

Brasília, DF | Setembro de 2023

Relatório de Recomendação

PROCOLOS & DIRETRIZES

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q tipos I e II

2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT

Marco Legal

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

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um

representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) - e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a elas relacionados. A decisão pode ser precedida de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Relatório preliminar

Apresentação

A proposta desta atualização do PCDT da Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos I e II é uma demanda proveniente da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 172, de 07 de dezembro de 2022, a qual incorporou o onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de pacientes com AME tipo I, que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Este Protocolo aborda as atrofas musculares espinhais, grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal e visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II e com diagnóstico genético confirmado.

Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes à 122ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de setembro de 2023, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

Relatório preliminar

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS I e II

1. INTRODUÇÃO

As atrofas musculares espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de atrofas musculares espinhais estão associadas a numerosas mutações genéticas e significativa variabilidade fenotípica. A atrofia muscular espinhal (AME) 5q é a forma mais comum nesse grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico. Além disso, a AME 5q é a causa mais frequente de morte infantil decorrente de uma condição monogênica, apresentando uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos, conforme verificado em estudos realizados fora do Brasil ^{1,2}. Já as AME não-5q são um grupo em expansão e heterogêneo de doenças do neurônio motor, com aspectos clínicos e genéticos complexos, que atingem outros genes que não o de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*) ³.

A AME 5q é causada por alterações no *locus* do gene de sobrevivência do neurônio motor, localizado na região 5q11.2-13.3 do cromossomo 5. O *locus* é constituído por dois genes parálogos (classe particular de homólogos resultantes da duplicação genômica): o gene *SMN1*, localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*), localizado na região centromérica. Os genes *SMN1* e *SMN2* são responsáveis pela síntese da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), fundamental para a manutenção dos neurônios motores. A ocorrência de deleções, duplicações e conversões acometendo esses genes constitui o principal mecanismo molecular associado à AME 5q ⁴⁻⁷.

Na AME 5q, ambas as cópias do éxon 7 do gene *SMN1* estão ausentes em cerca de 95% dos pacientes afetados. Nos 5% restantes, pode haver heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou, mais raramente, em casos de consanguinidade, mutação de ponto em homozigose. O gene parálogo *SMN2* revela uma constituição similar ao *SMN1*, contudo, as sequências genômicas de *SMN2* diferem principalmente em uma base nucleotídica - C (citosina) por T (timina) na posição 6 do éxon 7. Enquanto o *SMN1* expressa altos níveis de SMN de comprimento total e funcional, o *SMN2* produz baixos níveis de transcrição de SMN de comprimento total (aproximadamente 10% dos transcritos) e uma abundância de uma isoforma processada (*SMN Δ 7*) que não inclui o éxon 7 e codifica de forma instável a SMN, que é rapidamente degradada. É importante ressaltar que a perda completa de SMN é uma condição letal e que a AME é causada por baixos níveis de SMN - não sua ausência total e, por isso, não foram identificados pacientes com AME que sejam nulos tanto para a *SMN1* quanto para a *SMN2* ⁵⁻⁸.

A alteração bialélica do gene SMN é a situação em que a doença se

expressa, sendo que o número de cópias do gene *SMN2*, que pode variar de zero a oito, é o principal determinante da gravidade da doença ⁹. Contudo, essa relação não pode ser considerada determinante, pois os níveis de proteína SMN nos tecidos periféricos, como sangue e fibroblastos, variam e nem sempre se correlacionam com o número de cópias de *SMN2* e com os níveis de ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) ^{10,11}. Ademais, 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 5q ¹²⁻¹⁶.

No sistema nervoso central (SNC), os neurônios motores inferiores, localizados no corno anterior da medula espinhal, são os principais alvos da doença. A falta da proteína SMN resulta em degeneração e perda progressiva da função desses neurônios, deixando os neurônios sensoriais intactos. Essa degeneração resulta em fraqueza, hiporreflexia e atrofia simétrica progressiva com predomínio dos músculos voluntários proximais de membros inferiores, superiores, e, durante a progressão da doença, pode afetar os músculos axiais, da respiração e bulbares que, por sua vez, pode gerar falha respiratória e morte ^{5,17-19}.

A doença apresenta um padrão clínico similar ao miopático, com maior acometimento dos músculos proximais do que distais, dos membros inferiores do que os superiores, e estes últimos são mais afetados que os músculos da face e diafragma, ou seja, a fraqueza e atrofia musculares não apresentam uma distribuição homogênea ^{5,19,20}.

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Primária um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

Este Protocolo visa a estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos da AME 5q tipo 1B/C e tipo 2 (ver classificação no item 3 – Diagnóstico), em caso de doentes com diagnóstico genético confirmado e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva (> 16horas/dia).

2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Diretrizes Clínicas. A descrição detalhada do processo de elaboração deste Protocolo e do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos encontra-se no Apêndice 2. Além disso, o histórico de atualizações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 3.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- G12.0 - Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman)

4. DIAGNÓSTICO

4.1. Classificação dos tipos de AME 5q

A classificação clínica da AME 5q é dada pela idade de início e máxima função motora adquirida, podendo ser classificada em quatro tipos ^{5,21}.

A AME 5q tipo I tem início precoce e é a mais grave e também a mais comum, representando 58% dos casos ²². Os pacientes apresentam hipotonia, controle insuficiente da cabeça, redução de reflexos ou arreflexia antes dos 6 meses de idade, hipotonia profunda e geralmente nunca são capazes de se sentar sem auxílio. A fraqueza dos músculos intercostais é evidenciada pela observação de um padrão de respiração paradoxal do tipo abdominal, com a relativa preservação do diafragma, geralmente evoluindo para uma insuficiência respiratória antes dos 2 anos de vida. Fraqueza na deglutição e fasciculações de língua estão frequentemente presentes, e, à medida que a língua e os músculos faríngeos se enfraquecem, esses pacientes correm risco de aspiração. Apesar de todos estes sintomas, a cognição é normal ²¹. A AME 5q tipo I pode ser dividida em Ia, Ib e Ic. Indivíduos com AME 5q tipo Ia, também denominada AME 5q tipo 0, apresentam apenas uma cópia do gene *SNM2* e nenhum marco de desenvolvimento. A doença tem início pré-natal, com sintomas de hipotonia e insuficiência respiratória imediatamente após o nascimento; o exame físico revela arreflexia, diplegia facial, defeitos do septo interatrial e contraturas articulares, e a doença evolui para o óbito neonatal precoce ^{21,23}. Pacientes com AME tipo Ib geralmente apresentam duas cópias do gene *SNM2*, com início dos sintomas antes dos 3 meses de idade, com controle cefálico pobre ou ausente, problemas respiratórios e alimentares, geralmente com evolução letal no segundo ou terceiro ano de vida. Pacientes com AME tipo Ic apresentam usualmente três cópias do gene *SNM2*, com aparecimento dos sintomas depois dos 3 meses, podendo apresentar controle cefálico e problemas respiratórios e alimentares que atingem um *plateau* nos primeiros 2 anos ^{21,24,25}.

