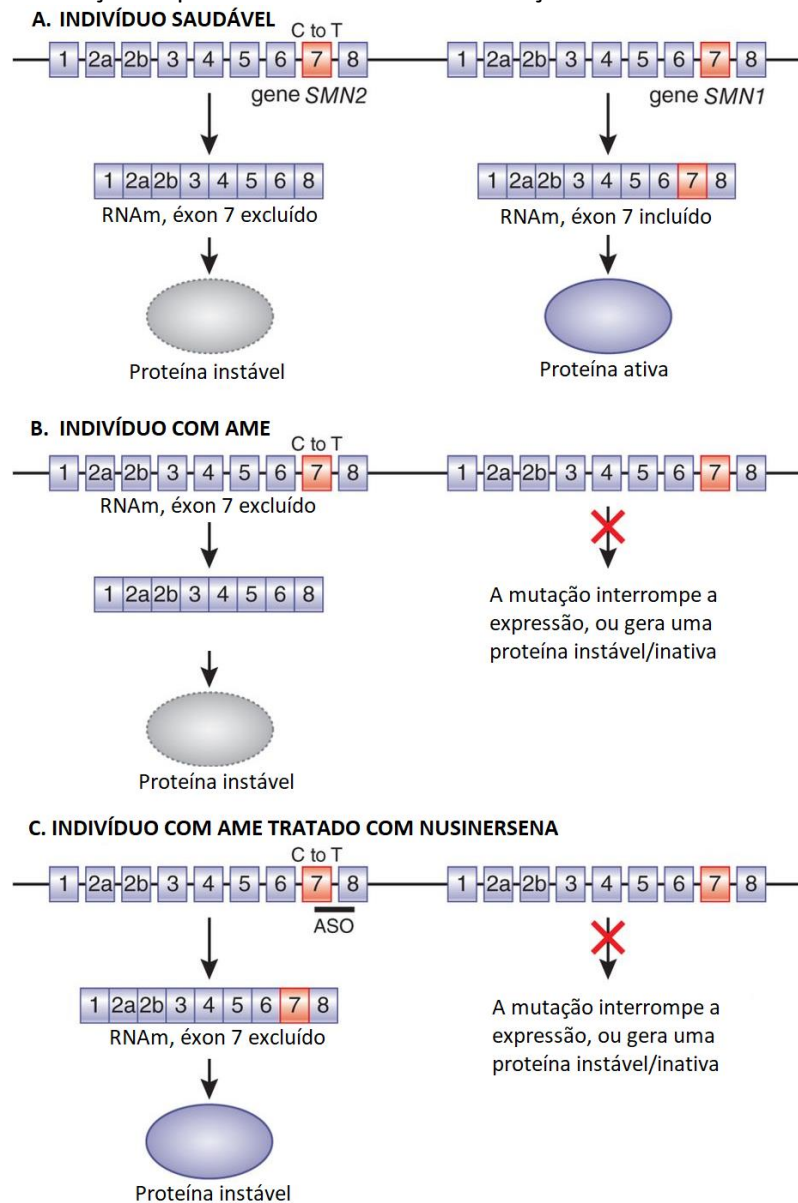
Atualmente, os estudos têm apresentado como alvo terapêutico principal as modificações genéticas. A possibilidade de alterar o código genético abriu portas para o desenvolvimento de medicamentos que modificam ou modulam a decodificação e transcrição do DNA. A classe dos oligonucleotídeos antissentido, dentre os quais faz parte o nusinersena, é uma das alternativas terapêuticas que surgiu recentemente e que tem o RNAm como alvo principal. Estudos de terapia gênica também já estão em curso e objetivam a alteração do gene SMN1, com a finalidade de produção adequada da proteína SMN. Além disso, considerando que a deleção genética do gene SMN1 não é o único mecanismo de patogênese da AME, estudos que exploram outros mecanismos genéticos e celulares também estão em desenvolvimento (Farrar et al., 2017).

## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 DESCRIÇÃO

O nusinersena é um oligonucleotídeo antisseno ou antissentido (ASO) que se liga ao RNAm transcrito do gene SMN2 e impede 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 e melhorando as manifestações clínicas (Figura 1).

**Figura 1:** Representação esquemática do mecanismo de ação do nusinersena



Fonte: Adaptado de COREY, 2007

## 5.2 FICHA TÉCNICA

**Tipo:** Medicamento

**Princípio Ativo:** Nusinersena

**Nome comercial:** Spinraza®

**Apresentação:** Frasco-ampola com solução injetável - 12 mg/5 mL

**Detentor do registro:** Biogen

**Fabricante:** Biogen

**Indicação aprovada na ANVISA:** Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q

**Indicação proposta pelo demandante:** Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q

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

**Patente:** US9926559. Válida até 09 de janeiro de 2034 (WISHART et al, 2017).

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

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

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

### 5.3 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

**Quadro 2:** Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo/Preço Fábrica (PMVG/PF) **	Preço praticado em compras públicas***
Spinraza® (nusinersena), frasco-ampola com solução injetável - 12mg/5mL	R\$145.700,00	R\$ 237.132,15	R\$ 239.644,85

\*Preço apresentado pelo demandante. ICMS 0%

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED ICMS 0% [13/02/2019].

\*\*\*Média dos registros de compras públicas do medicamento nusinersena consultado no painel de preços, acesso em 13/02/2019

## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** Biogen

**Data da solicitação:** janeiro de 2019

### 6.1 EVIDÊNCIAS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE

O demandante construiu uma pergunta de pesquisa no formato PICO para busca e seleção de evidências. A estruturação encontra-se na Figura 2.

**Figura 2:** Estrutura da pergunta de pesquisa no formato 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).

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

Os critérios de inclusão consideraram estudos de metanálise, Revisões Sistemáticas (RS), Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) fases II e III, estudos observacionais e de mundo real (fase IV). Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante realizou, em 26 de abril de 2018, a busca nas bases de dados *The Cochrane Library*, PUBMED, LILACS e CRD, além de buscas manuais por artigos, pôsteres e resumos em congressos não indexados pelas bases de buscas utilizadas.

As estratégias foram realizadas por meio de busca simples (Figura 3).

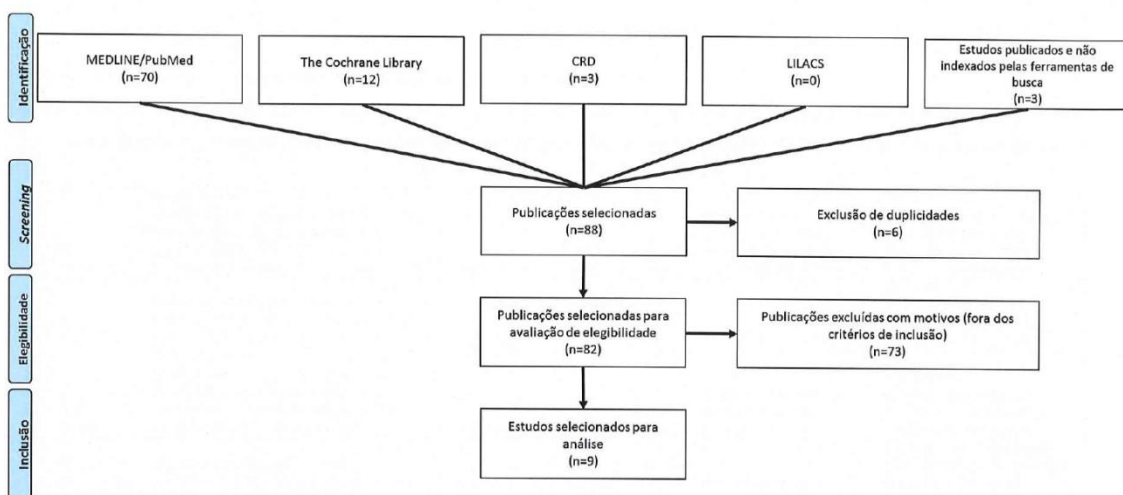
**Figura 3:** Estratégia de busca realizada pelo demandante

<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

Das 88 publicações identificadas pelo demandante, seis foram excluídas por duplicidade. Ao final, nove estudos foram selecionados para análise, havendo a exclusão de 73 por estarem fora dos critérios de inclusão (Figura 4).

**Figura 4:** Fluxograma de seleção dos estudos

Figura 7. Fluxograma de seleção de estudos.



O demandante selecionou nove estudos, mas listou apenas sete. Não foi possível saber, pelo documento, de que se tratava os outros dois estudos não contemplados no quadro 3, da listagem dos estudos incluídos.

**Quadro 3:** Estudos incluídos primeiramente para a análise

	<b>Autor</b>	<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>
1	Finkel et al	ECR CS3A Fase II	2016
2	Shieh et al	ECR EMBRACE Fase II	2018
3	Finkel et al	ECR ENDEAR Fase III	2017
4	Mercuri et al	ECR CHERISH Fase III	2018
5	De Vivo et al	ECR NURTURE Fase II	2018
6	Pechmann et al	Estudo observacional de coorte	2018
7	Castro et al	Estudo SHINE de extensão aberta	2018

Posteriormente, visando atualizar a revisão da literatura, o demandante realizou uma busca na base de dados MEDLINE, com a palavra-chave “nusinersen”, com filtro de data de publicação de 27 de abril de 2018 a 31 de dezembro de 2018. Um total de 35 artigos adicionais foram encontrados, dos quais dois foram incluídos (Quadro 4).

**Quadro 4:** Estudos adicionais incluídos pelo demandante na atualização da busca

	<b>Autor</b>	<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>
8	Pane et al	Estudo observacional de coorte	2018
9	Aragon-Gawinska et al	Estudo observacional de coorte	2018

## 6.2 AVALIAÇÃO CRÍTICA DA DEMANDA

A partir da avaliação crítica do relatório do demandante, a pergunta PICO foi parcialmente reestruturada, passando a limitar os critérios de inclusão de desenho de estudo. Limitou-se a inclusão de RS com ou sem meta-análise, ECR fase III e estudos observacionais de coorte, de forma a recuperar a melhor evidência disponível (Quadro 5).

**Quadro 5:** Nova proposta de pergunta de pesquisa no formato PICO

<b>População</b>	Pacientes com AME 5q
<b>Intervenção</b>	Nusinersena
<b>Comparador</b>	Controle não ativo ou tratamento convencional
<b>Desfechos</b>	<p><u>De maior relevância:</u> sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, EA.</p> <p><u>De menor relevância:</u> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras</p>
<b>Desenho de Estudo</b>	RS, ECR fase III e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

Dos nove estudos incluídos pelo demandante, seis foram incluídos na análise crítica. Os outros três foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão (Quadro 6).

**Quadro 6:** Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante

<b>ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE</b>	<b>AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC</b>	
	<b>INCLUÍDOS</b>	<b>EXCLUÍDOS - MOTIVOS</b>
Finkel et al., 2016		Ensaio clínico fase II
Shieh et al., 2018		Ensaio clínico fase II
Finkel et al., 2017	x	
Mercuri et al., 2018	x	
De Vivo et al., 2018		Ensaio clínico fase II
Pechmann et al., 2018	x	
Castro et al., 2018	x	
Pane et al., 2018	x	
Aragon-Gawinska et al., 2018	x	

Como o demandante realizou uma estratégia de busca simples, considerou-se relevante a atualização da busca, com utilização da ferramenta de busca avançada das bases. Além disso, houve a inclusão da base de dados EMBASE, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO (Quadro 7).

**Quadro 7:** Atualização da estratégia de busca

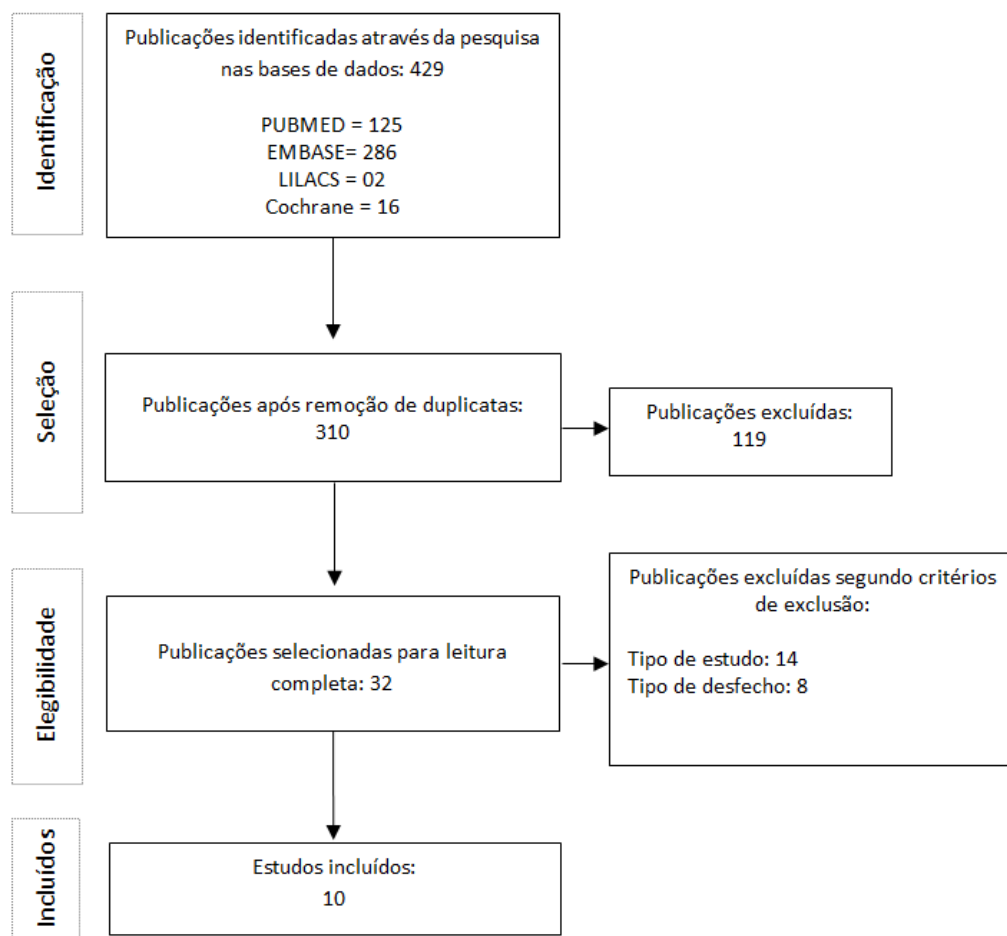
Base	Estratégia	Resultado
PUBMED	(("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbosspinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbosspinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (((("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word]))))))	125
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 #1 OR #2 #4 nusinersen #5 INN-nusinersen #6 Spinraza #7 #4 OR #5 OR #6 #8 #3 AND #7	16



Lilacs	(tw:((tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, SPINAL, INFANTILE")) OR (tw:("SPINAL AMYOTROPHY")) OR (tw:("HEREDITARY MOTOR NEURONOPATHY")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL FORM OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("AMYOTROPHY, NEUROGENIC SCAPULOPERONEAL, NEW ENGLAND TYPE")) OR (tw:("SCAPULOPERONEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("OCULOPHARYNGEAL SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("SPINAL MUSCULAR ATROPHY, OCULOPHARYNGEAL")) OR (tw:("PROGRESSIVE MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("PROGRESSIVE MYELOPATHIC MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("BULBOSPINAL NEURONOPATHY")) OR (tw:("ADULT-ONSET SPINAL MUSCULAR ATROPHY")) OR (tw:("MUSCULAR ATROPHY, ADULT SPINAL")))) AND (tw:((tw:(Nusinersen)) OR (tw:(SPINRAZA))))	02
EMBASE	((EMB.EXACT.EXPLODE("spinal muscular atrophy") OR EMB.EXACT.EXPLODE("hereditary spinal muscular atrophy")) OR ('type IV spinal muscular atrophy') OR ('spinal muscular atrophy type I') OR ('spinal muscular atrophy type II') OR ('spinal muscular atrophy type III') OR ('spinal muscular atrophy type IV') OR ('spinal muscular atrophy, hereditary') OR ('type 1 spinal muscular atrophy') OR ('type 2 spinal muscular atrophy') OR ('type 3 spinal muscular atrophy') OR ('type 4 spinal muscular atrophy') OR ('type I spinal muscular atrophy') OR ('type II spinal muscular atrophy') OR ('type III spinal muscular atrophy')) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("nusinersen") OR ('isis 396443') OR ('isis396443') OR ('spinraza'))	286
<b>TOTAL</b>		<b>429</b>

Mediante a atualização da busca e inclusão da base de dados EMBASE, foram identificados 429 estudos. Após a remoção das duplicatas, permaneceram um total de 310 estudos para a seleção e 32 foram selecionados para a leitura completa. Ao final, 10 estudos que respondiam à pergunta PICO foram incluídos (Figura 5).

**Figura 5:** Fluxograma de seleção das evidências



### 6.3 EVIDÊNCIA CLÍNICA

Com base nos critérios de inclusão, foram incluídos 10 estudos (Quadro 8).