Já a AME 5q tipo II é caracterizada pela manifestação dos sintomas entre 6 e 18 meses de idade e estima-se que representa 27% dos casos de AME 5q ². A capacidade de sentar é geralmente alcançada por volta dos nove meses, embora esse marco possa ser atrasado. Os pacientes, em geral, não ficam de pé ou andam independentemente, mas alguns conseguem ficar de pé com a ajuda de órteses ou de uma estrutura ortostática. O exame físico demonstra fraqueza proximal predominante, que é mais grave nos membros inferiores, e os reflexos geralmente estão ausentes ⁹. Além disso, a deglutição prejudicada e a insuficiência ventilatória são frequentes na AME 5q tipo II, principalmente em pacientes na extremidade grave do espectro do tipo II¹⁹. A escoliose ocorre universalmente neste grupo e é um fator contribuinte significativo para distúrbios de ventilação restritivos. Embora a expectativa de vida seja reduzida em pacientes com AME 5q tipo II, em grande parte devido às complicações respiratórias, a maioria desses indivíduos chega à idade adulta, devido à melhora da história natural relacionada a cuidados de suporte ^{9,19}.

Os tipos III e IV da AME 5q afetam cerca de 13% e menos de 5% dos portadores da mutação, respectivamente. De forma geral, os pacientes apresentam mais de três cópias de *SMN2*, com início dos sintomas após os 18 meses de vida. Nesses subtipos, a maioria dos pacientes alcança a vida adulta, com expectativa de vida variável entre os tipos. O alcance de marcos motores é bem distinto entre as classificações, sendo que o tipo III apresenta pior função motora e o tipo IV o melhor desenvolvimento motor. Outros sistemas orgânicos são, geralmente, preservados^{16,11,21}. As características dos subtipos da AME 5q estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Síntese das características gerais dos subtipos de AME 5q

Subtipo de AME 5q	Proporção	Número de cópias de <i>SMN2</i>	Idade de início dos sintomas	Expectativa de vida (mediana de sobrevida)	Marco motor mais alto alcançado
AME tipo I	60%	2 – 3 cópias	0-6 meses	< 2 anos	Senta com apoio
AME tipo II	27%	3 cópias	7-18 meses	> 2 anos a 35 anos	Senta independentemente
AME tipo III	13%	3 – 4 cópias	> 18 meses	Normal	Fica de pé e anda sem apoio
AME tipo IV	-	4 ou mais cópias	Adultos	Normal	Caminha durante a idade adulta

*Nota: Esclarecimento sobre número de cópias do gene *SMN2* e definição população elegível para tratamento com Nusinersena, Risdiplam e Onasemnogeno abeparvoveque. Fonte: Eficácia e efetividade do nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II, CCATES 2023. (Nota técnica no prelo)²⁶*

4.2. Diagnóstico clínico e genético

Suspeita clínica e condutas diagnósticas

Em pacientes com AME 5q tipo I sintomáticos, a suspeita clínica inclui crianças com início de sintomas até seis meses de idade, com hipotonia e fraqueza muscular¹⁹. A fraqueza é progressiva, geralmente simétrica e mais proximal que distal, com predomínio nos membros inferiores, sensibilidade preservada e reflexos tendinosos ausentes ou diminuídos, com fasciculações presentes (preservação da mímica facial e interação com o examinador, isto é, acompanhamento com olhar e sorrir). Clinicamente, nota-se também fraqueza dos músculos intercostais, tórax em forma de sino e padrão respiratório paradoxal. A gravidade da fraqueza geralmente se correlaciona com a idade de início das manifestações clínicas e, portanto, quanto mais precoce o início dos sinais e sintomas, mais rápido deve ser o diagnóstico²⁷.

Nos pacientes com AME 5q tipo I pré-sintomáticos, a suspeita clínica é ocasionada por histórico familiar, entre pais que já tiveram filhos diagnosticados com AME, preconiza-se a realização de teste genético para corroborar o diagnóstico logo após o nascimento do segundo filho.

Já em pacientes com AME 5q tipo II, o início dos sintomas ocorre até os 18 meses de vida e é marcado pelo atraso no desenvolvimento motor das crianças portadoras. De forma geral, além do atraso motor, pode-se observar ganho de peso insuficiente, em decorrência da dificuldade de engolir; fraqueza dos músculos intercostais, respiração diafragmática, dificuldade para tossir (tosse fraca), presença de tremores finos nas mãos, contraturas nas extremidades inferiores e desenvolvimento de escoliose²⁷.

Como a AME 5q é uma doença genética, causada pela ausência homozigótica do éxon 7 e, eventualmente, do éxon 8 do gene SMN1, seu diagnóstico é baseado em testes genéticos moleculares^{22,27,28}. De forma geral, não há necessidade de realização de biópsia muscular, eletromiografia ou mensuração dos níveis séricos de creatinoquinase (CK). O padrão-ouro do teste genético para AME é uma análise quantitativa de SMN1 e SMN2, usando MLPA (do inglês, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) ou qPCR (do inglês, *quantitative polymerase chain reaction*). A ausência das duas cópias completas de SMN1 (homozigose), comprovada por qPCR ou MLPA confirmará o diagnóstico da AME 5q. Os pacientes com heterozigose composta (deleção em um alelo e mutação de ponto no outro alelo) ou mutação de ponto em homozigose (em casos de consanguinidade) deverão ser submetidos ao procedimento de identificação de mutação por sequenciamento por amplicon para confirmar o diagnóstico da AME 5q tipo I ou tipo I^{6,28,29}.

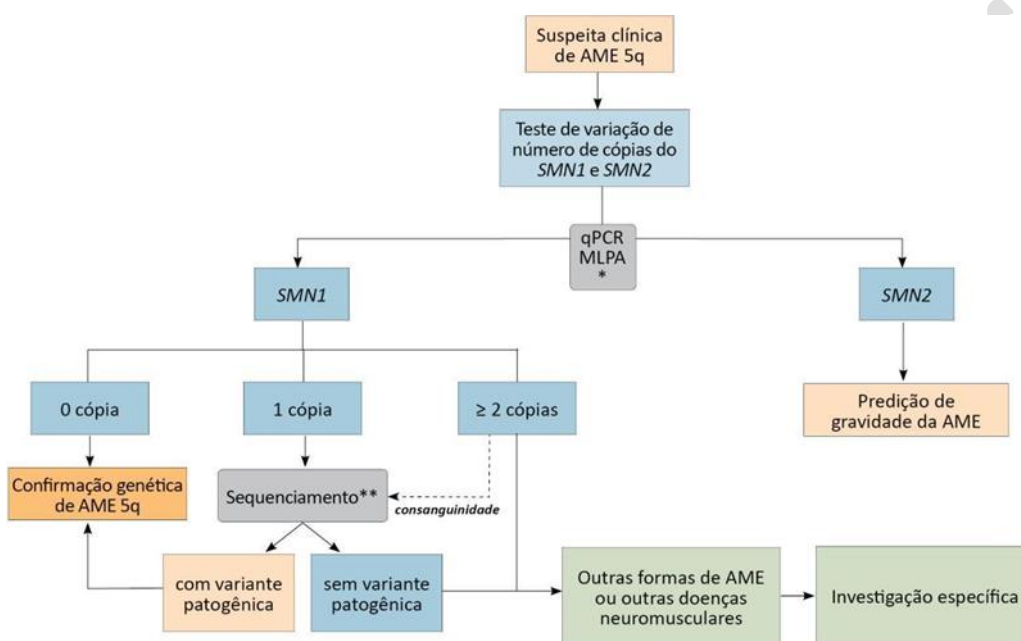
Para definir a classificação fenotípica da AME, alguns outros aspectos devem ser observados. A maioria dos pacientes com AME 5q tipo I apresenta duas cópias do gene SMN2, ao passo que pacientes com AME 5q tipo II apresentam, geralmente, três cópias do gene; e esse é um importante fator de classificação da AME 5q, porém, isoladamente, não define o fenótipo³⁰⁻³². Além das cópias de SMN2, a idade no início da doença, função motora e respiratória devem ser avaliadas²⁵ (Quadro 2). Os passos diagnósticos estão sintetizados na **Figura 1**.

Quadro 2 - Características da AME 5q tipos I e II

Tipo de AME 5q	Início da doença	Marco do desenvolvimento o atingido	Evolução	Número de cópias de SMN2
0 ou Ia	Pré-natal	Nenhum	Morte em semanas	1
Ib/c	< 6 meses	Controle cefálico pobre ou ausente	Hipotonia grave e precoce, problemas respiratórios e alimentares com declínio progressivo, expectativa de vida de até 24 meses.	2 a 3
II	Entre 7 e 18 meses	Sentar com ou sem apoio, permanecer sentado sem apoio	Fraqueza muscular, principalmente dos membros inferiores; fraqueza bulbar, causando tosse fraca e dificuldade de deglutição; contraturas, tremores e	3

Tipo de AME 5q	Início da doença	Marco do desenvolvimento atingido	Evolução	Número de cópias de SMN2
			fraqueza dos músculos intercostais.	

Nota: a Lei Federal 14.154 de 2021 incluiu no denominado “teste do pezinho” o diagnóstico da AME em recém nascidos.



*MLPA, multiplex ligation-dependent probe amplification; qPCR, PCR quantitativo; **Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

Figura 1 - Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q.

Fonte: Adaptado de: Mercuri *et al*²⁷.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipos 1 e 2.

Para uso do onasemnogeno abeparvoveque:

Serão incluídos os pacientes de ambos os sexos com até seis meses de idade, diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo Ia, Ib ou Ic com até três cópias de SMN2 e que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia.

Para uso de nusinersena ou risdiplam:

Serão incluídos os pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME 5q tipo Ib, Ic ou II, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação clínica:

Para pacientes com AME 5q do tipo I:

- Pré-sintomáticos: diagnóstico genético confirmado e presença de até três cópias de SMN2²⁶;
- Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida²⁶.

Para pacientes com AME 5q do tipo II:

- Pré-sintomáticos: diagnóstico genético confirmado e presença de até três cópias de SMN2²⁶;
- Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2²⁶; **e**
 - até 12 anos de idade no início do tratamento **ou**
 - mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores.

Adicionalmente, para utilização do onasemnogeno abeparvoveque, nusinersena ou risdiplam, independentemente da manifestação de sintomas, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia, e estar com o calendário de vacinação em dia.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para o tratamento com nusinersena, devem ser observados os seguintes critérios de exclusão:

- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo Ia (ou 0); ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento;
- sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos III ou IV; ou seja,

surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade;

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas;
- necessidade de ventilação mecânica invasiva, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias⁸;
- presença de contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem; ou
- história de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado.

Para o tratamento com risdiplam, devem ser observados os seguintes critérios de exclusão:

- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo Ia (ou 0); ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento;
- sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos III ou IV; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas;
- necessidade de ventilação mecânica invasiva acima de 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias⁸; ou
- idade inferior a 16 dias de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população³³.

Para o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque, devem ser observados os seguintes critérios de exclusão:

- Uso anterior de nusinersena ou risdiplam;
- Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos II, III ou IV;
- hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas;
- necessidade de ventilação mecânica invasiva acima de 16 horas por dia³⁴;
- idade superior a 6 meses de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população³⁴;
- título de anticorpos contra o vírus adeno-associado sorotipo 9 (AAV9) igual ou maior que 1:50, uma vez que não foi estabelecido se há risco de resposta

imunológica para pacientes com anticorpo AAVg pré-existentes em concentrações superiores e, portanto, a segurança e a eficácia do medicamento não está estabelecida para estas condições ³⁵.

- sinais de aspiração/incapacidade de tolerar líquidos não espessados com base em um teste formal de deglutição³⁴.
- alergia ou hipersensibilidade conhecida à prednisolona ou a outros glicocorticóides ou seus excipientes³⁴.
- uso anterior de nusinersena ou risdiplam.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os cuidados de suporte e tratamentos médicos especializados são fundamentais, levando ao aumento da expectativa e da qualidade de vida dos pacientes com AME 5q. Estudos da história natural da doença comprovam que houve aumento significativo da expectativa e qualidade de vida de indivíduos com AME 5q a partir da disponibilidade de cuidados de suporte e terapêuticos ^{32,36}.

A AME é uma doença complexa que envolve diferentes aspectos do cuidado e profissionais da saúde. Uma conduta multidisciplinar é o elemento-chave na atenção aos pacientes com atrofia muscular espinhal, incluindo nutricionistas, enfermeiros, fonoaudiólogos e fisioterapeutas, além dos cuidados médicos.

7.1. Tratamento não medicamentoso

O tratamento não medicamentoso desses pacientes abrange, essencialmente, os cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos.

Suporte Nutricional

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 à morbimortalidade desses pacientes, por estar associado à aspiração silenciosa e, conseqüentemente, pneumonia. Além disso, devido à motilidade gastrointestinal deficiente, podem apresentar constipações graves ¹⁷.

Os pacientes com AME 5q tipo I podem apresentar fraqueza muscular mastigatória, dificuldades de abrir a boca, pouco controle da cabeça, disfagia e problemas respiratórios que podem culminar na ingestão calórica reduzida e aspiração de alimentos. O controle nutricional e digestivo é destinado principalmente para resolver problemas relacionados à deglutição, disfunção gastrointestinal e suplementação alimentar ou controle de peso. É necessário monitorar sinais e sintomas, como refluxo gastroesofágico, constipação, retardo do esvaziamento

gástrico e vômitos. Recomenda-se que o monitoramento nutricional envolva não apenas o controle de peso, mas também a ingestão de líquidos, macronutrientes e micronutrientes, especialmente a ingestão de cálcio e vitamina D para fortalecimento ósseo^{5,25}.

Cuidados Respiratórios

Recomenda-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME 5q podem apresentar um diafragma relativamente forte e músculos intercostais fracos que, somado à dificuldade de tossir e eliminar o muco, pode resultar em hipoventilação (agravada durante o sono), atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes^{32,37,38}.

A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes, especialmente nos casos de AME 5q tipo I. Além disso, recomenda-se o uso de medidas para a remoção de muco e secreções aéreas. Em certos casos, indica-se o uso de ventilação mecânica não invasiva (VNI) com pressão positiva ou mesmo a ventilação mecânica invasiva.

A VNI é recomendada para todas as crianças com AME com sintomas respiratórios, com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada, e para as crianças que não se assentam mesmo antes do surgimento de sinais de insuficiência respiratória, visando a prevenir e minimizar a distorção da parede torácica, melhorar o funcionamento e desenvolvimento pulmonar e atenuar a dispnéia. No entanto, o uso de VNI apresenta algumas limitações, como encontrar uma interface adequada e com bom ajuste para crianças e as complicações do uso da interface por longos períodos de tempo, como por mais de 16 horas por dia, o que pode ocasionar irritações e lesões de pele, hipoplasia da face média, distensão gástrica e vômitos^{32,37,38}.