**Quadro 8:** Estudos incluídos pela nova busca

Autor	Tipo de estudo	Ano
Finkel et al	ECR ENDEAR Fase III	2017
McNeil et al	ECR ENDEAR Fase III	2017
Mercuri et al	ECR CHERISH Fase III	2018
Castro et al	Estudo SHINE de extensão aberta	2018
Pechmann et al	Coorte - EAP Alemanha	2018
Aragon-Gawinska et al	Coorte	2018
Pane et al	Coorte - EAP Itália	2018
Messina et al	Coorte - EAP Itália	2018
Farrar et al	Coorte - EAP Austrália	2018
Scoto et al	Coorte - EAP Reino Unido	2018

## 6.3.1 DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

### 6.3.1.1 ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Dois ECR foram incluídos na análise, cujas características estão sumarizadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Características dos ECR incluídos

Estudo	Tipo de AME 5q	Grupos	N	Idade início estudo	Tempo acompanhamento	Centros
ENDEAR	Início precoce: sintomas <6 meses, 2 cópias de SMN2	Nusinersena	81	163 dias (52-242)	13 meses	31
		Controle	41	181 dias (30-262)		
CHERISH	Início tardio: sintomas >6 meses, 2 a 4 cópias de SMN2	Nusinersena	84	4 anos (2-9 anos)	15 meses	24
		Controle	42	3 anos (2-7 anos)		

#### **ENDEAR - Início precoce (Finkel et al., 2017; McNeil et al., 2017)**

ENDEAR é um estudo de fase III, randomizado, controlado por simulação, duplo-cego, multicêntrico. Foi realizado com crianças com diagnóstico genético de AME, com início dos sintomas até os seis meses de idade e duas cópias de SMN2, além de deleção/mutação no gene SMN1. Um total de 149 crianças de 31 centros, com sete meses ou menos de idade, virgens de qualquer tratamento, foram consideradas elegíveis para o estudo. Após um período de triagem de 21 dias, 122 crianças elegíveis foram randomizadas, em uma proporção 2:1, para se submeter à administração intratecal de nusinersena (grupo nusinersena) ou a procedimento simulado (grupo controle). A administração do nusinersena se deu conforme a bula, assim como o procedimento simulado, que consistiu em uma pequena picada de agulha na pele sobre a lombar espinhal.

Os desfechos primários foram a resposta na escala motor-milestone HINE-2 - considerada como melhora em pelo menos uma das categorias e quando a soma de todas as categorias tenha apresentado mais melhora que piora, sem considerar a categoria de agarramento voluntário - e a sobrevida livre de evento, definido como tempo de vida sem a necessidade de ventilação assistida permanente (maior que 16 horas por dia, por mais de 21 dias consecutivos) ou morte. Como desfechos secundários, consideraram-se melhora em quatro pontos na escala CHOP-INTEND, sobrevida global, porcentagem de crianças que não

necessitaram de ventilação permanente, melhora ou manutenção no grau de inervação muscular na escala CMAP. Além disso, foram avaliados os dados de segurança clínicos e laboratoriais.

Foram realizadas duas análises, uma interina (em junho de 2016) e uma final (em dezembro de 2016). Na análise interina, apenas o desfecho primário de resposta à escala motor milestone HINE-2 foi analisado, com um número estatisticamente maior de pacientes do grupo nusinersena apresentando resposta (41% *versus* 0%,  $p < 0,001$ ). Na análise final, esse direcionamento se manteve, com um maior número de pacientes do grupo nusinersena apresentando resposta à essa escala do que o controle (51% *versus* 0%). Nessa análise, dos pacientes que receberam nusinersena, 22% alcançaram o controle da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% podiam sentar sozinhos e 1% conseguia ficar em pé. Enquanto isso, no grupo controle, nenhum participante atingiu qualquer um desses marcos motores.

Quanto à sobrevida livre de evento, os autores relataram que foi estatisticamente maior no grupo que recebeu nusinersena, quando comparado ao controle (61% *versus* 32%,  $p = 0,005$ ), principalmente entre os bebês que tinham uma duração mediana da doença no início do estudo de até 13,1 semanas. Até a data limite para a análise final, 39% das crianças no grupo nusinersena e 68% no grupo controle morreram ou receberam ajuda permanente de ventilação. A mediana de tempo até o evento (morte ou ventilação mecânica permanente) foi de 22,6 semanas no grupo controle e não foi alcançado no grupo nusinersena. O risco de morte ou uso de ventilação assistida permanente foi 47% menor no grupo nusinersena do que no grupo controle (*hazard ratio*=0,53; IC95% 0,32-0,89;  $P=0,005$ ). Quando analisado por subgrupo, as crianças com duração mediana da doença menor que 13,1 semanas tiveram melhor resultado em uso do nusinersena do que aquelas com duração maior (Tabela 2). Naquelas que tinham tempo de duração da doença na linha de base superior a 13,1 semanas, a diferença entre nusinersena e controle não foi estatisticamente significativa ( $p=0,4$ ).

**Tabela 2:** Análise de subgrupo de pacientes com duração mediana menor que 13,1 semanas versus duração maior

	Duração da doença <13,1 semanas		Duração da doença >13,1 semanas	
	Controle (n=21)	Nusinersena (n=39)	Controle (n=20)	Nusinersena (n=41)
Proporção que morreu/ precisou de ventilação	34%	11%	34%	28%
Tempo mediano até a morte/necessidade de ventilação (semanas)	25,4	Não alcançado	19	27,4

Fonte: Adaptado de McNeil et al., 2017

Em relação aos desfechos secundários, um número significativamente maior de crianças do grupo nusinersena apresentou resposta à escala CHOP INTEND, quando comparado ao grupo controle (71% *versus* 3%,  $p < 0,0001$ ). O decréscimo nessa mesma escala foi de 7% e 49% nos grupos intervenção e controle, respectivamente. Um número significativamente menor de crianças que receberam nusinersena morreu quando comparado ao controle (16% *versus* 39%), com um risco de morte 63% menor no grupo nusinersena do que no grupo controle (*Hazard Ratio*=0,37; IC95%, 0,18-0,77;  $P = 0,004$ ). Contudo, no que diz respeito à ventilação mecânica permanente, os resultados demonstraram não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que 23% das crianças que receberam nusinersena e 32% do grupo controle necessitaram de tal suporte ( $p=0,13$ ). Um total de 36% das crianças do grupo nusinersena e 5% das do grupo controle apresentaram resposta CMAP ( $p < 0,001$ ).

A incidência de EA foi semelhante nos grupos intervenção e controle (96% *versus* 98%), sendo os graves e sérios mais comuns no grupo controle (56% *versus* 80% e 76% *versus* 85%, respectivamente), assim como os que levaram à descontinuação (16% *versus* 39%), que tiveram desfechos fatais. Os EA ocorridos nas 72 horas após a administração do medicamento ou simulação do procedimento e, portanto, potencialmente relacionados ao tratamento, foram superiores no grupo nusinersena (64% *versus* 59%), sendo a ocorrência de infecções a mais comumente relatada (25% *versus* 10%).

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento. A ocorrência de EA só foi avaliada presencialmente após a última dose, as outras foram realizadas por ligações telefônicas, diário dos pais, além de registros hospitalares. Além da avaliação dos EA, outros desfechos também foram avaliados dessa maneira, que apresenta um potencial para enviesar os resultados. Além disso, o estudo acompanhou os pacientes por 13 meses, de modo que, ao término do estudo, os mesmos tinham de 18 a 24 meses de vida, ou seja, coincidente com a atual expectativa de vida desses pacientes.

#### **CHERISH - *Início tardio* (Mercuri et al., 2018)**

CHERISH é um estudo de fase III, multicêntrico (24 centros), randomizado, duplo-cego, controlado, realizado com 126 crianças com diagnóstico genético de AME e número de cópias de SMN2 variando de 2 a 4. Foram consideradas elegíveis as crianças com dois a 12 anos de idade, com início da manifestação dos sintomas após os seis meses de vida e que nunca andaram de forma independente. Além disso, na linha de base, essas crianças deveriam ser capazes de sentar de maneira independente e ter escores entre 10 e 54 na escala HFMSE. Foram excluídos pacientes com contraturas graves que poderiam interferir na avaliação do escore HFMSE, com

evidência radiográfica de escoliose, insuficiência respiratória ou em uso de sonda gástrica.

Para garantir o equilíbrio entre os grupos do estudo, as crianças foram estratificadas de acordo com a idade na triagem (<6 anos versus >6 anos) e, em seguida foram aleatoriamente randomizadas, em uma proporção 2:1, em dois grupos: controle (n=42) ou administração intratecal de nusinersena 12 mg (n= 84). Para garantir o cegamento, foi realizada sedação de todos os participantes, e os pertencentes ao grupo controle foram submetidos a um procedimento simulado. Nusinersena foi administrado por via intratecal nos dias 1, 29 e 85, e uma dose de manutenção foi administrada no dia 274; o procedimento simulado foi realizado nos mesmos dias.

O desfecho primário avaliado no estudo foi a melhora da função motora, por meio da diferença média dos quadrados mínimos no escore HFMSE da linha de base ao 15º mês. Os desfechos secundários foram avaliados pela porcentagem de crianças com melhora de três ou mais pontos na escala HFMSE, e por outras cinco escalas que avaliam função motora. Na análise interina, apenas o desfecho primário foi analisado e houve uma diferença estatisticamente significativa no escore da escala HFMSE para o grupo nusinersena (4,0 versus -1,9;  $p < 0,001$ ). Sessenta e seis crianças (79%) do grupo nusinersena e 34 (81%) do grupo controle completaram a avaliação de 15 meses; para as outras 26 crianças, os dados foram imputados na análise final e as mesmas foram incluídas em um estudo subsequente *open label*. Na análise final, para o desfecho primário, houve uma diferença de 3,9 pontos no grupo intervenção e -1,0 ponto no grupo controle, porém os autores não analisaram se essa diferença foi estatisticamente significativa, sob a alegação de que significância estatística já havia sido alcançada na análise interina.

Seis desfechos secundários foram avaliados, incluindo o percentual de crianças que teve um aumento desde o início até o mês 15 na pontuação HFMSE de pelo menos 3 pontos, a porcentagem de crianças que atingiu pelo menos um novo marco motor da Organização Mundial da Saúde (de um total de seis etapas), e alteração da linha de base na pontuação do RULM (que varia de 0 a 37, com pontuações mais altas indicando melhor função). A segurança foi avaliada durante todo o estudo. No desfecho porcentagem de crianças que obteve aumento de três ou mais pontos na escala HFMSE, houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos nusinersena e controle (57% versus 26%, respectivamente). Para os demais desfechos secundários avaliados, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Os EA tiveram incidência similar para os pacientes tratados com nusinersena e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram mais frequentes no grupo controle do que no grupo intervenção (55% versus 46%). Entretanto, a maioria dos eventos foi considerada improvável, remotamente relacionada ou não relacionada ao tratamento do

estudo e foi mais provável ou prontamente explicada por outra causa, como a própria doença ou terapia concomitante para outro distúrbio identificado. A incidência de complicações da punção lombar (dor nas costas, dor de cabeça e vômito nas 72 horas após o procedimento) foi pelo menos cinco pontos percentuais maior no grupo intervenção do que no grupo controle. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a EA.

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento, Biogen. A maior parte da população avaliada (84%) possuía menos de seis anos de idade, sendo que a AME de início tardio pode comprometer até adultos. Deve-se destacar que a posologia utilizada no estudo difere daquela prevista em bula. Os autores não analisaram estatisticamente os resultados finais do desfecho primário, sob a alegação de que a significância estatística já tinha sido alcançada na análise interina. Porém, como na análise final houve diminuição da melhora no grupo intervenção e diminuição da piora no grupo controle, não é prudente fazer inferências sobre essa diferença sem a análise estatística.

### **6.3.1.2 EXTENSÃO ECR ABERTO**

#### **SHINE- Início precoce (Castro et al., 2018)**

Castro e colaboradores (2018) apresentaram resultados da análise interina do estudo de extensão aberta SHINE, em junho de 2017, com pacientes que participaram previamente do ECR ENDEAR. As doses de nusinersena foram administradas de acordo com o regime do participante no ensaio anterior. O desfecho primário foi a segurança/tolerância; e os secundários incluíram a obtenção dos marcos motores HINE-2 e o tempo até a morte ou ventilação mecânica. Foram incluídos 89 pacientes, desses, 65 previamente randomizados para o grupo nusinersena e 24 para o grupo controle.

Durante o estudo, 83 pacientes apresentaram ao menos um EA. Não foram relatados EA sérios relacionados ao tratamento. Os eventos mais frequentes foram pirexia e infecção do trato respiratório superior. A mudança média total no escore de HINE-2, da linha de base ao final do estudo, foi de 1,1 (IC95% 0,20 - 1,90) para pacientes previamente no grupo controle no ensaio ENDEAR e de 5,8 (IC 95% 4,58 - 7,04) para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas (IC95% 13,6 - 31,3) versus 73 semanas (IC95% 36,3 - não determinado) para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR.

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento.

### 6.3.1.3 COORTE

#### Pechmann et al., 2018 - Tipo 1

Pechmann e colaboradores (2018) conduziram um estudo de coorte concorrente multicêntrico na Alemanha, com 61 pacientes diagnosticados geneticamente com AME 5q tipo I e em uso de nusinersena. O nusinersena foi fornecido pelo governo alemão por meio do Programa de Acesso Expandido (do inglês: *Expanded Access Program* – EAP). Foram considerados elegíveis os pacientes inseridos no EAP, com início de sinais e sintomas antes dos seis meses de vida e incapacidade de sentar sem apoio. Os critérios de exclusão adotados foram aqueles definidos pelo EAP para tratamento da doença, a saber: exposição prévia ao nusinersena, participação em ECR de terapia gênica para tratamento da AME, histórico de distúrbios que poderiam interferir na punção lombar para administração do medicamento ou cateter implantado no SNC. As características dos participantes na linha de base estão apresentadas no quadro 9.

**Quadro 9:** Características dos participantes do EAP da Alemanha

Características	Total (n=61)
Sexo feminino - n (%)	30 (49)
Idade e início dos sintomas dos sintomas - meses	2,78 (0-6)
Idade no início do tratamento - meses	21,08 (1-93)
Suporte respiratório - n (%)	
Nenhum	26 (42,6)
Não invasiva <16h/dias	17 (27,9)
Não invasiva >16h/dia	6 (9,8)
Traqueostomia	12 (19,7)
Tubo de alimentação ou gastrostomia - n (%)	34 (55,7)
Peso corporal - n (%)	
<3º percentil	12 (19,7)
>3º percentil	49 (80,3)
CHOP INTEND	22,3 (1-50)
HINE-2	0,8 (0-8)

\*Os resultados são mostrados como mediana (variação), a não ser onde indicado diferente.

A administração do nusinersena foi realizada por via intratecal, com uma punção lombar nos dias 1, 15, 30, 60 e 180. Antes da aprovação do medicamento no país, foram consideradas as doses relatadas em ECR: 9,6 mg (0-90 dias); 10,3 mg (91-182 dias); 10,8 mg (183-365 dias); 11,3 mg (366-730 dias) e 12 mg (>731 dias). Após o registro do medicamento, a dose administrada foi de 12 mg para todos os pacientes, independentemente da idade, seguindo a



recomendação da bula. O desfecho primário definido no estudo foi a diferença no escore CHOP INTEND da linha de base aos dias 60 e 180 do tratamento. Os desfechos secundários foram resposta na escala HINE-2 e alterações na função respiratória/estado nutricional (avaliação clínica e impressão dos pais sobre melhoras ou piores). As crianças foram consideradas responsivas na escala HINE-2 quando apresentaram melhora em pelo menos uma das sete categorias e quando a soma de todas as categorias tenha apresentado melhora superior à piora. A impressão dos pais sobre a evolução dos pacientes foi avaliada utilizando uma escala de Likert.

Após seis meses de tratamento, foi identificada uma melhora de  $9,0 \pm 8,0$  pontos na escala CHOP INTEND. O número de cópias de SNM2 pareceu interferir no CHOP INTEND na linha de base, mas não foi demonstrada diferença entre os pacientes ao fim do estudo. Na análise de subgrupo, com relação à idade no início do tratamento, foi observada maior melhora no CHOP INTEND de crianças com idade  $\leq 7$  meses em comparação com crianças mais velhas ( $\leq 7$  meses:  $14,4 \pm 9,2$ ;  $>7$  meses de idade:  $7,0 \pm 6,6$ ;  $p < 0,05$ ), revelando a idade no início do tratamento como principal determinante de mudança no escore CHOP INTEND e única estatisticamente significativa. As crianças que necessitavam de suporte ventilatório permanente ou traqueostomia antes do tratamento apresentaram menores escores CHOP INTEND na linha de base e, conseqüentemente, menores melhoras ao final do estudo.

Para os desfechos secundários, o escore médio do HINE-2 após seis meses de tratamento foi de  $2,5 \pm 3,3$ , com melhora média de  $1,4 \pm 2,1$  pontos em relação à linha de base. Quatro crianças (6,6%) atingiram o controle total da cabeça e duas crianças (3,3%) conseguiram sentar-se de forma independente. Após seis meses de tratamento, nenhuma das crianças conseguiu ficar de pé ou andar de forma independente. Em relação à função respiratória, 19 crianças (31,1%) não necessitaram de suporte ventilatório, seis (9,8%) iniciaram com Ventilação Não Invasiva (VNI) por  $<16$  horas/dia, três (4,9%) foram traqueostomizadas e quatro crianças (6,6%) precisaram de VNI  $>16$  horas/dia ao fim do estudo. Melhora foi relatada em quatro crianças (6,6%): em três delas o tempo de uso do ventilador foi reduzido para oito horas por dia e em uma criança, com fenótipo mais brando, a VNI foi terminada após o dia 30 de tratamento. Em relação ao estado nutricional, cinco pacientes foram gastrostomizados (8,2%) durante o EAP, enquanto 24 (39,3%) não precisaram de nenhum suporte nutricional após seis meses de tratamento. A análise de correlação entre a percepção dos pais em relação à função motora e a mudança na pontuação do CHOP INTEND na linha de base não revelou correlação significativa (coeficiente de correlação 0,313;  $p = 0,015$ ).