A ventilação invasiva, normalmente com uso de cânula de traqueostomia, é uma opção para os pacientes em que a VNI não é efetiva. Essa decisão deve ser tomada considerando-se o estado clínico, prognóstico e qualidade de vida do paciente, baseada em uma discussão com a família. Em casos de asma, podem ser empregados broncodilatadores inalatórios³⁷.

A critério médico, os cuidados respiratórios e o suporte ventilatório podem ser demandados no SUS via diferentes modalidades da atenção domiciliar ou hospitalar. O suporte ventilatório foi regulamentado pela Portaria SCTIE/MS nº 68, de 23 de novembro de 2018 que incorporou no SUS a ventilação mecânica invasiva domiciliar para insuficiência respiratória crônica.

Cuidados Ortopédicos, Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional

A AME 5q é primariamente uma doença do neurônio motor, mas a expressão deficiente da proteína SMN pode acontecer em todas as células durante o desenvolvimento fetal e pós-natal. Embora o acometimento de outros tecidos possa ter implicações nas condutas terapêuticas, em apenas uma parte dos pacientes com AME 5q verifica-se acometimento de outros órgãos³⁷. Mesmo assim, os doentes também devem ser avaliados e tratados, conforme os outros locais de manifestação da doença.

As condutas ortopédicas são destinadas à manutenção do movimento,

prevenção e tratamento de fraturas, contraturas e deformidades pélvicas, torácicas, da coluna vertebral e dos membros inferiores. A escoliose é muito prevalente em pacientes com AME, assim como cifose torácica e deformidades do tórax. Para aqueles que não se sentam, as condutas dependem da sua estabilidade respiratória, digestiva e nutricional.

A Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência conta com profissionais e equipamentos importantes para o indivíduo diagnosticado com AME. A fisioterapia, a terapia ocupacional e fonoaudiologia são serviços recomendados para mitigar a progressão da AME, bem como as consequências ortopédicas como as contraturas e melhoria na amplitude dos movimentos^{5,39}. Os procedimentos referentes a estes cuidados estão elencados na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

7.2. Tratamento medicamentoso

Até o momento da elaboração deste Protocolo, os medicamentos específicos aprovados no Brasil para o tratamento de AME 5q são nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque. Os estudos recuperados 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.

O nusinersena, o risdiplam e o onasemnogeno abeparvoveque são as alternativas medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde e **a utilização simultânea desses medicamentos não está preconizada neste Protocolo** devido à falta de evidências que demonstrem benefícios clínicos e segurança para os pacientes com essa associação⁴⁰⁻⁵⁰.

O Quadro 3 descreve os tratamentos medicamentosos preconizados por este Protocolo, conforme idade do paciente e tipo da AME 5q.

Este Protocolo não preconiza o uso de nusinersena ou risdiplam por pacientes que iniciaram o tratamento com onasemnogeno abeparvoveque. Também não é preconizado o uso de onasemnogeno abeparvoveque por pacientes que já tenham iniciado o tratamento com nusinersena ou risdiplam.

Há relatos de uso de nusinersena em pacientes com AME tipo 1 após o uso de onasemnogeno abeparvoveque como tentativa de maximizar os benefícios alcançados no ganho motor. Isso não está relacionado a uma perda na função motora ou a uma regressão percebida nas escalas motoras^{42,48}. No entanto, devido à falta de evidências disponíveis, ainda não é possível avaliar os benefícios dessa estratégia, o que a torna não recomendada por este Protocolo.

Quadro 3 - Tratamentos medicamentosos disponíveis conforme idade do paciente e tipo da AME 5q.

Idade do paciente	Tipo da AME 5q			
	Ia	Ib	Ic	II
Até 6 meses	onasemnogeno abeparvoveque	onasemnogeno abeparvoveque OU nusinersena OU Risdiplam ^a	onasemnogeno abeparvoveque OU Nusinersena OU risdiplam ^a	Nusinersena OU risdiplam ^a
Acima de 6 meses	-	nusinersena OU risdiplam	nusinersena OU risdiplam	nusinersena OU risdiplam

Nota: Devem ser observados os demais critérios de inclusão para uso dos medicamentos.

a. O uso de risdiplam é indicado para pacientes a partir de 16 dias de vida.

O tratamento medicamentoso preconizado neste Protocolo será feito de acordo com as definições a seguir

Mudança do tratamento de nusinersena para risdiplam

- **Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com nusinersena**, o médico assistente poderá prescrever risdiplam, após preenchimento de relatório médico descrevendo os motivos para suspensão e troca de tratamento, dentre os seguintes problemas:
 - **ocorrência de reações adversas graves^a ao nusinersena** que demandem a suspensão do tratamento;
 - **evolução para contraturas graves ou de escoliose grave** que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem;
 - **surgimento de doença cerebral ou da medula espinhal** que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
 - **necessidade de uso de derivação implantada** para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado;
 - **Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão** nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP INTEND - *Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*; ou HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente, o resultado após duas avaliações

^a As reações adversas graves incluem infecções graves, coagulação sanguínea, função renal, sintomas de hipertensão intracraniana, cefaléia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila, dor e febre, lesão do parênquima nervoso, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões. Outras reações não previstas impedem a administração continuada do medicamento.

consecutivas. Uma perda maior que 2 pontos será considerada regressão na escala de mobilidade.

Mudança do tratamento de risdiplam para nusinersena

- **Nos casos de pacientes que iniciaram com risdiplam**, o médico assistente poderá prescrever nusinersena, após apresentar relatório médico descrevendo os motivos para a suspensão e troca de medicamento, dentre os listados abaixo:
 - **Ocorrência de eventos adversos** que demandem a suspensão do tratamento;
 - **Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão** nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP INTEND - *Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders*; ou HFMSE - *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded*) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente, o resultado após duas avaliações consecutivas. Uma perda maior que 2 pontos será considerada regressão na escala de mobilidade.

Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o questionário de avaliação clínica descrito previsto no Apêndice 1 (QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 5Q TIPOS I E II).

Risdiplam

O risdiplam é um modificador do splicing (maturação) do pré-mRNA de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2) desenvolvido para tratar a AME. Ele interfere no splicing de SMN2 para deslocar o equilíbrio da exclusão do éxon 7 para a inclusão desse éxon no mRNA transcrito, promovendo um aumento na produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, o risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis funcionais da proteína SMN. O risdiplam se distribui de modo uniforme em todas as partes do corpo, incluindo o SNC, atravessando a barreira hematoencefálica e levando, assim, ao aumento da proteína SMN no SNC e em todo o corpo. As concentrações de risdiplam no plasma e da proteína SMN no sangue refletem sua distribuição e seus efeitos farmacodinâmicos em tecidos, como o cerebral e o muscular³³.

O peso corporal e a idade foram identificados como covariáveis na análise de farmacocinética populacional. Desse modo, a dose é ajustada com base na idade (abaixo e acima de 2 anos) e peso corporal (até 20 kg) para obter uma exposição semelhante entre as faixas de idade e peso corporal. Não há dados disponíveis em pacientes com menos de 16 dias de idade³³.

O risdiplam é metabolizado principalmente por flavina monooxigenase 1 e 3 (FMO1 e FMO3) e também pelas CYPs 1A1, 2J2, 3A4 e 3A7. A administração concomitante de 200 mg de itraconazol duas vezes ao dia, um forte inibidor de CYP3A, com uma dose oral única de 6 mg de risdiplam não mostrou efeito clinicamente relevante na farmacocinética de risdiplam (aumento de 11% na ASC, redução de 9% na C_{máx})³³.

Ainda, risdiplam não é um substrato da proteína humana tipo 1 de resistência a múltiplos medicamentos (MDR1). Aproximadamente 53% da dose (14% de risdiplam inalterado) foram excretados nas fezes e 28% na urina (8% de risdiplam inalterado). O fármaco não metabolizado foi o principal componente encontrado no plasma, totalizando 83% do material relacionado ao fármaco na circulação, enquanto o metabólito farmacologicamente inativo M1 foi identificado como o principal metabólito circulante³³.

Nusinersena

O nusinersena é um oligonucleotídeo anti-sentido que permite a inclusão do éxon 7 durante o processamento do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) de *SMN2*, transcrito a partir do ácido desoxirribonucleico (DNA) do gene *SMN2*. O oligonucleotídeo nusinersena atua ligando-se, de maneira anti-sentido ao RNAm de *SMN2*, em um sítio de silenciamento e remoção de intrônico presente no intron 7. Portanto, por ligação perfeita à região intrônica 7, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônico processem e removam o éxon 7 do RNAm de *SMN2*. A retenção do éxon 7 no RNAm de *SMN2* permite a leitura e tradução correta dessa molécula, levando à produção da proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína *SMN*⁵¹.

Dados obtidos de autópsias de pacientes (n = 3) com AME mostraram que o nusinersena administrado por via intratecal é amplamente distribuído ao longo do SNC, atingindo concentrações terapêuticas nos tecidos-alvo (medula espinhal). A farmacocinética das doses administradas por via intratecal (IT) foi determinada em pacientes pediátricos diagnosticados com AME⁵². A concentração média no líquido cefalorraquidiano (LCR) do nusinersena foi verificada aproximadamente 1,4 a 3 vezes, após múltiplas doses de indução e manutenção, atingindo o estado estacionário em aproximadamente 24 meses. Nenhum acúmulo adicional nos tecidos do SNC ou no LCR é esperado com doses adicionais após atingir o estado estacionário. Após administração IT, as concentrações plasmáticas do nusinersena foram relativamente baixas quando comparadas com a concentração observada no LCR⁵¹.

O nusinersena é metabolizado lentamente pela via da hidrólise mediada por exonucleases e não é um substrato, inibidor ou indutor do complexo enzimático citocromo P450 (CYP450). A meia-vida de eliminação terminal no LCR foi estimada entre 135 e 177 dias. A provável via de eliminação é por excreção urinária do nusinersena e seus respectivos metabólitos⁵¹.

Onasemnogeno abeparvoveque

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica baseada em um vetor do AAVg que contém uma codificação transgênica correta da proteína humana *SMN*. A terapia utiliza o capsídeo do sorotipo 9 de um vírus adeno-associado (AAVg) para fornecer uma cópia totalmente funcional do *SMN*, o gene que tem como função codificar a proteína *SMN* humana.

O vetor AAVg demonstrou capacidade em atravessar a barreira hematoencefálica^{27,53}. Dados obtidos por meio de autópsia de dois pacientes com AME tipo 1 que participaram do ensaio clínico de fase III demonstraram ampla biodistribuição de genomas do vetor onasemnogeno abeparvoveque, bem como a transcrição de RNAm e proteína *SMN* após administração intravenosa⁵⁴.

O DNA do vetor foi detectado na saliva, urina e nas fezes, em baixas concentrações no 1º dia após a infusão do onasemnogeno abeparvoveque e diminuiu até níveis indetectáveis em 3 semanas^{35,54}. A concentração do DNA do vetor foi considerada muito baixa no 1º dia após a infusão e diminuiu até níveis indetectáveis em 1 a 2 semanas. A concentração do DNA do vetor nas fezes foi superior ao encontrado na saliva e urina durante a primeira e segunda semana após infusão do medicamento. Observou-se redução a níveis indetectáveis em 1 a 2 meses após a infusão⁵⁴.

7.2.1. Fármacos

- Risdiplam: pó para solução oral de 0,75 mg/mL.
- Nusinersena: solução injetável de 2,4 mg/mL.
- Onasemnogeno abeparvoveque: $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL^b

7.2.2. Esquema de administração

Risdiplam

O risdiplam pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde antes de ser dispensado⁵⁵. A constituição do medicamento é um requisito para sua dispensação. A farmácia encarregada de realizar a constituição da solução oral deve atender aos padrões de boas práticas recomendados pelas normas da ANVISA. Os procedimentos operacionais para constituição da solução oral, data de validade e outras instruções relevantes a serem repassadas às famílias e pacientes para administração da solução reconstituída de risdiplam encontram-se na bula fornecida pelo fabricante.

O medicamento é administrado por via oral uma vez ao dia, utilizando a seringa oral fornecida, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. A dose diária recomendada de risdiplam para pacientes com AME é determinada pela idade e peso corporal (Quadro 4)⁵⁵.

Quadro 4 - Esquema de dose de risdiplam conforme idade e peso corporal do paciente.

Idade e peso corporal	Dose diária recomendada
16 dias a < 2 meses de idade	0,15 mg/kg
2 meses a < 2 anos de idade	0,20 mg/kg
≥ 2 anos de idade (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg)	5 mg

^b gv/mL = corresponde a quantidade de genomas virais por mL.

Mudanças na dose devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional de saúde. Especial atenção deve ser dada aos pacientes sujeitos a ganho ou perda de peso, em função da sua condição clínica ou faixa etária. **Recomenda-se o ajuste de dose, pelo menos uma vez ao mês, até o paciente atingir 20 kg, em função da curva de ganho de peso na infância** (lactente: 29 dias a 2 anos de idade ; pré-escolar: 2 a 6 anos de idade e escolar). Doses maiores que 5 mg não foram estudadas e não são recomendadas. Não há dados disponíveis em bebês com menos de 16 dias de idade⁵⁵.

Nusinersena

O medicamento deve ser administrado por profissional médico habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar. Técnicas assépticas devem ser utilizadas durante a preparação e administração do nusinersena⁵². Recomenda-se que seja aspirado o mesmo volume de LCR, antes da administração do nusinersena⁵².

- Fase inicial: Nas três primeiras doses devem ser administrados 12 mg de nusinersena, por via intratecal, a cada 14 dias (dias 0, 14 e 28). A quarta dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento.
- Fase de manutenção: 12 mg de nusinersena administrado por via intratecal a cada quatro meses.

É importante ressaltar que este Protocolo não preconiza ajuste de dose de nusinersena, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de esquemas posológicos diferentes do preconizado em bula.

Onasemnogeno abeparvoveque

O medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde, em perfusão intravenosa de dose única. Uma resposta imunológica ao capsídeo do vetor AAVg ocorrerá após a administração da terapia gênica, portanto, **os pacientes não devem ser infundidos mais de uma vez com onasemnogeno abeparvoveque**.

Os procedimentos para preparação e manuseio do onasemnogeno abeparvoveque e outras informações importantes, como armazenamento e precauções, encontram-se na bula fornecida pelo fabricante.

A dose recomendada do onasemnogeno abeparvoveque é $1,1 \times 10^{14}$ genomas virais por kg (gv/kg) (Quadro 5).

Quadro 5 - Dose recomenda para administração do onasemnogeno abeparvoveque.