Em relação aos EA, um total de 53 foram relatados durante o estudo. Os autores relatam que as punções lombares foram realizadas sem complicações graves. Do total de EA, 29 (54,7%) foram classificados como graves (levando à morte, hospitalização ou hospitalização prolongada). As infecções do trato respiratório foram os EA mais observados (58,5%). Uma criança que já necessitava de suporte ventilatório invasivo devido à progressão da doença sofreu de dessaturação aguda durante a sedação para punção lombar.

**Limitações:** O estudo foi financiado pela indústria fabricante do medicamento. O tempo de seguimento do estudo foi de apenas seis meses. Algumas crianças tiveram suas últimas observações em 60 dias para os escores de CHOP INTEND e HINE-2, respectivamente, ao invés dos esperados 180 dias, não tendo sido relatado como os dados foram tratados após a saída dos mesmos.

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

Farrar e colaboradores (2018) conduziram um estudo de coorte prospectivo multicêntrico com 16 pacientes com diagnóstico genético de AME 5q tipo I que receberam nusinersena do EAP da Austrália. Os desfechos avaliados foram a sobrevivência livre de eventos (ventilação mecânica permanente >16 horas/dia ou morte) e mudança da pontuação na escala HINE-2 em relação a linha de base. Os critérios de inclusão no EAP foram: deleção ou mutação homocigótica de SMN1 ou mutações heterocigóticas de SMN1, aparecimento dos sintomas até seis meses de idade, e incapacidade de sentar de forma independente.

No total, 20 pacientes atenderam aos critérios de inclusão, no entanto, apenas 16 foram incluídos no estudo. Quatro famílias recusaram receber o tratamento e optaram por cuidados paliativos. Essa recusa se baseou na justificativa de otimizar a qualidade de vida dos pacientes, uma vez que o tratamento com nusinersena foi considerado altamente invasivo, não-curativo e com benefícios incertos a longo prazo. Daqueles que consentiram com o tratamento, oito foram diagnosticados antes do início do EAP e os oito restantes foram diagnosticados durante o programa. O tempo médio de duração da doença até o diagnóstico foi de cinco meses e 50% dos pacientes incluídos apresentavam três cópias de SMN2. As características dos participantes na linha de base estão apresentadas no quadro 10.

**Quadro 10:** Características dos participantes do EAP na Austrália

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

\*Os resultados são apresentados como mediana (variação), a não ser onde indicado diferente.

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

**Limitações:** Vários autores do estudo receberam auxílio financeiro da indústria fabricante do medicamento. O estudo apresenta uma amostra pequena e heterogênea, com curto tempo de acompanhamento. Os autores citam que todos os pacientes tiveram melhora ou estabilização do HINE-2 no dia 60, porém, esses dados não foram reportados para dois pacientes (12,5%) que tiveram o tempo de tratamento menor que dois meses. Dessa forma, apenas oito pacientes (50%) realmente alcançaram uma melhora na escala HINE-2, uma vez que seis (37,5%) apresentaram apenas estabilização. Destaca-se também que a média de idade ao receber o nusinersena dos pacientes diagnosticados antes do EAP era significativamente maior (11,6 anos) do que a dos pacientes diagnosticados durante o EAP (5,7 meses).

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

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

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

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

### **Aragon-Gawinska et al., 2018 - Tipo I**

Aragon-Gawinska e colaboradores conduziram uma coorte prospectiva, com pacientes diagnosticados com AME tipo 1 tratados com nusinersena a partir dos sete meses de idade. Os pacientes iniciaram o tratamento com o nusinersena no centro entre dezembro de 2016 e maio de 2017, e completaram seis meses de observação. Os pacientes foram avaliados antes do tratamento, no segundo e sexto mês após a iniciação do tratamento. Foram coletados o

histórico de EA, número de cópias SMN2, além da realização de exames clínicos completos. O estado respiratório do paciente foi classificado como sem suporte, suporte para <16 horas por dia ou suporte permanente. O estado nutricional foi categorizado como sem suporte, sonda nasogástrica ou gastrostomia. Foram avaliados os marcos motores pela escala HINE 2, aplicado o teste CHOP INTEND e Medida da Função Motora (MFM) 20 em pacientes entre 2 e 5 anos de idade e MFM 32 naqueles maiores de 5 anos de idade.

Um total de 33 pacientes foram incluídos. No sexto mês, todos estavam vivos e em tratamento. A necessidade de suporte ventilatório aumentou significativamente durante o tempo, passando de 17 indivíduos com necessidade de ventilação para 23 no sexto mês - três deles com ventilação invasiva. Em relação à quantidade de cópias de SMN2, 57% dos que precisaram de ventilação tinham duas cópias, o restante, três cópias. Não houve mudança significativa no suporte nutricional. A alteração mediana no HINE-2 foi de 1,5 pontos no sexto mês (n = 30) e cinco pacientes (16,6%) adquiriram uma posição sentada estável por mais de 30 segundos, sem suporte. O progresso na escala CHOP INTEND (n= 17) foi de quatro pontos no sexto mês. Quanto à segurança, nove pacientes registraram 17 hospitalizações. Treze relacionados a eventos respiratórios e três em insuficiência respiratória. O restante foi causado por febre, vômito, gastroenterite e inserção de gastrostomia.

**Limitações:** A idade dos pacientes na coorte não ultrapassou 53 meses, limitando a extrapolação dos resultados. O tempo de acompanhamento foi de apenas seis meses.

#### **Programa de Acesso Expandido na Itália (Pane et al., 2018; Messina et al., 2018) - Tipo I**

Na Itália, o EAP do Nusinersena para pacientes com AME tipo 1 incluiu 109 pacientes. Os pacientes foram tratados em cinco centros italianos, que estavam previamente envolvidos nos ECR do medicamento.

O relato de Pane e colaboradores avaliou a função motora por meio do CHOP INTEND e HINE após seis e nove meses de tratamento. Um total de 104 pacientes, com idade variando de 3 meses a 19 anos, completaram os seis primeiros meses. Na linha de base, a média do escore CHOP INTEND foi de 15,08 (Desvio padrão 13,53), passando para uma média de 19,59 pontos (Desvio padrão 16,37) após os seis meses de tratamento ( $p < 0,001$ ). Apenas dois pacientes tiveram alterações negativas (-3 e -7 pontos), 44 mantiveram-se estáveis ou apresentaram melhora de um ponto, e o restante melhorou dois ou mais pontos. Dos nove pacientes menores de sete meses, sete tiveram uma melhora de mais de quatro pontos. Quanto ao HINE, na linha de base a média foi de 0,82 (desvio padrão 1,58). Após os seis meses, o escore médio passou

para 2,08 (desvio padrão 3,07) foi observada ( $p < 0,001$ ). Sessenta e quatro pacientes permaneceram estáveis e 11 melhoraram um ponto. Sete melhoraram dois pontos e 21 mais de dois.

O relato de Messina e colaboradores incluiu 84 pacientes da mesma coorte, com o objetivo de avaliar o estado nutricional desses pacientes. Na linha de base, 56% estavam em gastrostomia endoscópica percutânea, 6% em sonda nasogástrica e o restante (38%) em alimentação oral. Após os seis meses de acompanhamento, dois pacientes com sonda nasogástrica precisaram de gastrostomia endoscópica percutânea. No início do estudo, 57% estavam abaixo do terceiro percentil do Índice de Massa Corporal (IMC) e 8% estavam acima do percentil 85. Dos acima do percentil 85, a maioria tinha menos de um ano de idade, com traqueostomia ou gastrostomia. Após os seis meses, nenhuma mudança significativa no IMC foi observada, inclusive nos pacientes com alimentação oral abaixo de dois anos de idade. O grupo de pacientes com alimentação oral permaneceu estável e quatro pacientes entre 13 meses e dois anos foram capazes de ingerir alimentos sólidos pela primeira vez.

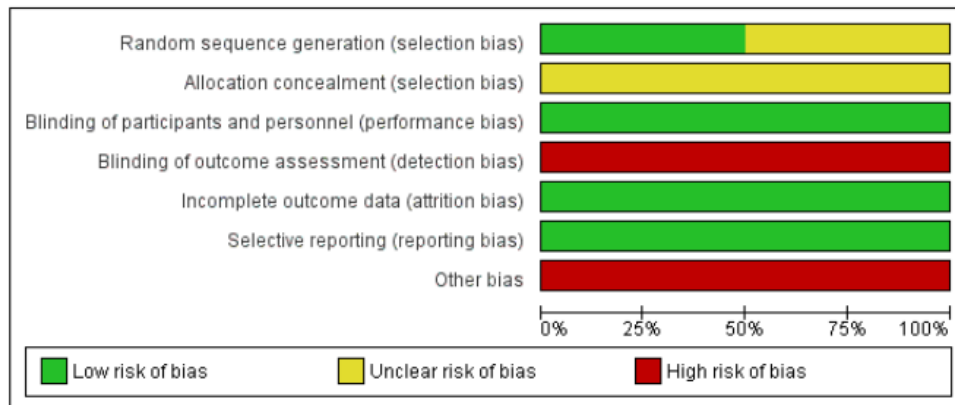
**Limitações:** A proporção de pacientes com AME tipo 1 menores de sete meses é bem menor que as mais velhas. O tempo de acompanhamento é limitado para fazer inferências sobre o resultado.

## **6.4 QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

### **6.4.1 QUALIDADE METODOLÓGICA**

A qualidade metodológica dos ECR incluídos foi avaliada utilizando a ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane, sendo ambos estudos classificados com qualidade metodológica moderada, não sendo possível refutar a hipótese de possíveis vieses de seleção, detecção e outros, como o fato do financiamento dos estudos ter sido feito pela própria indústria produtora do medicamento (HIGGINS; GREEN, 2011) (Figura 6).

**Figura 6:** Qualidade metodológica do ECR pela ferramenta de risco de viés da Colaboração Cochrane



	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ENDEAR, 2017	?	?	+	-	+	+	-
CHERISH, 2018	+	?	+	-	+	+	-

Os estudos de coorte conduzidos por Pechmann et al (2018), Farrar et al (2018), Aragon-Gawinska et al. (2018) e Pane et al. (2018) foram avaliados pela ferramenta Newcastle-Ottawa e apresentaram baixa qualidade metodológica, uma vez que não possuíam grupo de não expostos, impossibilitando afirmar a inexistência de possíveis vieses de confusão (WELLS *et al.*, 2017) (Quadro 11).

**Quadro 11:** Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo escala de Newcastle-Ottawa

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

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

Não foi possível realizar a avaliação dos estudos de coorte conduzidos por Scoto et al (2018) e Messina et al (2018), nem a extensão aberta do ECR incluído realizada por Castro e colaboradores (2018), porque os relatos foram apresentados como resumos publicados em congressos, não havendo informações detalhadas dos métodos para avaliação.

## **6.5 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA**

Dois ECR, um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram encontrados. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo 1) e o outro AME de início tardio.

O ECR avaliando AME 5q tipo 1 (ENDEAR) incluiu apenas pacientes com início dos sintomas até os seis meses de idade e encontrou diferenças estatisticamente significantes entre



o grupo em uso do medicamento e o controle no desfecho primário melhora do escore HINE 2. O mesmo foi observado em alguns secundários, como sobrevida livre de evento, CHOP INTEND e morte. Já para os desfechos proporção de pacientes que passaram a requerer ventilação mecânica e incidência de EA não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Quando feita uma análise de subgrupo entre crianças com menos de 13 semanas de duração da doença *versus* com mais de 13 semanas, observou-se que aquelas com menor tempo de duração tiveram melhor resultado em uso do nusinersena em relação à mortalidade e uso de ventilação mecânica. O estudo de extensão que continuou acompanhando os pacientes do estudo ENDEAR, observou uma mudança média total no escore de HINE-2, da linha de base ao final do estudo, de 1,1 para pacientes previamente no grupo controle e de 5,8 para aqueles que receberam nusinersena desde o ENDEAR. A mediana do tempo até a morte ou ventilação mecânica para os pacientes do grupo controle no estudo ENDEAR foi de 22,6 semanas *versus* 73 semanas para aqueles do grupo nusinersena.

O outro ECR, avaliando pacientes com AME 5q de início tardio (CHERISH), incluiu pacientes com início da manifestação dos sintomas a partir do sexto mês de vida, comprovado geneticamente. O ganho motor foi avaliado pela escala HFMSE, sendo maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle. Os desfechos secundários não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, assim como a segurança, já que 93% do grupo recebendo nusinersena e 100% do grupo controle apresentaram EA.

Os estudos avaliando a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos avaliando AME 5q tipo 1. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al (2018), que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al (2017), foram observadas maiores melhoras no escore CHOP INTEND nas crianças que iniciaram o tratamento até os sete meses de idade. Quanto ao HINE 2, os pacientes atingiram uma melhora variando de 1,26 a 1,5 após o período de uso do nusinersena. Em relação à função respiratória, 10 a 18% dos pacientes em tratamento passaram a necessitar de suporte ventilatório.

Dessa forma, os resultados sugerem um maior incremento no benefício do uso de nusinersena em relação ao controle quando iniciado o tratamento antes dos sete meses de idade em pacientes com AME 5q tipo I, ou seja, de início precoce. Além disso, demonstra a escassez de estudos avaliando as AME 5q de início tardio, não sendo possível concluir sobre o seu real benefício.

## 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 12).

**Quadro 12:** Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
<b>1. Tipo de estudo</b>	Custo efetividade baseadas no modelo de Markov	O demandante propôs um modelo de markov, do tipo custo utilidade.
<b>2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Nusinersena	Adequado.
	Comparador: Paciente sem tratamento modificador da doença	Adequado.
<b>3. População em estudo e subgrupos</b>	AME 5q início precoce AME 5q início tardio	Os subgrupos especificados não ficaram claros, apesar das referências utilizadas associarem AME 5q de início precoce ao tipo I e de início tardio as outras.
<b>4. Desfecho(s) de saúde utilizados</b>	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY)	Inadequado. O demandante utiliza desfechos de qualidade de vida provenientes de julgamento de especialistas, de um estudo não publicado. Ademais, considerando que os pacientes com AME de início precoce são, em sua maioria, bebês, mensurar qualidade de vida é um desafio.
<b>5. Horizonte temporal</b>	O demandante relatou ter considerado o horizonte temporal igual ao tempo de vida dos pacientes. Logo, para a AME 5q início precoce foi considerado 25 anos e para a AME 5q início tardio 80 anos.	Não há estudos disponíveis na literatura para embasar um horizonte temporal dessa extensão (25 e 80 anos). Além disso, a expectativa de vida de pacientes com AME 5q tipo I é de 2 anos.
<b>6. Taxa de desconto</b>	Taxa de 5% tanto para desfechos de custo quanto de efetividade.	Adequado. Condiz com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologia em Saúde do Ministério da Saúde.
<b>7. Perspectiva da análise</b>	SUS	Adequado.
<b>8. Medidas da efetividade</b>	QALY	Parcialmente adequado. Considerando que os pacientes com AME de início precoce são, em sua maioria, bebês, mensurar qualidade de vida é um desafio.

<b>9. Quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)</b>	Dados de qualidade de vida foram obtidos por meio de um estudo encomendado pela Biogen (não publicado) baseados no questionário EQ-5D-Y e em entrevistas com cinco especialistas. Referem-se tanto aos pacientes, quanto aos cuidadores.	Inadequado. A forma como o demandante avaliou a qualidade de vida pode levar a resultados subjetivos.
<b>10. Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Custos de aquisição de nusinersena;</li> <li>● Custo de administração ambulatorial;</li> <li>● Custo de administração hospitalar;</li> <li>● Custo de suporte ventilatório permanente;</li> <li>● Custo da cirurgia de escoliose;</li> <li>● Custo de gastrostomia.</li> </ul>	Parcialmente adequado. Os dados referentes ao custo da cirurgia de escoliose, conforme relatado pelo demandante, foram extraídos do DATASUS. No entanto, não há detalhamento quanto aos dados se referirem apenas à população do estudo. Ainda sobre a cirurgia de escoliose, o demandante considerou esses custos para início precoce e tardio, no entanto, as evidências relatam maior aplicação para pacientes de início tardio.
<b>11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Real	Adequado.
<b>12. Método de modelagem</b>	Markov	Adequado.
<b>13. Pressupostos do modelo</b>	Interrupção do tratamento: <p>-Início precoce - quando realizam cirurgia para escoliose ou quando, no período de 13 meses, não atingem marcos motores.</p> <p>-Início tardio - quando há necessidade de cirurgia de escoliose ou quando não se atinge, no período de 15 meses, marcos além de sentar sem suporte, mas não rolar</p> <p>Abandono da terapia: assume-se que os pacientes passam a ter resposta igual ao grupo controle</p>	É questionável o período para interrupção, considerando que esses são os tempos dos ECR disponíveis para cada tipo.
<b>14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística variando todos os parâmetros considerados incertos utilizados na análise.	Adequado.

Dois análises econômicas foram conduzidas com o intuito de avaliar a custo-efetividade de nusinersena para o tratamento da AME 5q sob a perspectiva do SUS. Os dois modelos foram embasados em opiniões coletadas por meio de um painel com especialistas e o modelo econômico escolhido foi o de Markov, com o intuito de simular a evolução natural da doença.

Um dos modelos objetiva simular a evolução clínica de pacientes com AME 5q de início precoce e o outro para AME 5q de início tardio. Para o horizonte temporal das análises, assumiu-se que eles seriam iguais ao tempo de vida em cada tipo.

### AME 5q de início precoce

- Horizonte de tempo

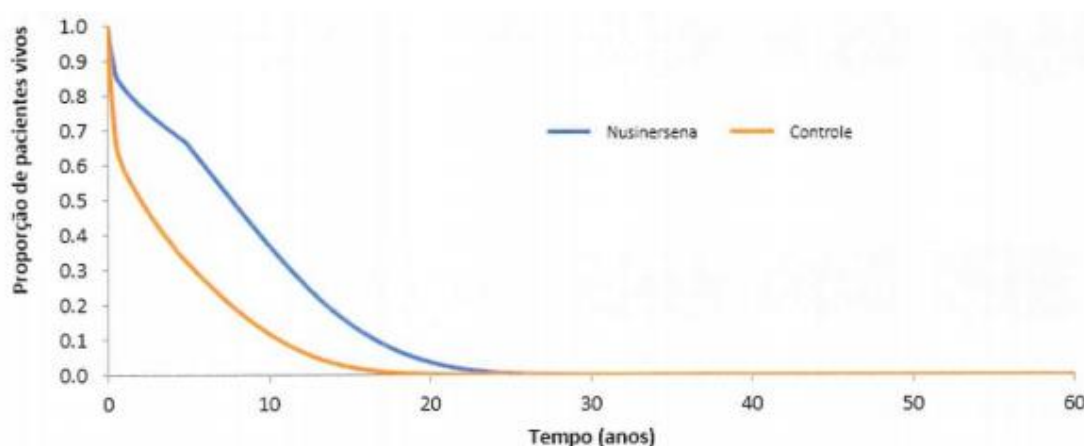
Para a AME 5q de início precoce, o horizonte temporal considerado foi de 25 anos, considerado longo, dada a história natural da doença.

- Dados de sobrevida

Para os treze primeiros meses de análise, o demandante utilizou os dados de sobrevida do estudo ENDEAR. A curva de sobrevida do braço controle foi ajustada a uma função paramétrica Weibull com um nó, pela justificativa de ser o mais adequado, no entanto, o motivo não foi apresentado. Para a curva do braço nusinersena, aplicou-se um hazard ratio de 0,37, conforme o estudo ENDEAR.

Após o período de treze meses, a sobrevida foi estimada com base na história natural de pacientes que fazem uso de suporte ventilatório não invasivo, relatada em estudo de Gregoretti et al. (2013). Para esse período, o demandante considerou a função exponencial a que mais se adequou (Figura 7). Foi assumido um fator de 0,5 para variação na análise de sensibilidade.

**Figura 7:** Curvas de sobrevida utilizadas no modelo de AME 5q início precoce



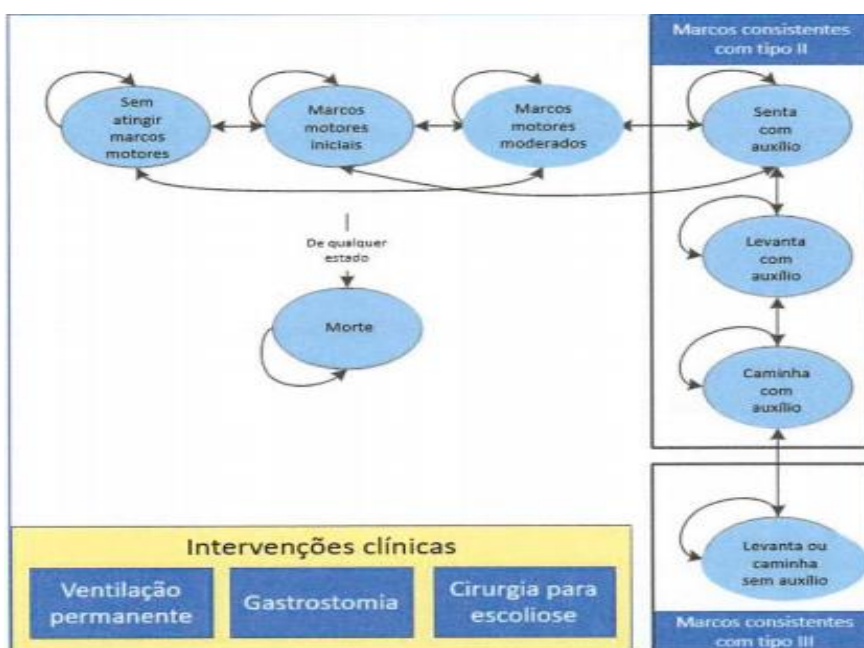
O demandante considera, ainda, que pacientes com AME 5q de início precoce que atingem marcos motores condizentes com os tipos II e III da doença tendem a ter maior

sobrevida, utilizando dados de sobrevida de pacientes com o tipo II. No entanto, é de grande importância ressaltar que essa extrapolação não é adequada, já que AME de início precoce apresenta gravidade - taxa de mortalidade, sinais e sintomas - distinta à de início tardio. Para amenizar a extrapolação realizada, o demandante ainda aplicou um fator de correção para a incerteza da relação entre o atingimento de marcos motores e a mortalidade, variando de 1 a 0. No modelo, aplicou 0,5, mas sem qualquer justificativa do valor utilizado.

- Probabilidades de transição

A estrutura do modelo proposta pelo demandante está representada pela figura 8.

**Figura 8:** Estrutura do modelo de Markov proposto



A distribuição de pacientes por estado de saúde segue a linha de base dos estudos ENDEAR. Nos 13 primeiros meses - duração igual aos períodos de observação do estudo ENDEAR -, foi mensurado pela escala HINE. À longo prazo, o demandante decidiu utilizar a escala CHOP INTEND, alegando que era a única escala avaliada no estudo CS3A. No entanto, o mesmo estudo apresenta dados do HINE, não sendo, portanto, coerente a sua justificativa.

Ainda, com dados não publicados do ENDEAR, o demandante estima que pacientes em uso de nusinersena tenham aumento de 1,09 na escala CHOP INTEND por mês, enquanto pacientes do grupo controle apresentaram redução de 1,58 pontos ao mês.

Diante disso, para fazer a correlação entre os escores da escala HINE e estados de saúde, foram observadas nos estudos ENDEAR e CS3A a pontuação média de pacientes com atingimento de marcos motores referentes aos estados do modelo (Figura 9).

**Figura 9:** Escores da escala CHOP-INTEND para cada estado de saúde - AME 5q de início precoce

Estado	Escore CHOP-INTEND; Média (DP)		Fonte
	- braço nusinersena	- braço controle	
Sem atingimento de marcos motores	24.6 (0.93)	20.2 (1.07)	ENDEAR
Marcos motores iniciais	33.0 (0.78)	26.8 (1.43)	ENDEAR
Marcos motores moderados	41.4 (0.90)	37.1 (2.37)	ENDEAR
Senta sem suporte	46.7 (1.43)	48.0	ENDEAR
Levanta sem auxílio	52.7 (0.67)	52.7 (0.67)	CS3A
Caminha sem auxílio	63.0 (1.00)	63.0 (1.00)	CS3A

Considerando que o demandante durante a descrição cita o uso do HINE, não é possível identificar se houve um equívoco ou troca ao apresentar a figura acima.

O demandante também apresenta uma figura com as probabilidades de transição entre os estados apresentadas na Figura 10, mas não esclarece a procedência da mesma, nem tampouco a origem dos dados apresentados.

**Figura 10:** Probabilidades de transição entre estados - AME 5q de início precoce

	Nusinersena	Controle
Sem atingimento de marcos motores para		
Sem atingimento de marcos motores	100%	100%
Marcos motores iniciais	0%	0%
Marcos motores moderados	0%	0%
Marcos motores iniciais para		
Marcos motores iniciais	52%	29%
Sem atingimento de marcos motores	0%	71%
Marcos motores moderados	48%	0%
Senta sem suporte	0%	0%
Marcos motores moderados para		
Marcos motores moderados	29%	31%
Marcos motores iniciais	0%	69%
Sem atingimento de marcos motores	0%	0%
Senta sem suporte	71%	0%
Senta sem suporte para		
Senta sem suporte	27%	0%
Levanta com auxílio	73%	0%
Marcos motores moderados	0%	100%
Levanta com auxílio para		
Levanta com auxílio	58%	0%
Senta sem suporte	0%	100%
Caminha com auxílio	42%	0%
	0%	0%
Caminha com auxílio para		
Caminha com auxílio	58%	39%
Levanta com auxílio	0%	61%
Levanta/caminha sem auxílio	42%	0%
	0%	0%
Levanta/caminha sem auxílio para		
Levanta/caminha sem auxílio	100%	39%
Caminha com auxílio	0%	61%

- Critérios de abandono de terapia

Segundo o demandante, não existem critérios claros para interrupção do tratamento com nusinersena, logo, os critérios utilizados são apenas premissas. No caso da doença de uso precoce, assume-se que os pacientes abandonam o tratamento quando realizam cirurgia para escoliose ou quando, no período de treze meses, não atingem marcos motores

Diante disso, as premissas foram adotadas apenas para fins de modelagem e foi assumido que quando o paciente abandonava o tratamento a sua resposta seria igual à do grupo controle.

- Custos

Os custos utilizados no modelo foram:

- ➔ Custo de aquisição de nusinersena: R\$ 147.500 por dose, com posologia de acordo com bula brasileira;
- ➔ Custo de administração ambulatorial: R\$ 7,40, de acordo com custo do procedimento “0201010631 punção lombar” do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP);
- ➔ Custo de administração hospitalar: R\$ 35,50, considerando que o custo seria a soma dos custos dos procedimentos “0802010199 diária de permanência a maior”, “0802010024 diária de acompanhante criança/adolescente com pernoite” e “0201010631 punção lombar”;
- ➔ Custo de suporte ventilatório permanente: R\$ 109.368,09. O componente hospitalar do custo, segundo o demandante, foi obtido por meio da frequência e duração média de hospitalizações por motivos respiratórios relatados por Tulinius e colaboradores (2018) multiplicadas pelo custo diário de hospitalização com suporte ventilatório permanente relatado pela CONITEC em relatório de suporte ventilatório domiciliar. Os custos relacionados ao componente ambulatorial também foram obtidos neste mesmo relatório da CONITEC;
- ➔ Custo da cirurgia de escoliose: R\$ 7.260,00. Esse valor foi obtido por meio de busca realizada no Sistema de Informações Hospitalares do Departamento de Informática do SUS (SIH- DataSUS) por cirurgias de artrodese cervical realizadas de janeiro de 2017 a outubro de 2018. Também foi feita a média por hospitalizações das ocorrências encontradas;

→ Custo de gastrostomia: R\$ 578,61. O demandante assumiu a média dos custos dos procedimentos “0309010039 gastrostomia endoscópica percutânea (incluindo sedação anestésica e material)”, “0407010211 gastrostomia” e “0407010220 gastrostomia videolaparoscópica”.

Eventos adversos não foram contabilizados nos custos, já que, segundo o demandante, nos estudos clínicos não foram observados eventos adversos provavelmente causados pela terapia.

- Valores de utilidade

Na análise o demandante considerou dados de qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores (Figura 11).

**Figura 11:** Valores de utilidade usados no modelo - AME 5q de início precoce

Estado de saúde	Valor de utilidade do paciente	Valor de utilidade do cuidador
Sem atingimento de marcos motores	-0,240	-0,431
Marcos motores iniciais	-0,120	-0,359
Marcos motores moderados	-0,170	-0,287
Senta sem suporte	-0,040	-0,215
Levanta com auxílio	0,040	-0,144
Caminha com auxílio	0,520	-0,072
Levanta/caminha sem auxílio	0,710	0,000

Para obtenção dos valores de qualidade de vida dos cuidadores foi feita a subtração dos valores de perda de qualidade de vida, relatados no estudo de López-Bastida et al (2017), da qualidade de vida da população em geral. Além disso, foi considerado que a morte de pacientes gera perda da qualidade de vida dos cuidadores, devido ao luto, e que isso equivale a -0,0042.

Já para a obtenção dos dados de qualidade de vida dos pacientes utilizou-se um estudo encomendado pelo demandante, não publicado, em que foram realizadas entrevistas com especialistas e estimativas da utilidade com base no questionário EQ-5D-Y.

- Resultados

Segundo o demandante, devido às incertezas nos parâmetros de entrada do modelo a análise de sensibilidade probabilística, variando todos os parâmetros considerados incertos usados na análise, tornou-se necessária. Mediante a isso, o intervalo de confiança de 95% da RCEI foi de R\$ 830.265 a R\$ 1.394.774 considerando apenas QALYs de pacientes para AME 5q de início precoce.

Os valores obtidos após a análise referentes a custos totais e QALY para o braço nusinersena e controle estão tabulados na tabela 3.



**Tabela 3:** Valores referentes aos custos totais e QALY para o braço nusinersena e controle para AME 5q de início precoce

Intervenção	Custos*	QALY
Nusinersena	R\$ 2.978.861,29	1,79
Controle	R\$ 256.127,38	-0,74

\* Após aplicação da taxa de desconto

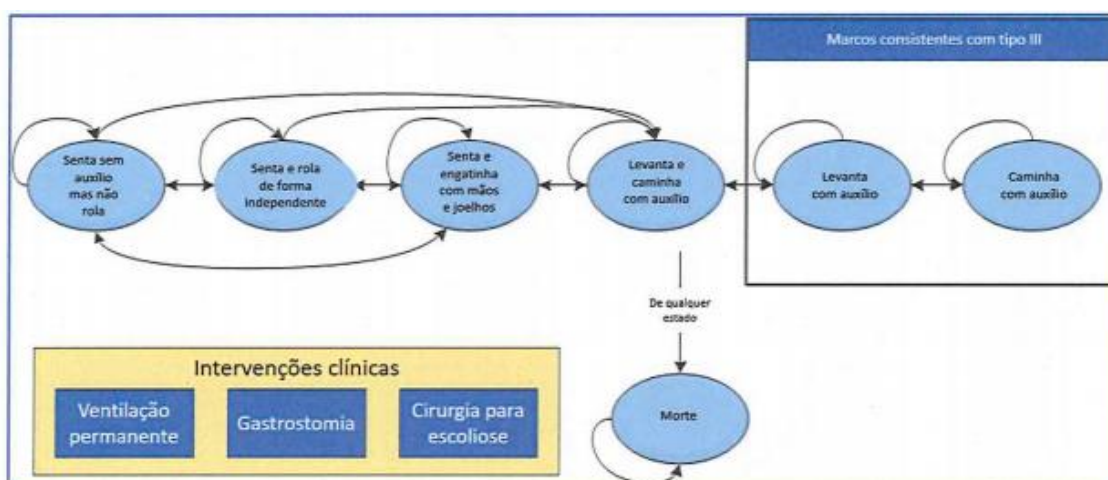
Cuidadores de ambos os braços tiveram valores negativos de QALYs sendo -1,87 no braço nusinersena versus -2,80 no braço controle.

A RCEI calculada considerando tanto pacientes, quanto cuidadores foi de R\$ 749.276 por QALY ganho e de R\$ 1.023.351 por QALY, computando apenas QALYs de pacientes.

### AME 5q de início tardio

Para simular a evolução clínica dos pacientes com AME 5q de início tardio o demandante construiu um modelo com sete estados de saúde baseados na escala HFMSE e nos critérios de marcos motores da OMS (Figura 12). Nesse modelo, também, foram consideradas as prováveis intervenções clínicas que poderiam impactar em custos.

**Figura 12:** Estrutura do modelo de Markov para AME 5q início tardio

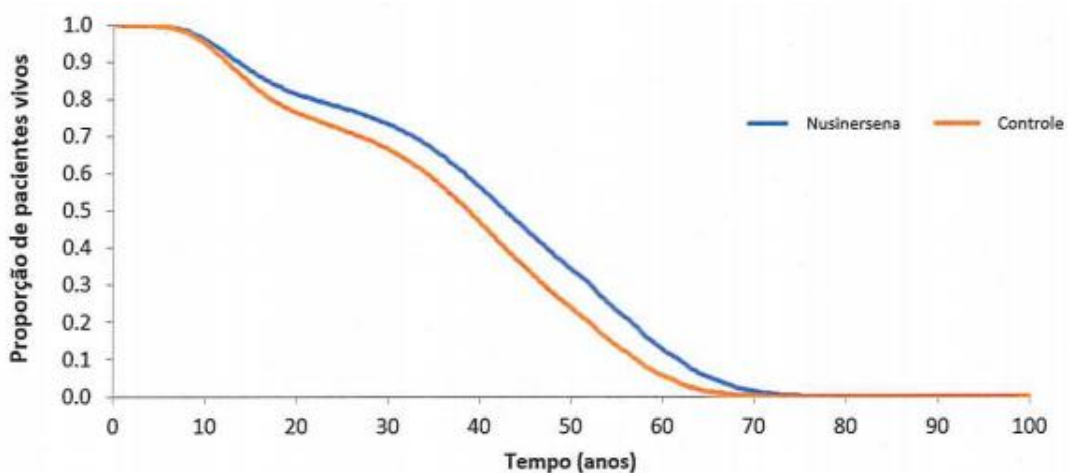


O horizonte temporal assumido pelo demandante foi de 80 anos. Para os dados de sobrevida, utilizou-se dados do estudo CHERISH, cuja duração foi de 15 meses. Não foram observadas mortes durante o período. Logo, para os primeiros 15 meses não foi realizada parametrização das curvas de sobrevida, mas após os 15 meses usou-se dados de Zerres et al

(1997) para estimar a sobrevida desses pacientes, quando há disponível estudos mais recentes avaliando o desfecho.