Faixa de peso do paciente (kg)	Dose (gv)	Volume da dose (mL)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5

Faixa de peso do paciente (kg)	Dose (gv)	Volume da dose (mL)
3,1 - 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 - 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 - 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 - 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 - 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 - 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 - 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 - 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 - 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 - 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 - 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 - 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 - 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 - 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 - 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 - 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 - 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 - 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 - 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 - 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 - 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 - 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77
14,1 - 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 - 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 - 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 - 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88
16,1 - 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8

Faixa de peso do paciente (kg)	Dose (gv)	Volume da dose (mL)
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

NOTA: O volume da dose é calculado usando o limite superior da variação de peso corporal do paciente para pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade entre 2,6 kg e 21,0 kg ³⁵.

7.2.3. Precauções

Risdiplam

Devido aos efeitos reversíveis de risdiplam na fertilidade masculina com base nas observações de estudos em animais, os pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última dose. Os pacientes do sexo masculino que desejarem ter filhos devem interromper o tratamento com risdiplam por, no mínimo, 4 meses. O tratamento pode ser reiniciado após a concepção. As pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com risdiplam e por no mínimo 1 mês após a última dose⁵⁵.

Risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico e teratogênico em animais. Não há dados clínicos sobre o seu uso em mulheres grávidas. Portanto, o uso de risdiplam durante a gestação deve ser evitado, uma vez que está incluído na categoria de risco C para gravidez. **Além disso, não é recomendado o uso de risdiplam durante o período de lactação.** Apesar de não haver informações sobre a excreção do medicamento no leite materno humano, estudos em ratos demonstraram que o risdiplam é excretado no leite⁵⁵.

Por meio de um estudo clínico, verificou-se que, em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada, não houve impacto na farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg de risdiplam, não sendo necessário o ajuste de doses para esses pacientes⁵⁵.

O risdiplam não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática grave e com idade superior a 60 anos⁵⁵.

Instruções para constituição do risdiplam

O pó para solução de risdiplam deve ser manuseado cuidadosamente por um profissional de saúde e deve ser dispensado ao paciente após a constituição para solução oral. A inalação e o contato direto da pele ou membranas mucosas com o pó seco e a solução constituída devem ser evitados. O procedimento de constituição deve ser realizado com a utilização de luvas descartáveis, que também devem ser utilizadas na limpeza da superfície externa do frasco ou tampa e da superfície de trabalho após a constituição. Se houver contato, a área deve ser lavada completamente com água e sabão. Se este contato ocorrer com os olhos, eles devem ser lavados com água⁵⁵.

Caso o pó esteja com data de validade vencida, o mesmo não deve ser utilizado. A solução reconstituída não deve ser dispensada se a data de "descartar a solução constituída após dia/mês/ano" exceder a data de validade original do pó. O medicamento não deve ser utilizado se algum dos suprimentos estiver danificado ou faltando. É necessário o uso de água purificada ou água estéril para injeção para constituir o medicamento.

Seringas orais que não sejam as fornecidas nas embalagens não devem ser adicionadas. O pó (medicamento não constituído) deve ser mantido no cartucho e armazenado sob refrigeração entre 2 e 8 °C. A solução (medicamento constituído) também deve ser armazenada entre 2 a 8 °C e deve ser mantida no frasco original, sempre em posição vertical e com a tampa bem fechada. Manter no frasco âmbar original para proteger da luz. Após constituída, a solução possui prazo de validade de 64 dias. Orientações adicionais e instruções sobre a forma de constituição e forma de administração estão disponíveis na bula do medicamento⁵⁵.

Nusinersena

Ultrassonografia ou outros exames de imagem podem ser usados para orientar a colocação da agulha espinhal, particularmente em pacientes mais jovens ou naqueles que possam necessitar de punção cervical guiada por imagem ^{52,56}.

O uso de medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), deve ser evitado. Se indicada, recomenda-se a contagem de plaquetas, coagulograma completo e pesquisa de proteína na urina (preferencialmente usando-se amostra correspondente ao primeiro jato de urina da manhã) antes da administração de nusinersena. Em caso de persistência de proteinúria elevada, deve-se proceder a uma avaliação clínica e laboratorial mais completa.

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e com idade superior a 65 anos⁵².

Mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento devem evitar o uso de nusinersena, pois o medicamento se inclui na categoria de risco C para gravidez.

Onasemnogeno abeparvoveque

A fim de controlar uma possível elevação dos níveis de aminotransferases hepáticas, todos os pacientes devem receber corticoide sistêmico, administrado por via oral um dia antes e diariamente até 30 dias depois da administração do onasemnogeno abeparvoveque. Recomenda-se o uso de prednisolona 1 mg/kg/dia ou equivalente, caso outro corticoide seja utilizado³⁵. Após a infusão, recomenda-se o monitoramento da função hepática a partir dos níveis de ALT, AST e bilirrubina total por três meses. Caso o indivíduo apresente função hepática normal, a dose de corticoide deve ser reduzida gradualmente ao longo dos 28 dias seguintes à infusão. Os corticoides sistêmicos não devem ser interrompidos abruptamente. Em caso de anormalidade na função hepática, o uso de corticoide sistêmico deve ser prolongado até que os valores de ALT e AST reduzam abaixo de duas vezes o limite superior de normalidade. Em seguida, a dose de corticoide deve ser reduzida gradualmente ao longo dos 28 dias seguintes³⁵.

Avaliações clínicas gastroenterológica pediátricas ou hepatológicas devem ser realizadas se o paciente não responder adequadamente a 1 mg/kg/dia de prednisolona oral ou equivalente. Corticoides intravenosos podem ser considerados como uma indicação clínica no caso de não tolerabilidade a corticoterapia oral³⁵. O onasemnogeno abeparvoveque deve ser considerado com cautela em pacientes com insuficiência hepática³⁵.

O onasemnogeno abeparvoveque deve ser administrado em infusão intravenosa por meio de um cateter primário em uma veia periférica. A infusão do medicamento deve ocorrer por meio de uma bomba de seringa com infusão intravenosa lenta por 60 minutos. O medicamento não deve ser administrado na forma de injeção intravenosa rápida ou em bolus³⁵. Após a administração do medicamento, lavar o sistema de infusão com solução salina³⁵.

Uma resposta imunológica ao capsídeo do vetor do AAV9 ocorrerá após a administração do onasemnogeno abeparvoveque, portanto, os pacientes não devem ser infundidos novamente com onasemnogeno abeparvoveque³⁵. O tratamento com onasemnogeno abeparvoveque consiste em uma dose única³⁵.

Antes de iniciar o uso com onasemnogeno abeparvoveque, é necessário avaliar a presença de infecção viral ativa, incluindo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou sorologia positiva para hepatite B ou C, ou Zika vírus. Recomenda-se que o uso do medicamento seja adiado em pacientes com infecções ativas até que o quadro seja solucionado e o paciente esteja clinicamente estável³⁵.

Diante dos eventos adversos relacionados ao uso do onasemnogeno abeparvoveque, recomenda-se o monitoramento de parâmetros laboratoriais antes e após administração do medicamento conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6 - Parâmetros laboratoriais que devem ser acompanhados após infusão do onasemnogeno abeparvoveque.

Exame	Pré-infusão	Pós-infusão	Frequência e duração
ALT, AST e bilirrubina total	X	X	Semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas no segundo e terceiro mês após a infusão.
Contagem de plaquetas	-	X	Semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas no segundo e

Exame	Pré-infusão	Pós-infusão	Frequência e duração
			terceiro mês após a infusão.
Troponina I	X	X	Semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas no segundo e terceiro mês após a infusão.
Teste de anticorpos AAVg	X	-	Uma única vez, antes da infusão
Creatina	X	-	Uma única vez, antes da infusão
Hemograma completo	X	-	Uma única vez, antes da infusão

Fonte: adaptado de Zolgensma, 2022³⁵.