Em relação à mortalidade assumiu-se, para os dois braços, para pacientes que não atingissem marcos motores condizentes com o tipo III da doença a mesma mortalidade. Já para os pacientes que atingissem esses marcos motores, foi considerado que os mesmos teriam a mesma sobrevida da população em geral. Para a obtenção das curvas de sobrevida nusinersena e controle, (Figura 13), aplicou-se um fator de 0,5, semelhante ao aplicado para o análise da AME 5q de início precoce, com o intuito de tornar a sobrevida intermediária entre a observada para pacientes de tipo II e população em geral.

**Figura 13:** Curvas de sobrevida utilizadas no modelo AME 5q início tardio



- Probabilidades de transição

A distribuição dos pacientes por estado de saúde foi embasada na do estudo CHERISH. Logo, nos primeiros quinze meses da análise as probabilidades de transição entre os estados são semelhantes às observadas em CHERISH, de acordo com a mensuração por meio da escala HFSME. Passado esse período, as probabilidades foram calculadas baseadas no escore médio observado em pacientes que atingiram determinados marcos motores, conforme figura 14.

**Figura 14:** Escores da escala HFSME para cada estado de saúde para AME 5q início tardio

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

Dados não publicados de CHERISH foram utilizados para calcular as probabilidades do aumento ou redução mensal dos escores no braço nusinersena (aumento de 0,26) e no braço controle (redução de 0,07).

- Critérios de abandono

Para essa análise os critérios de abandono da terapia foram considerados parâmetros similares para o modelo de AME 5q de início precoce: quando ocorre a cirurgia de escoliose ou não se atinge, no período de 15 meses, marcos além de sentar sem suporte, mas não rolar.

Para imputar na análise a necessidade de intervenções clínicas para pacientes AME 5q de início tardio, foi considerado que 43% dos pacientes passam por cirurgia de escoliose e, que pacientes que fazem uso de nusinersena que não caminham levam doze meses para necessitarem de cirurgia enquanto pacientes do grupo controle levam dez meses. Já para pacientes que caminham assume-se que são quinze meses para esses pacientes necessitarem de cirurgia. Em relação a necessidade de suporte ventilatório considerou-se Bladen et al (2014) que considera que apenas 1% dos pacientes de AME 5q de início tardio precisem de suporte ventilatório permanente independente do paciente estar utilizando ou não terapia modificadora da doença, devido à falta de dados.

- Custos

Os custos utilizados na análise foram os mesmos para a realizada para AME 5q de início precoce.

- Valores de utilidade

Os valores de utilidade também foram obtidos por meio de um estudo não publicado encomendado pela Biogen (Figura 15).

**Figura 15:** Valores de utilidade utilizados no modelo de AME 5q de início tardio

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

- Resultados

O intervalo de confiança de 95% da RCEI para o modelo de AME 5q de início tardio foi de R\$ 747.894 a R\$ 1.108.15. Os valores obtidos após a análise referentes a custos totais e QALY para o braço nusinersena e controle estão tabulados na tabela 4.

**Tabela 4:** Valores referentes aos custos totais e QALY para o braço nusinersena e controle para AME 5q de início tardio

Intervenção	Custos*	QALY
Nusinersena	R\$ 4.072.291,53	5,74
Controle	R\$ 25.670,85	0,93

\* Após aplicação da taxa de desconto

Cuidadores de ambos os braços tiveram valores negativos de QALYs sendo -7,51 no braço nusinersena versus -12,55 no braço controle.

A RCEI calculada, considerando tanto pacientes, quanto cuidadores foi de R\$ 410.783 por QALY ganho e de R\$ 841.859 por QALY computando apenas QALYs de pacientes.

## 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário (AIO) com o objetivo de estimar o impacto financeiro para o SUS em um cenário de incorporação de nusinersena para tratamento da AME 5q no Brasil. O horizonte temporal adotado foi de cinco anos a partir da data de incorporação e não foi aplicada taxa de desconto.

### 8.1.1 ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO

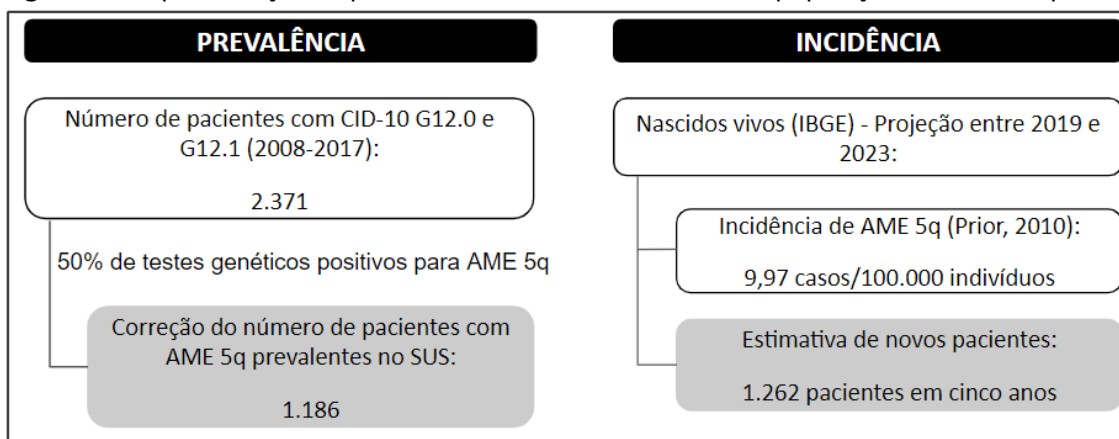
Para estimar a população a ser tratada com nusinersena o demandante optou por utilizar dados de prevalência da AME 5q extraídos do DATASUS, por meio dos códigos CID-10 G12.0 e G12.1, entre os anos 2008 a 2017. Nessa análise foram identificados 2.371 pacientes registrados com os CID-10 previamente estabelecidos para a doença. No entanto, o demandante afirma que o número real de pacientes com AME 5q pode estar superestimado, em função da dificuldade de acesso a exames genéticos, o que pode levar a diagnósticos equivocados. Para evitar essa possível superestimação, o demandante assumiu um fator de 50% de resultados falso-positivos para a AME 5q, proveniente de dados não publicados pelo fabricante. Assumindo essas premissas, a população estimada de pacientes com AME 5q no SUS é de 1.186 indivíduos para o ano de 2019.

A incidência de AME 5q foi baseada no estudo de Prior e colaboradores (2010), aplicando-se a taxa de 9,97 casos para cada 100.000 nascidos vivos sobre o número de nascidos vivos no Brasil para o período da análise (IBGE, 2018) (Tabela 5).

**Tabela 5:** Estimativa do número de novos pacientes com AME 5q no Brasil.

Ano	Nascidos vivos	Novos pacientes
2019	2.560.252	255
2020	2.545.414	254
2021	2.532.465	253
2022	2.518.692	251
2023	2.501.992	250

**Figura 16:** Representação esquemática do método de cálculo da população com AME 5q



### 8.1.2 PERCENTUAL DE PACIENTES RECEBENDO NUSINERSENA

O demandante relata em seu relatório que quando há a introdução de um novo tratamento, eficaz e disponível pela rede pública, ocorre um aumento no número de pacientes diagnosticados progressivamente até se chegar nas taxas de incidência relatadas em literatura ou o número de tratados chegar nos prevalentes observados em dados do mundo real (BIOGEN, 2019). Assim, para estimar esse efeito sobre o número de pacientes elegíveis ao tratamento no Brasil, utilizaram taxas progressivas de penetração do tratamento com nusinersena ao longo dos anos. Como os dados utilizados são premissas e não são baseados em literatura, o demandante propôs três cenários distintos para endereçar as incertezas desse modelo.

A difusão no mercado foi feita de forma diferenciada para pacientes incidentes e prevalentes. Para os incidentes, foi considerada uma penetração mais rápida nos primeiros anos, com estabilização até o quinto ano de tratamento (tabela 6). Uma taxa mais lenta de difusão foi assumida para pacientes prevalentes, uma vez que pode existir resistência por parte do médico ou dos pacientes em iniciar o tratamento para pacientes com progressão acentuada da doença ou que optem por não receber o medicamento em função da sua forma de administração (tabela 7). O demandante relata, ainda, que de acordo com dados não publicados da empresa, estima-se que aproximadamente 10% dos pacientes prevalentes esteja em tratamento com nusinersena atualmente (ainda que em um cenário sem acesso). Para a definição da difusão máxima do nusinersena ao longo do horizonte temporal, o demandante utilizou como parâmetros outras doenças raras e a estimativa de penetração de terapias diante de um cenário com protocolos federais estabelecidos (INTERFARMA, 2018).

**Tabela 6:** Difusão gradual de nusinersena no Brasil para pacientes incidentes

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1	20%	25%	40%	40%	40%
Cenário 2	25%	30%	45%	45%	45%
Cenário 3	30%	35%	50%	50%	50%

**Tabela 7:** Difusão gradual de nusinersena no Brasil para pacientes prevalentes

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Cenário 1	15%	20%	25%	30%	35%
Cenário 2	20%	25%	30%	35%	40%
Cenário 3	25%	30%	35%	40%	45%

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

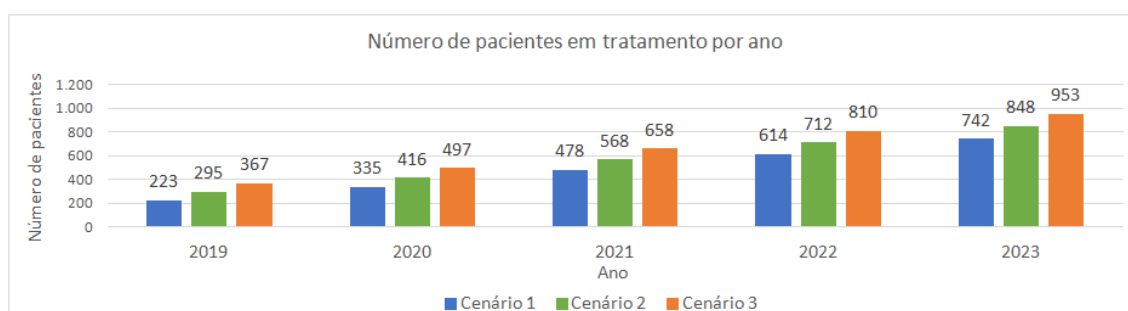
**Tabela 8:** Estimativa de novos pacientes iniciando tratamento com nusinersena por ano

	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário 1	115	123	160	160	159
Cenário 2	17	135	173	172	172
Cenário 3	259	148	186	185	184

**Tabela 9:** Estimativa de pacientes em tratamento de manutenção com nusinersena por ano

	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário 1	108	212	318	454	583
Cenário 2	108	280	395	540	676
Cenário 3	108	349	472	625	769

**Gráfico 1:** Estimativa do número de pacientes em tratamento com nusinersena por ano, de 2019 a 2023, de acordo com os cenários de difusão da tecnologia



Por fim, com relação à descontinuação do tratamento, o demandante adotou uma postura conservadora, considerando que o nusinersena é a única opção terapêutica para a AME 5q, e aplicou uma taxa anual de 5% de descontinuação do tratamento (baseado em dados não publicados).

### 8.1.3 CUSTOS ASSUMIDOS

Em relação aos custos assumidos na análise, o demandante considerou que mesmo em um cenário de incorporação do nusinersena, a prática clínica atual (cuidados e terapias de suporte) não seria alterada, a fim de potencializar os resultados de nusinersena (BIOGEN, 2019). Portanto, somente o valor do medicamento, a posologia deste e o número de pacientes tratados foi considerado no IO.

O demandante relata, ainda, que a metodologia usada pode superestimar o IO, uma vez que há evidência de que nusinersena reduz a frequência e duração de hospitalizações. No entanto, não ficou claro de que forma as hospitalizações podem estar interferindo no resultado da análise, visto que apenas custos diretos com nusinersena foram considerados no modelo.

O preço proposto por ampola pelo demandante foi de R\$ 145.700,00 (PMVG 0%), já descrito na seção 5.1 (Estimativa do custo do tratamento) deste relatório. Para definir o número de doses por paciente/ano, foi realizada uma distribuição dos pacientes iniciando tratamento por mês, conforme tabela 10.

**Tabela 10:** Cálculo do número de doses de nusinersena por ano, de acordo com o mês de início de tratamento

Número de doses de nusinersena por ano, de acordo com o mês de início de tratamento							
Mês de início	Dia de aplicação						Doses/ano
1	1	14	28	63	183	303	6
2	31	44	58	93	213	333	6
3	61	74	88	123	243	363	5
4	91	104	118	153	273	393	5
5	121	134	148	183	303	423	5
6	151	164	178	213	333	453	5
7	181	194	208	243	363	483	4
8	211	224	238	273	393	513	4
9	241	254	268	303	423	543	4
10	271	284	298	333	453	573	4
11	301	314	328	363	483	603	3
12	331	344	358	393	513	633	3



#### 8.1.4 RESULTADOS DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com base nas premissas já descritas ao longo desta seção, estima-se um IO de R\$ 122.656.657,97 a R\$ 217.119.898,83 no primeiro ano após a incorporação de nusinersena, a depender das taxas de difusão do medicamento entre os pacientes diagnosticados com AME 5q. No quinto ano, estima-se que o impacto financeiro para o SUS pode variar entre R\$ 359.276.382,22 e R\$ 456.823.487,47, também de acordo com os diferentes cenários de *market share* propostos pelo demandante. Considerando o IO total acumulado em cinco anos, prevê-se uma variação de R\$ 1,2 a mais de R\$ 1,6 bilhões entre os cenários 1 e 3, respectivamente (tabela 11).

**Tabela 11:** Impacto orçamentário decorrente da incorporação de nusinersena no SUS, em um horizonte temporal de 5 anos

Ano	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
2019	R\$ 122.656.657,97	R\$ 169.888.278,40	R\$ 217.119.898,83
2020	R\$ 173.133.897,98	R\$ 211.366.727,52	R\$ 249.599.557,06
2021	R\$ 244.078.716,88	R\$ 286.042.553,36	R\$ 328.006.389,84
2022	R\$ 303.319.888,87	R\$ 348.796.568,25	R\$ 394.273.247,62
2023	R\$ 359.276.382,22	R\$ 408.049.934,84	R\$ 456.823.487,47
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 1.202.465.543,92</b>	<b>R\$ 1.424.144.062,37</b>	<b>R\$ 1.645.822.580,82</b>

#### 8.1.5 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O IO apresentado pelo demandante apresenta algumas limitações, como é esperado nesse tipo de estudo. A ausência de dados epidemiológicos robustos a respeito da prevalência e incidência da AME no Brasil aumentam a incerteza sobre a estimativa da população a ser tratada, o que pode subestimar o IO. De acordo com as referências utilizadas pela Biogen, foram considerados apenas os pacientes diagnosticados com AME no âmbito do SUS, o que não necessariamente reflete a realidade brasileira, dado o complexo modelo misto de assistência à saúde que constitui nosso sistema de saúde. Além disso, o demandante aplica um fator de 50% de resultados falso positivos sobre o número de pacientes identificados no DATASUS, baseando-se em dados não publicados para estabelecer essa taxa. Adicionalmente, para a taxa de difusão do nusinersena no Brasil após sua incorporação, o demandante considerou uma variação de 15 a 50% em cinco anos. Considera-se que os cenários propostos podem subestimar o real IO, uma vez que o nusinersena é atualmente o único tratamento medicamentoso para a AME 5q e, portanto, espera-se uma maior adesão dos pacientes ao tratamento. Com relação à taxa de

descontinuação do tratamento, o demandante aplica um fator de 5% ao ano, sem distinção de mortalidade, um fator que é muito relevante dada a baixa expectativa de vida dos indivíduos com AME 5q, principalmente de início precoce. Finalmente, o demandante afirma que os resultados obtidos na análise de IO são suficientemente críveis, por se basearem nas melhores evidências disponíveis, porém as evidências utilizadas baseiam-se em dados de fontes não publicadas, gerando premissas aparentemente arbitrárias.

## **9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS**

O *Canadian Drug Expert Committee* (CDEC) do CADTH recomenda o reembolso do medicamento nusinersena para tratamento da AME, desde que alguns critérios sejam seguidos, tais como, comprovação genética de AME 5q; pacientes que são pré-sintomáticos com duas ou três cópias de SMN2, ou tiveram duração da doença de menos de seis meses, duas cópias de SMN2 e início dos sintomas após a primeira semana após nascimento e em ou antes dos sete meses de idade, ou têm 12 anos de idade ou menos com início dos sintomas após os seis meses de idade e nunca alcançou a capacidade de andar independentemente; paciente que não está atualmente necessitando de ventilação invasiva permanente (CADTH, 2019).

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ainda está avaliando o medicamento nusinersena. Em fevereiro de 2019, a Biogen enviou ao NICE uma submissão revisada para o comitê considerar. Como resultado, o NICE realizará uma reunião para revisar a recomendação de nusinersena em 6 de março de 2019 (NICE, 2019).

O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendou o uso de nusinersena restrito a pacientes com AME tipo I, mediante um acordo de confidencialidade de preços que tornou a relação de custo-efetividade satisfatória para o *National Health System* (NHS). O SMC afirma que o titular da licença de nusinersena indicou sua intenção de re-enviar o dossiê (SMC, 2019). Ressalta-se que os pacientes do Reino Unido e Irlanda têm acesso ao medicamento por meio do EAP, no qual foram estabelecidos critérios de inclusão, exclusão e de interrupção de tratamento bem definidos. Os resultados do programa serão utilizados para a avaliação pelo NICE (NHS, 2018).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália recomendou a listagem de nusinersena na seção 100 (programa de medicamentos de alta especialidade) para tratamento de pacientes com AME tipo I, II e III, com 18 anos ou menos no início do tratamento,

que tenham apresentado sinais e sintomas de AME antes dos 3 anos de idade, que são considerados os mais necessitados de tratamento devido à gravidade de sua condição. Anteriormente, em novembro de 2017, o PBAC já avaliara a tecnologia. No entanto, considerou que as análises econômicas apresentadas nessa nova submissão, em 2018, eram mais informativas sobre a relação de custo-efetividade do tratamento com o nusinersena para AME. Apesar disso, anunciou que, embora a redução de preço proposta pelo demandante fosse substancial, não foram suficientes para abordar as incertezas quanto à extensão e durabilidade do tratamento. Assim, o PBAC informou a necessidade de maiores negociações com o fabricante para que uma listagem de custo efetividade fosse realizada para tal (PBAC, 2018).

## 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal. Utilizou-se o termo “*Spinal Muscular Atrophy*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 2 ou 3 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com o nusinersena, tecnologia objeto de análise deste relatório.

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

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **três tecnologias** para o tratamento de o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal. (Quadro 13). Entretanto, nenhuma delas está sendo testada nos quatro tipos de AME.

Quadro 13 - Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal					
Nome do princípio ativo	Tipo de AME	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de pacientes com AME
Modificador de <i>splicing</i> de piridopirimidinona SMN2 (Risdiplam®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1 com uma ou duas cópias do gene SMN2;</li> <li>• Tipo 2;</li> <li>• Tipo 3.</li> </ul>	Modulador do gene SMN2	Oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase 2/3</li> </ul>	ANVISA Sem registro EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã (2017)

Vetor viral adeno-associado ao esteriótipo 9 expressando o gene humano do neurônio motor de sobrevivência (Onasemnogene abeparvovec®; AVXS 101)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1 com uma ou duas cópias do gene SMN2;</li> <li>• Tipo 1 com duas cópias do gene SMN2;</li> <li>• Tipo 1 com um gene SMN1 mais uma ou duas cópias do gene SMN2);</li> <li>• Tipo 2 com três cópias do gene SMN2.</li> </ul>	Modulador do gene SMN2	Intravenosa	• Fase 3	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2015) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2014)
Branaplam	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo 1 com duas cópias do gene SMN2.</li> </ul>	Modulador do gene SMN2	Oral	• Fase 1/2	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2018) <u>FDA</u> Sem registro Designação de droga órfã (2018)

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 11/3/2019.**

**Legenda:**

<sup>a</sup> SMN1: gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 1.

<sup>b</sup> SMN2: gene de sobrevivência do neurônio motor tipo 1

## 11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A AME 5q é uma doença rara com manifestações clínicas graves que ocasionam uma diminuição considerável da qualidade e expectativa de vida dos pacientes. As terapias atualmente disponíveis são paliativas e restringem-se aos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. Registrado no Brasil em agosto de 2017, o nusinersena é o primeiro medicamento para tratamento da doença disponível no país atualmente.

As evidências científicas acerca da eficácia e efetividade do nusinersena para AME 5q demonstram uma melhora na função motora e ganho de sobrevida livre de evento para pacientes com AME 5q tipo I, portadores de duas cópias do gene SMN2, com diagnóstico até o sexto mês de vida e que iniciaram o tratamento em até 13,1 semanas após o diagnóstico. Para os demais portadores de AME 5q tipo I, a melhora observada foi apenas motora. Pacientes com AME de início tardio, avaliados no ECR CHERISH, em uso de nusinersena apresentaram melhor escore na escala CHOP INTEND ao final do estudo, em relação ao controle. Para os demais desfechos, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Avaliação econômica foi realizada para os dois tipos considerados no relatório: AME 5q de início precoce e AME 5q de início tardio. Para AME 5q de início precoce a RCEI calculada considerando QV de pacientes e cuidadores foi de R\$ 749.276 por QALY ganho e de R\$ 1.023.351 por QALY, computando apenas QV de pacientes. Já a de início tardio apresentou RCEI de pacientes e cuidadores de R\$ 410.783 por QALY ganho e de R\$ 841.859 por QALY computando apenas a QV de pacientes. No entanto, os dados imputados e premissas assumidas apresentam graves limitações, como o fato da dificuldade de estimar a QV de bebês, tendo sido avaliado pela opinião de especialistas. O horizonte temporal estabelecido também gera dúvidas quanto ao real tempo de sobrevivência desses pacientes.

No que se refere ao impacto orçamentário, estima-se um gasto de R\$ 122,6 a R\$ 217,1 milhões no primeiro ano após a incorporação de nusinersena, a depender das taxas de difusão do medicamento entre os pacientes diagnosticados com AME 5q. No quinto ano, estima-se que o impacto financeiro para o SUS pode variar entre R\$ 359,3 e R\$ 456,8 milhões, também de acordo com os diferentes cenários de *market share* propostos pelo demandante. Considerando o IO total acumulado em cinco anos, prevê-se uma variação de R\$ 1,2 a mais de R\$ 1,6 bilhões. Cabe destacar que a análise de IO pode não refletir a realidade em um cenário de incorporação do nusinersena, uma vez que se baseia premissas aparentemente arbitrárias, baseadas em dados, muitas vezes, não publicados. Ademais, considerando que há melhor evidência de benefício do tratamento com nusinersena para a AME 5q tipo I, os gastos com o medicamento poderiam ser reduzidos em até 42%, referente à proporção de pacientes com o tipo I de AME 5q que se beneficiaria.

Dessa forma, baseado na evidência científica disponível e no custo do tratamento, considera-se que o nusinersena apresenta resultados de eficácia e segurança plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME 5q tipo I. Para as demais populações portadoras de AME 5q as evidências são mais incipientes.

## **12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Diante do exposto, os membros do Plenário presentes em sua 75ª reunião ordinária, no dia 14 de março de 2019, indicaram que o tema seja submetido à Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à incorporação no SUS do nusinersena para o tratamento da AME 5q tipo I com os seguintes condicionantes: para pacientes com menos de 7 meses de vida, com início de tratamento até 13 semanas após o diagnóstico e com diagnóstico genético confirmatório; atendimento em centros de referência com a disponibilização de cuidados

multidisciplinares; protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos; e doação pela empresa fabricante das 3 primeiras doses do tratamento de cada paciente.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

### **13. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 12 foi realizada entre os dias 19/03/2019 e 28/03/2019. Foram recebidas 41.787 contribuições, sendo 494 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 41.293 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que esta estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

## Contribuições técnico-científicas

Das 494 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, 201 foram excluídas por tratarem-se de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por estarem em branco.

### Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas de pessoas físicas foram realizadas por familiar, amigo ou cuidador de paciente (36,2%), seguida por interessados no tema (41,5%). Em relação às pessoas jurídicas, houve predomínio de contribuição de grupos/associação/organização de pacientes (Tabela 12).

TABELA 12 – CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DA CONSULTA PÚBLICA Nº 12/2019 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	488 (98,8)
Paciente	6 (1,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	179 (36,2)
Profissional de saúde	98 (19,8)
Interessado no tema	205 (41,5)
Pessoa jurídica	6 (1,2)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (0,2)
Secretaria Estadual de Saúde	1 (0,2)
Sociedade médica	1 (0,2)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (0,6)

Quanto às características sociodemográficas, 83% são do sexo feminino, 60% branco e 62% com faixa etária entre 25 e 39 anos. Além disso, metade das contribuições foram provenientes da região sudeste (Tabela 13).

TABELA 13 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 12/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO TÉCNICO CIENTÍFICO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	406 (83)
Masculino	82 (17)
Cor ou Etnia	
Amarelo	10 (2)
Branco	292 (60)
Indígena	1 (0)
Pardo	158 (32)
Preto	27 (6)

---

Faixa etária	
Menor de 18 anos	6 (1)
18 a 24 anos	50 (10)
25 a 39 anos	302 (62)
40 a 59 anos	113 (23)
60 anos ou mais	17 (3)
Regiões brasileiras	
Norte	30 (6)
Nordeste	98 (20)
Sul	83 (17)
Sudeste	243 (49)
Centro-oeste	39 (8)

---

### **Evidência Clínica**

Dentre as contribuições, foram identificadas 80 alusivas às evidências clínicas sobre AME 5q. Foram três totalmente contrárias, três parcialmente contrárias, 19 totalmente à favor e 55 parcialmente à favor da recomendação inicial da CONITEC. No entanto, somente foram consideradas 62 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Eficácia

Parte das contribuições sobre o campo das evidências clínicas ressaltava a existência de evidências da eficácia do tratamento com nusinersena para pacientes de qualquer idade ou tipo de AME 5q. Tal argumento pode ser representado pela seguinte contribuição:

*“Já atendi dois pacientes com AME do tipo 1 um que conseguiu o tratamento com o medicamento e consegui observa uma grande evolução com melhora de movimentos e ficando mais estável e não apresentando intercorrência dès de quando começou o tratamento. Em contra partida o outro paciente tinha um quadro mais delicado pois o mesmo não se enquadrou para o uso do medicamento vindo a falecer ano passado sendo que os dois tinha diferença de idade de apenas alguns meses. Portanto mesmo que não resolva o problema do pacientes melhora muito o quadro de saúde dos mesmo se mostrando bem necessário.”*

Algumas contribuições ainda ressaltavam a dificuldade na realização do diagnóstico precoce, o que inviabilizaria o acesso ao medicamento por parte da população afetada pela condição. Sugeriu-se ainda que escalas de avaliação motoras funcionais fossem tomadas como



critérios para utilização do medicamento, em detrimento dos critérios de idade e tempo entre diagnóstico e início do tratamento. Os comentários a seguir exemplificam tais argumentos:

*“Por se tratar de uma doença neurodegenerativa e limitante, quanto mais precoce o diagnóstico e início do tratamento melhor prognóstico, porém na realidade do nosso país não podemos associar o limite para iniciar o tratamento ao tempo, mas a condição real do paciente. Tive um paciente que diagnostiquei e prescrevi a medicação antes dos 6 meses, mas 2 semanas depois teve uma infecção respiratória que complicou, necessitando de internamento em UTI, e após alta contra indique a medicação, por conta da gravidade clínica (criança traqueostomizado, gastrostomizado, apenas com movimentos em face). O critério clínico e a aplicação de escalas motoras funcionais (aplicadas em avaliações seriadas para os tipos II e III) devem ser soberana em relação a idade e tempo entre diagnóstico e início de tratamento. E esta deve ser precedida por testes genéticos para confirmação do tipo 5q, além do número de cópias do SMN II e história clínica familiar”*

*“A recomendação inicial de tratamento para pacientes AME I “com diagnóstico até o sexto mês de vida e que iniciaram o tratamento em até 13,1 semanas após o diagnóstico”propõe uma janela terapêutica muito estreita, especialmente porque o SUS não fornece testes genéticos definitivos para diagnóstico precoce, e na prática, esses pacientes chegam ao especialista muito mais tarde. Sendo assim, gostaria de pedir que a janela fosse ampliada para pacientes com AME I com diagnóstico até 1 ano de vida. Acredito também que os pacientes com AME II com diagnóstico entre 6 meses e 18 meses se beneficiariam do tratamento, especialmente para evitar complicações como falência respiratória e deformidades osteoarticulares graves.”*

### **Avaliação Econômica**

Houve 32 contribuições que versaram sobre a análise da Avaliação Econômica, cinco totalmente contrárias à recomendação inicial da CONITEC, duas parcialmente contrárias, sete totalmente favoráveis e 20 parcialmente favoráveis. No entanto, somente foram consideradas 24 contribuições por estas apresentarem argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Custo dos medicamentos

Parte das contribuições sobre o campo da avaliação econômica ressaltava o menor custo de tratamento com nusinersena comparado aos custos de internação, além da dificuldade de

acesso da população ao medicamento devido ao alto custo. Tais argumentos podem ser representados pelas seguintes contribuições:

*“Simplesmente dizer que o valor do medicamento em rede particular, é impagável pelo trabalhador brasileiro.”*

*“reduzindo os gastos com internações e dependência do paciente, que necessita de assistência contínua”*

### **Análise de Impacto Orçamentário**

Foram enviadas 25 contribuições a respeito da avaliação da análise de impacto orçamentário apresentada pelo demandante, sendo duas totalmente contrárias à recomendação inicial da CONITEC, sete totalmente favoráveis e 16 parcialmente favoráveis. Destas, somente foram consideradas 16 contribuições por apresentarem argumentação técnico-científica. Essas contribuições se basearam nos seguintes fundamentos:

#### Custos indiretos

Parte das contribuições sobre o campo da análise de impacto orçamentário levantava questionamentos a respeito do levantamento de custos realizado pelo demandante:

*“No relatório da CONITEC apresentaram custo de tratamento. E qual será a proposta de custo de diagnóstico, ainda mais com prazo tão curto. E houveram estudos para avaliar estes pacientes em suporte ventilatório ou dependentes de atividades da vida diária, que deve-se somar a um familiar, tb, não produtivo para cuidar do paciente?? E o custo emocional e com outras medicações e períodos de internamentos em UTI?”*

*“Entendo que é uma medicação caríssima e que os interesses da sociedade deveriam prevalecer sobre os individuais. A análise dos custos deveria levar em conta a manutenção de um paciente no respirador e em home care por anos e anos. Acho também que deveria ser responsabilidade do estado em permitir ou não o uso do medicamento. Isto não pode ficar nas costas dos médicos, pressionados e ameaçados pelas famílias, pelos hospitais e pelos convênios.”*

Uma das contribuições analisa o atual cenário da incorporação de medicamentos de alto custo e impacto orçamentário para doenças raras, sugerindo a utilização de um novo modelo para ATS:

*“Imagino que os gestores em saúde possam ver este cenário de novas tecnologias em doenças raras na prática clínica (que só tenderá a aumentar) como um cenário adverso, devido ao enorme custo ao sistema de saúde que*

*tais tecnologias trarão. Imagino também que todos compartilham das expectativas de que os resultados destes estudos possam trazer opções mais eficazes de tratamento, como já parece ser o caso da nusinersena para a AME, e com isso uma melhora na vida dos indivíduos com doenças raras e seus familiares. Entretanto, penso que podemos ver este cenário como uma oportunidade e não só como ameaça e que podemos pensar no caso da nusinersena como um paradigma para outros tratamentos eficazes para condições semelhantes que teremos nos próximos anos. Há uma escassez de dados epidemiológicos nacionais sobre doenças raras, bem como sobre os custos relacionados ao atendimento destes indivíduos no contexto do SUS. Os estudos avaliados não apresentam ainda dados de extensão com resultados a longo prazo. Considero, portanto que uma saída para a AME e para outras condições seria, a critério da plenária da CONITEC e se for possível legalmente, criar uma nova condição de aprovação de incorporação de tecnologias, que seria a aprovação condicional. Há modelos semelhantes em agências regulatórias internacionais como o EMA, porém não tenho ciência de modelo similar para incorporação em sistemas similares ao SUS. A ideia seria, caso a tecnologia pareça eficaz, mas ainda não seja possível estimar um impacto real orçamentário e nem os benefícios principais, de liberar a prescrição do medicamento apenas em serviços de referência vinculados ao SUS no país. Com a Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014 existe atualmente a figura dos serviços de referência em doenças raras e serviços de atenção especializada. O tratamento poderia no caso de aprovações condicionais ficar restrito a tais centros e os centros teriam de realizar um registro de todos os casos tratados, utilizando escalas clínicas validadas e padronizadas, bem como avaliando os custos associados ao tratamento. Após período de 1 ou 2 anos (ou mais, dependendo da doença) tais resultados seriam submetidos a CONITEC e seria elaborado um parecer definitivo sobre a ampla incorporação ou não do medicamento no contexto do SUS. No caso de aprovações condicionais, poderia ser acordado com o fabricante que o mesmo ficaria obrigado a financiar os custos relacionados ao registro clínico dos pacientes nesta fase de aprovação condicional. Tais recursos deveriam ser destinados ao órgão governamental específico, que ficaria obrigado a abrir edital em que apenas os serviços de referência em doenças raras e serviços de atenção especializada pudessem concorrer para poderem realizar a avaliação do uso condicional do medicamento no país. Julgo fundamental um planejamento para enfrentamento de situações semelhantes nos próximos anos e creio que decisões mais complexas (que imagino que já devam estar sendo elaboradas),*

*e que envolvam um trabalho conjunto entre diferentes agências governamentais, especialistas, associações de pacientes e mesmo indústria tenham de ser pensadas para não atentarmos contra a sustentabilidade do SUS, mas também para que possamos manter a integralidade do cuidado e equidade de acesso à saúde conforme os princípios norteadores do sistema.”*

### **Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC**

Houve 494 contribuições sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 28 totalmente contrárias, 12 parcialmente contrárias, 110 totalmente favoráveis e 344 parcialmente favoráveis. Somente 384 contribuições foram consideradas, por descreverem os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. As concordâncias apresentaram motivos convergentes aos já explicitados nas contribuições previamente categorizadas, que podem ser representados pela seguinte contribuição:

*“A indicação em relação a idade do paciente deve ser repensada uma vez que ferramentas (como acesso a profissional capacitado e ao exame diagnóstico) é indisponível no SUS até o momento assim como a demora para obter o resultado do mesmo deveria ser aumentado a faixa etária pois muitos pacientes irão perder a oportunidade de ser tratado devidos as falhas do funcionamento do SUS. Além disso no próprio relatório há menção à melhora de pacientes em outras formas da doença que não a 1 e portanto a indicação deveria também ser ampliada nesse sentido.”*

Todas as contribuições contrárias à recomendação inicial da CONITEC eram favoráveis à incorporação da tecnologia, porém discordavam das restrições quanto à idade e estágio/tipo da doença. Estas podem ser representadas pela seguinte contribuição:

*“A incorporação do Spinraza deve ser para todos, seguindo a recomendação da bula, não fazendo restrições ao tipo de AME ou idade do paciente. Todos tem direito ao tratamento, a evolução de movimentos e de bem estar dos pacientes são muito visíveis.”*

### **Contribuições além dos aspectos citados**

Foram identificadas 34 contribuições além dos aspectos citados. As contribuições sugeriam determinação de fluxos bem definidos para diagnóstico, acompanhamento e monitoramento dos pacientes, critérios rígidos de inclusão e descontinuação do tratamento, e podem ser representadas pelos seguintes argumentos:

*“O fato de incorporar o medicamento para o tratamento de AME 5q tipo I deve haver respaldo e segurança. Deverá ter controle do tratamento e*

*fiscalização adequada para atender aos critérios estabelecidos e fornecer capacitação dos profissionais envolvidos por ser um medicamento novo. ”*

*“É necessário que seja estabelecido um fluxo bem definido e garantido acesso universal ao exame para diagnóstico. Caso isso ocorra apenas pacientes mais favorecidos e que contêm com a sorte terão chance de ser tratados.”*

### **Outras contribuições**

Além das participações gerais, foram recebidas seis contribuições – médicos, associações médicas e da indústria produtora do medicamento – discorrendo mais profundamente sobre o assunto.