7.2.4. Eventos adversos

Risdiplam

Os eventos adversos (EA) que ocorreram em uma frequência igual ou maior a 5% dos pacientes com AME foram diarreia e exantema cutâneo. Estes EA ocorreram sem um período identificável ou padrão clínico e foram resolvidos sem a necessidade de interrupção do tratamento⁵⁵. Já os EA oftalmológicos foram observados em 5,7% dos pacientes em uso de risdiplam, contudo, nenhum evento oftalmológico levou à interrupção do tratamento⁵⁵.

Nusinersena

Os EA mais comumente associados à administração intratecal de nusinersena foram dor de cabeça, vômitos e dor lombar. A maioria destes eventos foi relatada no período de 72 horas após o procedimento. Não foram observadas complicações graves relacionadas - como infecções graves - durante os estudos clínicos. Entretanto, na pós-comercialização, foram relatados EA, incluindo complicações como infecções graves⁵⁷.

Por sua vez, a administração inadvertida por vias subcutânea ou intravenosa pode levar à trombocitopenia e anormalidades da coagulação sanguínea e toxicidade renal.

Assim, deve-se dar especial atenção à coagulação sanguínea, à função renal e aos sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, parestesia ou mesmo paralisia), dor e febre devidas à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

Onasemnogeno abeparvoveque

A administração do onasemnogeno abeparvoveque pode resultar em elevação das aminotransferases. Pacientes com lesão hepática ou infecção viral hepática aguda pré-existente apresentam um risco maior de lesão hepática grave/insuficiência hepática aguda.

Em geral, as reações adversas com frequência maior que 5% após a administração do onasemnogeno abeparvoveque foram aumento dos níveis da aspartato aminotransferase, da alanina aminotransferase e das transaminases, vômitos, trombocitopenia, aumento dos níveis de troponina e da gama-glutamilttransferase e pirexia.

7.2.5. Tempo de tratamento e critérios de interrupção

Risdiplam

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais. As seguintes situações indicam a interrupção do uso de risdiplam:

- a) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva por 24 horas por dia, continuamente, por período igual ou superior a 90 dias;
- b) Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao risdiplam;
- c) Regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Uma perda maior que 2 pontos será considerada regressão na escala de mobilidade.
- d) Gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais.
- e) Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso.

Nusinersena

Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais.

As seguintes situações indicam a interrupção do uso de nusinersena:

- a) Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por

24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período igual ou superior a 90 dias;

- b) Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;
- c) Regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Uma perda maior que 2 pontos será considerada regressão na escala de mobilidade.
- d) Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;
- e) Presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de SNC;
- f) Gravidez ou lactação, o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento.
- g) Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso.

A insuficiência respiratória que demande suporte ventilatório contínuo por outras causas não é considerada critério de suspensão do medicamento da AME 5q tipos I e II.

Risdiplam e Nusinersena

No caso de falha terapêutica, caracterizada pela ausência dos benefícios clínicos esperados, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período igual ou superior a 90 dias, o tratamento deve ser interrompido e não está indicada a troca por outro medicamento. Neste caso, o paciente deve receber o tratamento não medicamentoso indicado. Ressalta-se que a presença de cifoesciose não deve ser considerada falha terapêutica.

Onasemnogeno abeparvoveque

Por tratar-se de um medicamento de dose única, os critérios de interrupção não se aplicam ao seu uso.

7.2.6. Benefícios esperados

O tratamento de doentes de AME 5q é multiprofissional e multidisciplinar e não deve se resumir à prescrição e administração de nusinersena, risdiplam ou onasemnogeno abeparvoveque.

Os seguintes benefícios devem ser esperados com o uso de nusinersena,

risdiplam ou onasemnogeno abeparvoveque.:

- independência de ventilação mecânica invasiva menor de 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipo I ou tipo II;
- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e
- melhora ou estabilização de função motora clinicamente relevante definida de acordo com o tipo de AME.

Risdiplam

- AME 5q tipo I: melhora definida como aumento global de 3 pontos ou mais, em pelo menos uma categoria da escala CHOP INTEND ou HFMSE, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação nas escalas CHOP INTEND ou HFMSE, em relação à linha de base, ou seja, antes do início do uso de risdiplam, e mantida durante todo o período de tratamento⁵⁸⁻⁶⁰;
- AME 5q tipo II: melhora definida como aumento global de 3 pontos ou mais na escala HFMSE e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento⁵⁸⁻⁶⁰.

Além dos benefícios expostos anteriormente, deve ser monitorada a ocorrência de efeitos adversos oftalmológicos e do aparelho respiratório, como pirexia, infecção do trato respiratório, tosse, pneumonia e desconforto respiratório⁵⁵.

Para avaliar os benefícios do tratamento para os pacientes, os resultados de efetividade e segurança do risdiplam devem ser medidos utilizando-se o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo I ou II (**Apêndice 1**), o qual deve ser anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames, além do exame físico (incluindo o neurológico), para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

Nusinersena

- AME 5q tipo I: melhora definida como aumento global de 3 pontos ou mais em pelo menos uma categoria da escala CHOP INTEND ou HFMSE, ou seja, um aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentar, engatinhar, ficar em pé ou andar, e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação nas escalas CHOP INTEND ou HFMSE, em relação à linha de base, ou seja, antes do início do uso de nusinersena, e mantida durante todo o

período de tratamento^{8,61};

- AME 5q tipo II: melhora definida como aumento global de 3 pontos ou mais na escala HFMSE e ter mais categorias com melhora do que piora; ou estabilização da função motora definida como manutenção da pontuação na escala HFMSE, em relação à linha de base, durante todo o período de tratamento^{8,61}.

Além destes benefícios, deve ser também monitorada a ocorrência de infecção das meninges (meningite) após o início do tratamento com nusinersena, pois trata-se de um evento adverso grave que necessita de intervenção imediata. Este evento pode estar potencialmente relacionado com o medicamento ou com o procedimento de sua administração.

Para avaliar os benefícios do tratamento para os pacientes, os resultados de efetividade e segurança do risdiplam devem ser medidos utilizando-se o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo I ou II (**Apêndice 1**), o qual deve ser anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames, além do exame físico (incluindo o neurológico), para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

Onasemnogeno abeparvoveque

Os benefícios esperados com o onasemnogeno abeparvoveque em pacientes com AME 5q tipo I são:

- **Três meses após infusão:** ganho de pelo menos 10 pontos na escala CHOP-INTEND quando comparado à linha de base (antes do início do tratamento)⁶²⁻⁶⁴.

- **Seis meses após infusão:** ganho de pelo menos 13 pontos na escala CHOP-INTEND quando comparado à linha de base (antes do início do tratamento)⁶²⁻⁶⁴.

- AME 5q tipo I: melhora definida como a manutenção da pontuação na escala CHOP INTEND acima de 40 pontos⁶⁵.

- Ausência de necessidade de ventilação permanente, definida como traqueostomia ou a necessidade de 16h ou mais de suporte ventilatório^{42,66}.

- Não regredir na função motora atingida (sustentar a cabeça, sentar, ficar de pé ou andar) após a infusão do onasemnogeno abeparvoveque ou a linha de base (antes do início do tratamento).