- INAME - INSTITUTO NACIONAL DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

O relatório da instituição pontua críticas e comentários a respeito de alguns domínios abordados no relatório da CONITEC, a saber:

- Análise das Evidências Apresentadas pelo Demandante: o documento ressalta pontos e resultados de estudos incluídos no relatório, faz críticas quanto à classificação da qualidade da metodologia dos estudos, e justifica o curto tempo de acompanhamento dos estudos como decorrente do recente desenvolvimento da tecnologia.
- População estimada para o impacto orçamentário: um levantamento de dados dos pacientes com AME 5q realizado pelo INAME, que consta atualmente com 852 pacientes. Dos pacientes registrados neste banco de dados, menos de 1% não possui confirmação por exame genético e 791 possuem informação quanto ao tipo da AME, sendo 308 (29%) tipo 1, 280 (35%) tipo 2 e 196 (25%) tipo 3. Segundo o documento, 180 pacientes já se encontravam em tratamento com nusinersena (março/2019). Com relação a idade, o INAME relata que 5 pacientes possuem idade inferior a 7 meses, 120 entre 7 meses e 2 anos, e a grande maioria (155 pacientes) acima de 19 anos. O INAME pondera ainda a respeito dos dados de prevalência e incidência da AME no Brasil:

*“Há também motivos para crer que a incidência de AME 5q no Brasil foi superestimada no estudo da demandante, que se baseou em Prior et al. (2010) para estimar uma incidência de 9,97 casos a cada 100.000 nascidos vivos e estimar o número de novos pacientes nascidos por ano. Contudo, Verhaart et al. (2017) identificou que a incidência de AME na população negra e hispânica chega a ser 2,5 vezes menor que na população caucasiana e asiática e assim, a incidência na população brasileira poderia ser estimada entre 20% a 30% menor do que nas populações usualmente estudadas, de forma que o número de novos pacientes na realidade seria 20 a 30% menor que o estimado pelo demandante na Tabela 5.”*

- Custos e resultados do impacto orçamentário: O demandante apresentou estudo de impacto orçamentário, contudo mesmo estes números podem estar superestimados, pois:

- *Não foi considerada a redução de custos de internação hospitalar no SUS, decorrente da melhor condição clínica dos pacientes tratados com nusinersena, em comparação com os não tratados..*
  - *A estimativa de novos pacientes (nascimentos) pode estar de 20% a 30% superestimada.*
  - *Não foi considerado o fato de que muitas crianças morrem antes dos 2 anos sem mesmo terem sido diagnosticadas.*
  - *Diversos países negociaram com o laboratório Biogen condições comerciais significativamente mais favoráveis para incluir o medicamento em seus sistemas de saúde e não há motivos para crer que o Ministério da Saúde não consiga fazer o mesmo.*
  - *Há outras seis novas drogas em fase de testes clínicos. Como em qualquer mercado, a chegada de concorrentes tende a reduzir os custos e aumentar as opções aos consumidores, neste caso os pacientes de AME e os sistemas públicos e privados de saúde. Nos próximos anos novas drogas, três delas inclusive identificadas no relatório da CONITEC em seu capítulo 6.9, devem chegar ao mercado, certamente reduzindo o preço de nusinersena.*
  - *União já arca com os custos de tratamento de diversos pacientes por via judicial, pagando o preço cheio do medicamento. Com isso, os gastos do Ministério da Saúde sobem sem qualquer tipo de planejamento e otimização.*
- **Experiências Internacionais: Avaliação por Outras Agências:** o INAME apresentou uma lista dos países que disponibiliza o acesso ao nusinersena com ou sem restrição, afirmando que a recomendação da CONITEC em seu relatório colocariam o Brasil na posição de maior restrição ao acesso no mundo, e menciona o modelo adotado na Itália:

*“A CONITEC não mencionou a experiência italiana. Naquele país, desde outubro de 2017 foi aprovada pela AIFA (Agenzia Italiana delFarmaco) a distribuição de nusinersena pelo sistema público de saúde para todos, sem restrições de acesso e diferenças entre subtipos de AME. Sua distribuição deu-se em tempo recorde, o que conferiu a supremacia europeia à Itália no tratamento da doença.”*

O documento concluiu enfatizando que com a inclusão do medicamento nos moldes sugeridos pela recomendação preliminar da Conite, apenas 0,59% da população com AME será elegível, e caso não seja seguida, sugere-se nova negociação de preço junto ao demandante, juntamente com estratégias de compartilhamento de risco.

- Departamentos Científicos de Doenças Neuromusculares e de Neurologia Infantil da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) e da Sociedade Brasileira de Neurologia Infantil (SBNI)

As sociedades médicas teceram uma análise crítica, ponderando questões relativas às dificuldades e limitações na realização de estudos científicos robustos para doenças raras. Os autores ponderaram também a respeito da adequação dos desfechos utilizados na construção da pergunta PICO. É justificado que se deve considerar a estabilização da progressão da doença como resposta positiva, dada a história natural da mesma. Ressalta-se que a estabilização de perdas funcionais já seria suficiente para indicação clínica para uso do medicamento.

Quanto à incorporação apenas para AME 5q tipo 1, os autores argumentam que pacientes com deformidades osteoesqueléticas e traqueostomizados poderiam se beneficiar, apesar de excluídos dos estudos. O relatório cita estudos clínicos que avaliaram a eficácia da tecnologia para AME 5q tipos 2 e 3 que estão incluídos no relatório de recomendação da CONITEC.

O documento ressalta ainda a necessidade de tratamento multidisciplinar em conjunto com o uso de Spinraza, e que *“o acompanhamento do paciente é fundamental para avaliar a resposta ao tratamento utilizando-se escalas de avaliação de função motora, bem como, registro das funções ventilatórias antes e durante o tratamento. Tal acompanhamento deve ser feito em Centros Universitários ou de Referência no atendimento de pacientes com Doenças Neuromusculares a fim de comprovar o benefício da medicação em cada paciente e, conseqüentemente a manutenção do tratamento.”*

- Relato de médico neurologista geneticista com atuação em doenças genéticas com manifestação neuromuscular

A contribuição consistiu em uma análise crítica feita pelo profissional sobre a formulação da pergunta PICO: 1) desfechos para AME tipo 1 não são, necessariamente, os desfechos mais adequados para os tipos 2 e 3, já que nestes casos, as escalas clínicas passam a ter maior relevância; 2) supervalorização do desfecho de mortalidade que seria inadequado para as formas tardias, já que estes pacientes possuem expectativa de vida maior que a forma precoce da doença; 3) desfecho de mortalidade não parecem adequados para as formas tardias, independente da duração do estudo; 4) para AME tipo I, mortalidade deveria ser desfecho secundário e medidas de funcionalidade deveriam ter maior relevância. O documento ainda ressalta benefícios a uma possível incorporação do medicamento para tratamento em pacientes pré-sintomáticos. Acrescenta ainda que deveriam ser estabelecidas prioridades de acesso para os seguintes pacientes:

- AME em pacientes pré-sintomáticos (diagnóstico realizado por exame antes do aparecimento de sintomas, como nos casos de filhos de casais que já

tiveram outros filhos com este diagnóstico ou em contexto de triagem neonatal): - Crianças com  $\leq 3$  cópias de SMN2

- AME tipo I com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças abaixo de um ano independentemente de estar ou não em ventilação mecânica invasiva - Crianças entre 1 e 2 anos em ventilação não invasiva (VNI)
- AME tipo II com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças com menos de 5 anos em VNI ou sem suporte ventilatório (baseado em estudos de história natural da doença)
- AME tipo III com quadro clínico compatível e confirmação genética: - Crianças, adolescentes e adultos com AME tipo III que apresentarem piora significativa de função motora\* com risco de perda da capacidade de deambulação detectada em pelo menos duas avaliações com intervalo mínimo de 6 meses

Adicionalmente, o contribuinte ainda propõe um novo modelo para incorporação de tecnologias no contexto de doenças raras com as seguintes características:

- Criação de conselho para revisão da prescrição de medicamentos de alto custo para doenças raras, composto por especialistas, que também poderia avaliar os casos fora dos critérios de priorização;
- Prescrição no SUS deste medicamento deveria dar-se apenas em centros de referência em doenças raras ou em doenças neuromusculares (com grande expertise na condição) e que tenham condições de realizar o monitoramento de eficácia para posterior envio de informação que definirão a manutenção ou não do tratamento e que servirão para reavaliar esta política após cerca de 2-3 anos de sua aplicação;
- Aplicação do fármaco e cuidados multiprofissionais com as famílias devam ser realizados de forma descentralizada, no município de origem destes indivíduos;
- Criação de aprovação condicional de tecnologias: restrição da prescrição em centros referência em doenças raras e serviços de atenção especializada; realização de registro dos pacientes tratados com avaliação de resultados e custos. Após período de acompanhamento elaboração de parecer definitivo sobre ampla incorporação ou não do medicamento no SUS. Possibilidade de negociação com o fabricante em financiar a fase de aprovação condicional.

- Sociedades Brasileiras de Neurologia Infantil e de Genética Médica e Genômica

A contribuição aborda critérios considerados como importantes para estabelecer prioridade no acesso ao medicamento, e propõe que o acesso a pacientes com AME 5q tipo I, Tipo II e Tipo III não contemplados em tais critérios de prioridade deverá ser individualizada,



utilizando escalas motoras e de avaliação respiratória. São consideradas como situações de prioridade para uso da tecnologia:

- *AME5q em pacientes pré-sintomáticos (diagnóstico realizado por exame antes do aparecimento de sintomas, como nos casos de filhos de casais que já tiveram outros filhos com este diagnóstico ou em contexto de triagem neonatal):*
  - Crianças com  $\leq 3$  cópias de SMN2;
- *AME5q tipo I com quadro clínico compatível e confirmação genética:*
  - Crianças abaixo de um ano independentemente de estar ou não em ventilação mecânica invasiva;
  - Crianças entre 1 e 2 anos em ventilação não invasiva (VNI)
- *AME5q tipo II com quadro clínico compatível e confirmação genética:*
  - Crianças com menos de 5 anos em VNI ou sem suporte ventilatório (baseado em estudos de história natural da doença);
- *AME5q tipo III com quadro clínico compatível e confirmação genética:*
  - Crianças, adolescentes e adultos com AME5q tipo III que apresentarem piora significativa de função motora\* com risco de perda da capacidade de deambulação detectada em pelo menos duas avaliações com intervalo mínimo de 6 meses.

*\* a piora da função motora deverá ser documentada por instrumento clínico validado como o tempo para realizar a manobra de Gowers, o teste de caminhada de 10 metros, etc.)*

O documento elaborado ainda sugere recomendações sobre o tratamento com nusinersena e seguimento. *“Sugere-se que deve ser confirmado que este paciente já se encontre em terapia multidisciplinar regular, incluindo cuidados respiratórios, motores, com a deglutição e nutricionais, de acordo com o preconizado pelo Consenso de Cuidados para pacientes com AME5q. Deve ser definido local apropriado para as aplicações, e o profissional capacitado para realizar o procedimento intratecal. Os exames complementares devem ser solicitados para avaliação antes do início deste tratamento e ao longo do mesmo (coagulograma, função hepática, função renal, bioquímica e celularidade do líquor coletado antes de cada administração). Os pacientes devem ser avaliados por escala de função motora antes do início do tratamento, repetida semestralmente durante o tratamento. Ao final de 1 ano seria o tempo indicado para avaliar a resposta e manutenção ou suspensão do tratamento. As escalas sugeridas para seguimento são: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND), Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE), Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSE) e Revised Upper Limb Motor Performance (RULM). Tais avaliações devem ser realizadas em centros de referência ou por pessoas previamente treinadas em centros de referência. A avaliação da função ventilatória deverá ser feita durante o tratamento e ao final de 1 ano para avaliar a resposta e manutenção do tratamento. A*

*frequência desta avaliação poderá ser individualizada de acordo com os achados, dado o grande impacto das questões respiratórias na evolução da doença. O acompanhamento dos aspectos nutricionais e ortopédicos também deve ser realizado, seguindo diretrizes internacionais.”*

- **BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

O demandante submeteu uma contribuição contrária à recomendação preliminar da CONITEC. O principal motivo da discordância foi a definição de critérios de elegibilidade para o tratamento com nusinersena em caso de incorporação. A empresa argumenta que o medicamento promove alto impacto na qualidade de vida de pacientes com AME 5q, independente do fenótipo, e que existe a necessidade de disponibilizar um tratamento efetivo e seguro a essa população. Além disso, alguns pontos específicos foram levantados, a saber:

- *Definição de relevância dos desfechos: o demandante considera arbitrária a definição dos desfechos de maior e menor relevância considerados no relatório da CONITEC. No entanto, essa definição foi realizada diferenciando os desfechos determinísticos (por exemplo, sobrevida), dos não determinísticos (p. ex., função motora).*
- *Exclusão de estudos de fase II: a CONITEC não incluiu estudos de fase II ou inferiores em sua revisão sistemática da literatura, uma vez que foram recuperados ensaios clínicos randomizados de fase III e estudos observacionais para a tecnologia avaliada, superiores na hierarquização do nível de evidência por tipo de estudo.*
- *Recomendação de incorporação restrita para perfis específicos de pacientes com AME 5q: a Biogen argumenta que a restrição de indicação do tratamento com nusinersena proposta no relatório de recomendação da CONITEC não é adequada. Primeiramente, destaca que restringir a indicação por tempo de diagnóstico pode prejudicar o acesso de pacientes ao tratamento, uma vez que diagnosticar a AME 5q não é simples. Critica também a restrição por idade e outros tipos de AME 5q. No entanto, conforme já explicitado no relatório de recomendação, a CONITEC estabeleceu os critérios de elegibilidade com base exclusivamente nas evidências científicas disponíveis até o momento, que demonstram o benefício do uso de nusinersena para essa subpopulação específica.*

Finalmente, a Biogen encerra sua contribuição dizendo que “(...) não foi consultada e tem importantes questionamentos relacionados ao modelo sugerido pelo relatório da CONITEC (fornecimento de três frascos sem custo). Entendemos que esse modelo não faz sentido frente à indicação restritiva que a recomendação apresenta, além disso, os modelos de mitigação de impacto financeiro necessitam ser amplamente discutidos no sentido de garantir transparência, equilíbrio e efetividade tanto para o SUS quanto para o fornecedor. Sobre o preço proposto para incorporação, cabe ratificar que o mesmo foi ofertado mediante a incorporação de nusinersena para todos os pacientes com AME 5q, de forma que haja critérios muito bem estabelecidos que

garantam o adequado acesso e manutenção do tratamento, protegendo o direito e a segurança do paciente à manutenção do tratamento. Qualquer recomendação que restrinja o acesso ou não contemple a indicação de bula do medicamento, conforme aprovado pela ANVISA, requererá nova negociação.”

### Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 41.293 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a incorporação, 17.360 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).

#### Perfil dos participantes

A maioria das contribuições de experiência ou opinião foi de pessoa física (99,9%), predominando interessados no tema (58,2%) e familiares/amigos/cuidadores de pacientes (31,3%). Com relação às contribuições de pessoa jurídica, a maioria dos participantes representava empresas (0,1%) (Tabela 14).

TABELA 14- CONTRIBUIÇÕES DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 12/2019 DE ACORDO COM A ORIGEM.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	41250 (99,8)
Paciente	595 (1,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	12935 (31,3)
Profissional de saúde	3708 (9,0)
Interessado no tema	24012 (58,1)
Pessoa jurídica	43 (0,1)
Empresa	30 (0,1)
Instituição de ensino	1 (0,0)
Secretaria Municipal de Saúde	1 (0,0)
Grupos/associação/organização de pacientes	1 (0,0)
Outra	10 (0,0)

TABELA 15 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE TODOS OS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 12/2019 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIENCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	34435 (83)
Masculino	6815 (17)
Cor ou Etnia	
Amarelo	914 (2)
Branco	25995 (63)

Indígena	58 (0)
Pardo	12522 (30)
Preto	1761 (4)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	733 (2)
18 a 24 anos	7149 (17)
25 a 39 anos	23780 (58)
40 a 59 anos	8391 (20)
60 anos ou mais	1195 (3)
Regiões brasileiras	
Norte	2266 (5)
Nordeste	8203 (20)
Sul	9593 (23)
Sudeste	18122 (44)
Centro-oeste	3090 (7)

### **Experiência como profissional de saúde**

Foram recebidas 19 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC (9 totalmente contrárias e 10 parcialmente contrárias). Com exceção de uma contribuição, todas discordavam da restrição da incorporação em relação à idade e ao tipo de AME, cuja argumentação se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Sou neurologista infantil. Atendo em dois hospitais públicos de Porto Alegre. Sou responsável pelo ambulatório de doenças neuromusculares existente em uma dessas instituições. Fiquei decepcionada com o resultado do parecer. Já temos evidências de que nusinersena para AME 5q é segura, bem tolerada, e efetiva em todos os tipos de atrofia muscular espinhal. Entendo que para AME tipo 1 a necessidade do medicamento é urgente, mas para muitos pacientes com AME tipo 2 e 3 também. AME tipo 2 também é uma doença muito grave e limitante, com redução da sobrevida para segunda ou terceira décadas de vida. Ter acesso a medicação seria a chance de muitos pacientes de melhora na sua função motora ou mesmo apenas de estabilização da doença. Mesmo para os pacientes tipo 1, os critérios foram muito rígidos. Sabemos que se iniciado até 13 semanas do início dos sintomas os resultados são melhores, mas mesmo iniciado mais tardiamente há comprovação de melhora da força motora e retardo nos desfechos primários ( morte e tempo para evoluir para ventilação). Não acho que temos que fornecer a medicação para pacientes com doença já em fase terminal, com atrofia muscular grave pois sabemos que uma vez essa estar instalada o quadro é irreversível, mas acredito que os*

*critérios para tratamento AME tipo 1 poderiam ter sido bem mais abrangentes, como idade até os dois anos, por exemplo. Acredito que os pacientes com AME tipo 1 e tipo 2 não em fase muito avançada, deveriam receber a medicação, em caráter de urgência, pela gravidade dos seus sintomas e pela evolução devastadora da doença. No tipo 3, acredito que poderia ser fornecida em caráter de urgência apenas para casos selecionados. É muito decepcionante para nós, profissionais de saúde, e acredito que ainda mais para os pacientes e suas famílias, saber que há uma possibilidade terapêutica e que esta lhes está sendo negada. Espero realmente que os critérios para recebimento de nusinersena sejam revistos.”*

Houve 354 contribuições sobre experiências profissionais com a tecnologia avaliada que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC (100 totalmente favoráveis e 254 parcialmente favoráveis). Destas, 29 tratavam-se de duplicatas e vazios. Foram consideradas somente 254 contribuições por apresentarem argumentação que se basearam nos seguintes fundamentos:

*“Todos tem direito ao tratamento com Spinraza, a incorporação do medicamento deve ser ampla, como é o recomendado na bula, a qual não restringe o tipo de AME ou idade do paciente! Todos tem direito à vida!”*

Houve 58 contribuições sobre experiências profissionais com outras tecnologias que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, no entanto, foram consideradas somente 16 contribuições por mencionarem outras tecnologias envolvidas no cuidado da AME5q. No geral, foram citadas tecnologias de suporte como fisioterapia, ventilação mecânica, sulfato de salbutamol. Os argumentos se baseavam nos seguintes fundamentos:

*“Não existe outro medicamento. Este é o único disponível no mercado até então. Tenho contato com a fisioterapia para esses pacientes há 10 anos. Os resultados da fisioterapia quando associado ao Spinraza são mais efetivos.”*

### **Experiência como cuidador ou responsável**

Foram recebidas 43 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com a tecnologia avaliada que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC (26 totalmente contrárias e 17 parcialmente contrárias). Todas relatavam experiências positivas no uso do medicamento, relatam melhora nas funções respiratórias e motoras dos pacientes:

*“Melhora na condição física em geral, aumento dos movimentos e sustentação do tronco. Melhora significativa na parte respiratória.”*

*“Minha sobrinha já melhorou muito em questão de resistência física, quase não teve problemas pulmonares (antes do medicamento ela sempre tinha que internar com pneumonia) e apresentou melhoras na força física, conseguindo fazer alguns movimentos que antes não conseguia.”*

Houve 651 contribuições sobre experiências com a tecnologia avaliada de cuidadores ou responsáveis que foram favoráveis à recomendação inicial da CONITEC (149 totalmente favoráveis e 502 parcialmente favoráveis). Semelhantemente, todas descreviam melhoras no quadro clínico, qualidade de vida, função respiratória e motora dos pacientes.

Houveram 122 contribuições sobre experiências como cuidador ou responsável com outras tecnologias (115 favoráveis à recomendação inicial da CONITEC), no entanto, foram consideradas somente 24 contribuições por mencionarem outras tecnologias envolvidas no cuidado da AME5q. Foram mencionadas tecnologias de suporte como fisioterapia motora e respiratória, ventilação mecânica, fonoaudiologia, sulfato de salbutamol. Os argumentos ressaltavam a importância destas tecnologias, mas reforçavam que nenhum destes é capaz de impedir a progressão da doença:

*“Os efeitos positivos dos aparelhos é permitir que ele respire pois não consegue o fazer sem o aparelho, mobilize e retire as secreções retidas no pulmão evitando uma infecção por pneumonia, se alimentar... Em conjunto ele tem as terapias que funcionam como mantenedor do que ele ainda tem preservado, mas não evita a progressão da doença, só ameniza algumas situações”*

### **Experiência como pacientes**

Foram recebidas 6 contribuições sobre experiências de pacientes com a tecnologia avaliada que foram contrárias à recomendação inicial da CONITEC (5 totalmente contrárias e 1 parcialmente contrárias). Entretanto, apenas uma contribuição se tratava de fato de relato de experiência do próprio paciente:

*“Sou paciente do Spinraza há um ano e mesmo aos 26 anos consigo ver melhoras significativas em meu quadro físico e respiratório, atestado por médicos tanto particulares como do HC da USP e Unicamp. A atuação da medicação não é tão rápida quanto em um bebê em fase de desenvolvimento, mas com bastante perseverança consegui ganhos incríveis, que foram notados já na primeira dose. A medicação foi essencial em minha vida. Graças recuperei a capacidade de andar que já tinha praticamente perdido e isso me trouxe muita independência e qualidade de vida, além de dormir melhor por ter uma respiração melhor. A transformação foi incalculável pra mim ms*

*mensurável para os médicos. Todos os adultos que eu conheço que tomam a medicação relatam melhoras e isso é indiscutível. Recomendo a incorporação para TODOS OS TIPOS E IDADES. Obrigado.”*

Não houve contribuições de experiências de pacientes a respeito de outras tecnologias.

### **Opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC**

Houve 41.293 opiniões sobre a recomendação preliminar da CONITEC, sendo 1.621 contrárias (800 parcialmente contrárias e 821 totalmente contrárias) e 39.672 à favor (26.767 parcialmente, 12.905 totalmente). Somente 12.331 opiniões foram consideradas por descreverem os motivos pela concordância/discordância em relação à recomendação preliminar da CONITEC. Foram identificadas 3.793 contribuições com o mesmo texto – 77 através do formulário de contribuições técnico-científico e 3716 de experiência e opinião – indicando uma possível organização para orientar como fazer a contribuição. Tal argumento pode ser exemplificado pelo comentário a seguir:

*“A incorporação deve ser ampla, seguindo a recomendação da bula, não fazendo restrições ao tipo de AME ou idade do paciente. Todos tem direito a tratamento.”*

As discordâncias não apresentaram motivos diferentes aos já explicitados anteriormente, além de um apelo ao acesso universal e integral ao tratamento pelo SUS, podendo ser representadas pelos seguintes comentários:

*“Conforme a bula o uso do medicamento deve ser para todos os pacientes independente da idade. Todos têm direito a vida.”*

*“É obrigação do Estado prover todo tipo de tratamento, todas as vidas são importantes, todo tratamento é importante, não importando quantas pessoas seriam contempladas e qual a chance de sucesso. Para isso que pagamos impostos.”*

### **Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação, nem evidências adicionais suficientes para alterar a recomendação inicial.

## **14. RECOMENDAÇÃO FINAL**

Os membros da CONITEC presentes na 76ª reunião ordinária, no dia 04 de abril de 2019, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação no SUS do nusinersena para AME 5q tipo I, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente de modo ininterrupto. O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, mediante Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (com estabelecimento de critérios de inclusão, exclusão e interrupção); avaliação da efetividade clínica; reavaliação pela CONITEC em 3 anos e negociação de preço com a empresa fabricante do medicamento. A CONITEC informa que caso sejam apresentadas evidências adicionais sobre eficácia, efetividade e segurança do nusinersena para tratamento dos tipos II e III de AME 5q, o tema poderá ser reavaliado.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 438/2019.



## 15. DECISÃO

### PORTARIA Nº 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado o nusinersena para atrofia muscular espinhal 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, para pacientes com diagnóstico genético confirmatório que não estejam em ventilação mecânica invasiva permanente.

§1º O atendimento dos pacientes deverá ser realizado em centros de referência, com a disponibilização de cuidados multidisciplinares, avaliação da efetividade clínica, conforme disciplinado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

§2º A CONITEC fará a reavaliação da incorporação em 3 anos, contados a partir da publicação desta Portaria.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO

## 16. REFERÊNCIAS

- ABIDIN RR. Parenting Stress Index. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources. 1995.
- ARAGON-GAWINSKA, K.; SEFERIAN, A.M; DARON, A. et al. Nusinersen in spinal muscular atrophy type 1 patients older than 7 months A cohort study. *Neurology*® 2018;00:1-7. doi:10.1212/WNL.0000000000006281
- ARNOLD WD, KASSAR D, KISSEL JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015;51:157–67. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24497>.
- BACH JR, VEGA J, MARJORS J, FRIEDMAN A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Neuromuscular Disease*. 2003, 82(2), 137–142.
- BAIONI MTC, AMBIEL CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr. (Rio J.)*, Porto Alegre , v. 86, n. 4, p. 261-270, Aug. 2010 .
- BIOGEN. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Dossiê de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Brasília, Janeiro de 2019.
- BISHOP KM, MONTES J, FINKEL RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the Hammersmith Infant Neurological Exam. 2. Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve*. 2017 (Epub ahead of print).
- BISHOP, KM 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.
- BLADEN, C. L. 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.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília – DF, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas : avaliação de desempenho de tecnologias em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. BRASIL. Ministério do Desenvolvimento, Planejamento e Gestão. Painel de preços. Acesso em: 20 de Abril de 2018a. Disponível em: <http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Acesso em: 09 de maio de 2018b. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

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

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

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

±

CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE RECOMMENDATION (CADTH). Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.) 4 de Março de 2019. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0576-Spinraza-Resubmission-Mar-1-19.pdf>. Acesso em 5 de março de 2019.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

GLANZMAN, AM *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.

GLANZMAN, AM *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.

GREGORETTI, Cesare *et al.* Survival of patients with spinal muscular atrophy type 1. *Pediatrics*, v. 131, n. 5, p. e1509-e1514, 2013.

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). 2019. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>

INTERFARMA. Doenças raras: a urgência do acesso à saúde. São Paulo: Ativaonline Editora e Serviços Gráficos, 2018.

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

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

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

LOPEZ-BASTIDA, J. *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.

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

MAZZONE, ES *et al.* Revised Upper Limb Module for spinal muscular atrophy: development of a new module. *Muscle and Nerve*, v. 55, n. 6, p. 869-874, 2017.

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

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

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

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

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

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

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

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

NATIONAL INSTITUTE FOR CARE AND EXCELLENCE (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. 2019. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>. Acesso em 18 de fevereiro de 2019.

O'HAGEN, JM *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.

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

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

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

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

PANE, N. PALERMO, C. MESSINA, S. *et al.* Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord*. 2018 Jul;28(7):582-585. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.

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

PERA, MC *et al.* Content validity and clinical meaningfulness of the HFMSE in spinal muscular atrophy. *BMC Neurology*, v. 17, n. 1, p. 39, 2019.

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

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC). Positive recommendations –

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. Public Summary Document: NUSINERSEN. Solution for injection 12 mg in 5 mL, Spinraza<sup>®</sup>, Biogen Australia Pty Ltd. Julho, 2010. Austrália. Disponível em: <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/nusinersen-psd-march-2018.docx>. Acesso em 18 de fevereiro de 2019.

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

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

PRIOR, TW et al. Newborn and carrier screening for spinal muscular atrophy. p. 1608-1616, 2010.

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

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

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

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

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

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

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC). Medicines advice: nusinersen 12 mg solution for injection (Spinraza<sup>®</sup>). Abril, 2018. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3415/nusinersen-spinraza-final-april-2018-for-website.pdf>. Acesso em 18 de fevereiro de 2019.

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

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

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

SWOBODA KJ, SCOTT CB, CRAWFORD TO *et al.* SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One.* 2010;5(8):e12140.

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

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

TULINIUS, M. *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.

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

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

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

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

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

WANG, CH *et al.* Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *Journal of Child Neurology*, v. 22, n. 8, p. 1027-1049. 2007.

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

WISHART, DS *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2017, Nov 8. doi: 10.1093/nar/gkx1037.

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



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

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


## ANEXO

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

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

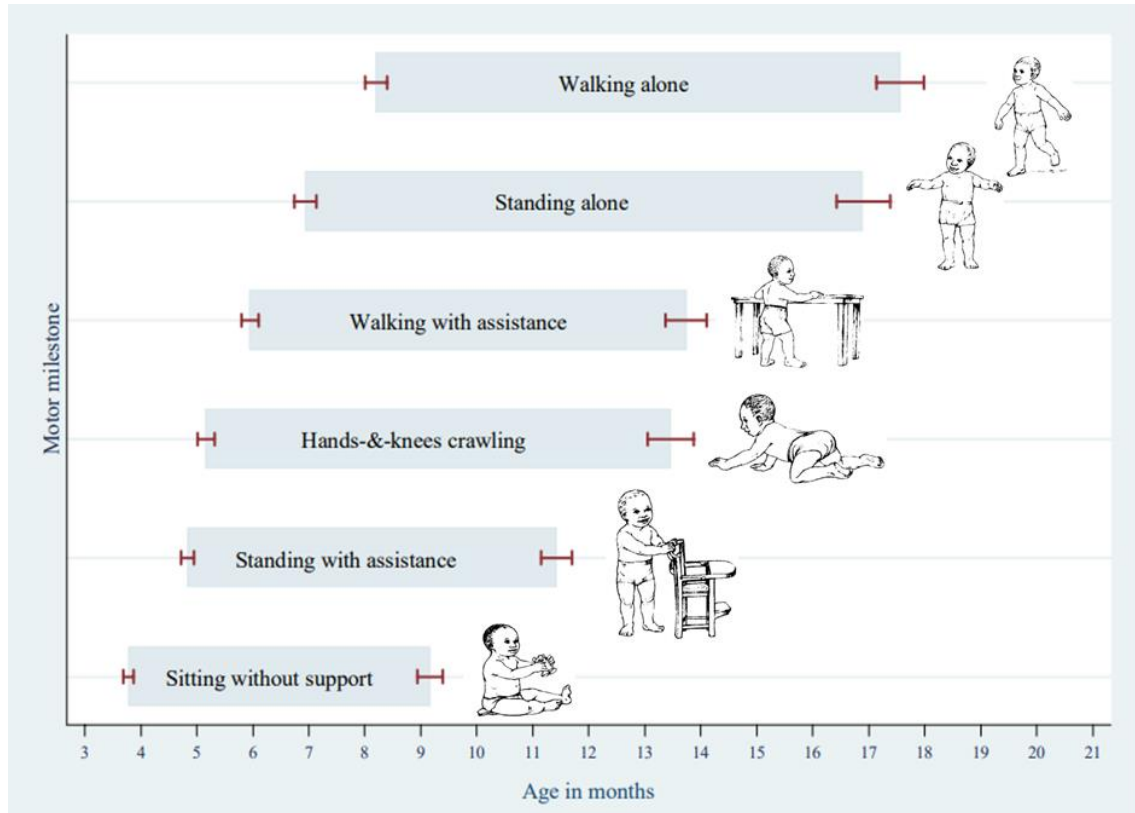
<p>RULM (<i>Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy</i>)</p>	<p>Usado para expandir a escala HFMSE, avalia a função motora dos membros superiores e é capaz de detectar a evolução da doença em crianças mais fracas. A escala varia de 0 a 37 e consiste em 20 itens que contemplam mãos, punhos, cotovelos e ombros.</p>
----------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Escala MOTOR MILESTONE HINE-2**

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

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

## Escala MOTOR MILESTONE



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

## Escala HFMSE



SITTING	ROLLING	TRANSITIONS/ CRAWLING	STANDING/ STEPPING	TRANSITIONS/ KNEELING	SQUAT/JUMP	STAIRS
ITEMS 1-4	ITEMS 5-9	ITEMS 10-17	ITEMS 18-20	ITEMS 21-27	ITEMS 28-29	ITEMS 30-33

HAMMERSMITH FUNCTIONAL MOTOR SCALE- EXPANDED (HFMSE) EXAM

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