- Alcance da capacidade de sentar por pelo menos 30 segundos até 36 meses.⁶⁷

Além dos benefícios expostos anteriormente, deve ser monitorada a ocorrência de efeitos adversos, principalmente relacionados à hepatotoxicidade imunomediada, elevação de enzimas hepáticas, trombocitopenia e elevação da troponina I.

Para avaliar os benefícios do tratamento para os pacientes, os resultados de efetividade e segurança do onasemnogeno abeparvoveque devem ser medidos

utilizando-se o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo I ou II (**Apêndice 1**), o qual deve ser anexado à solicitação deste medicamento.

Ao médico assistente cabe definir outros exames, além do exame físico (incluindo o neurológico), para a avaliação do resultado terapêutico em diferentes períodos, de acordo com a evolução clínica do paciente.

8. MONITORAMENTO

O acompanhamento do uso dos medicamentos nusinersena, risdiplam ou onasemnogeno abeparveque por pacientes com AME 5q tipos I ou II deve ser realizado com o objetivo de avaliar o desempenho da tecnologia (resultado terapêutico) em termos de benefícios obtidos, em vida real, para os pacientes com medidas da efetividade clínica e segurança.

O fornecimento do nusinersena, risdiplam ou onasemnogeno abeparveque está vinculado à avaliação da sua efetividade e segurança. A avaliação de desempenho se dará pela mensuração da efetividade e segurança do tratamento periodicamente, por meio de medidas de função motora, cardiorrespiratória, gastrointestinal e nutricional, por meio de questionário clínico a ser anexado à solicitação deste medicamento, bem como avaliação do perfil de eventos adversos (Quadro 7).

Antes do início do uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, devem ter sido avaliados os dados sociodemográficos do paciente e seu histórico de saúde, bem como os resultados de exames laboratoriais.

Esses exames e o *Questionário - Avaliação Clínica de Pacientes Com AME 5q Tipos I E II* deverão ser apresentados para o fornecimento do medicamento, observando a sua periodicidade. As avaliações clínicas para o monitoramento do paciente deverão ser realizadas a cada três meses, conforme os Quadros 7 e 8.

Quadro 7 - Esquema de monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos I e II

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
Exame genético confirmatório qPCR ou MLPA ou NGS	X	
Situação vacinal <i>calendário vacinal vigente no SUS</i>	X	X
Função respiratória Saturação de Oxigênio	X	X
Condição nutricional		
Peso	X	X
Medidas antropométricas	X	X
Função motora* Escala CHOP INTEND*	X	X

Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
Escala HFMSE*		
Questionário Clínico e Desenvolvimento Motor	X	X

Legenda: *O médico assistente deve escolher a escala adequada a faixa de idade e condição motora do paciente. Os pacientes com AME tipo I em uso do onasemnogeno abeparvoveque devem iniciar pela escala CHOP INTEND.

As escalas para avaliação dos marcos de desenvolvimento motor deverão ser aplicadas de acordo os seguintes critérios ⁶⁸:

CHOP-INTEND:

Todos os pacientes menores de 2 anos de idade;
 Todos os pacientes maiores de 2 anos de idade e sem capacidade de sentar.

HFMSE:

Todos os pacientes maiores de 2 anos de idade e com capacidade de sentar;
 Se escore CHOP-INTEND entre 50 e 60: avaliar paciente com CHOP-INTEND e HFMSE;
 Se escore CHOP-INTEND maior que 60: avaliar paciente com HFMSE, como alternativa a CHOP-INTEND

Deve-se atentar aos fatores que podem influenciar no não ganho ou na perda de escores nas escalas, tais como dificuldades no acesso à reabilitação, órtese, ganho ou perda de peso do paciente, presença de contraturas ou deformidades, taxa de crescimento, qualidade do sono, uso de medicamentos e presença de infecções. Como tais fatores podem acarretar em perda momentânea dos escores da escala, deve-se reavaliar o paciente em três meses. Caso a perda do escore se mantenha, verifica-se a inefetividade do tratamento.

O médico assistente e a equipe multidisciplinar de profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente da AME devem estar capacitados a optar pela aplicação e o preenchimento da escala de pontuação para registrar a evolução da função motora que mais se adequa à situação clínica do paciente. Para o fornecimento do medicamento, o médico assistente deverá apresentar *Questionário - Avaliação Clínica de Pacientes Com AME 5q Tipos I E II*, onde descreverá a condição motora do paciente, a fim justificar a escolha da escala que melhor se adequa ao caso clínico. Também deverá ser apresentado o formulário utilizado com os resultados da aplicação da escala de função motora escolhida. A escala utilizada na avaliação inicial deverá ser mantida nos processos subsequentes de renovação da solicitação de dispensação do medicamento.

- A escala CHOP INTEND foi desenvolvida para ser usada em crianças de 3 meses a 4 anos, embora não se limite a essa faixa etária. Ela foi desenvolvida observando bebês com AME tipo I. Existem 16 itens e a escala avalia como as crianças podem executar certos movimentos. Cada item é pontuado de 0 a 4, com 0 indicando 'nenhuma resposta' e 4 indicando 'resposta completa'), ou seja, capaz de realizar a tarefa. A pontuação total

possível é 64.

- A escala HFMSE foi desenvolvida para observar o desenvolvimento de crianças que têm AME Tipo II e crianças e adultos que têm AME Tipo III. Isso significa que pode ser usada por períodos mais longos e para aqueles que se tornaram incapazes de andar. A HMFSE inclui 33 itens que se relacionam com a capacidade de sentar, rolar, rastejar, ficar em pé, andar, pular e até mesmo subir escadas. Cada item do teste é pontuado de 0 a 2 e o total é de 66.

Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores e há dúvidas quanto às disfunções pela deficiência da proteína SMN em outros sítios anatômicos, a exemplo do sistema cardiovascular, os pacientes tratados com nusinersena devem ser monitorados de forma integral, considerando-se os demais sistemas orgânicos, a coagulação sanguínea e a função renal.

Para os pacientes em uso de **onasemnogeno abeparvoveque**, o esquema de monitoramento clínico e parâmetros laboratoriais devem seguir os Quadros 6 (Parâmetros laboratoriais que devem ser acompanhados após infusão do onasemnogeno abeparvoveque) e 7 (Esquema de monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipo I e II) deste Protocolo

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras e aprovou as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com doenças raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) por meio da Portaria GM/MS nº 199, de 30 de janeiro de 2014 (consolidada no Anexo XXXVIII da Portaria de Consolidação GM/MS nº 2/2017⁶⁹ e na Seção XIV do Capítulo II do Título III da Portaria de Consolidação GM/MS nº 6/2017)⁷⁰, relativas à Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras.

A política tem abrangência transversal na Rede de Atenção à Saúde (RAS) e como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno redução de incapacidade e cuidados paliativos. A linha de cuidado da atenção aos usuários com demanda para a realização das ações na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde (RAS) e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS. A Atenção Básica é responsável pela coordenação do cuidado e por realizar a atenção contínua da população que está sob sua responsabilidade adstrita, além de ser a porta de entrada prioritária do usuário na RAS. Já a Atenção Especializada é

responsável pelo conjunto de pontos de atenção com diferentes densidades tecnológicas para a realização de ações e serviços de urgência, ambulatorial especializado e hospitalar, apoiando e complementando os serviços da atenção básica.

Os hospitais universitários, federais e estaduais, em torno de 50 em todo o Brasil, e as associações beneficentes e voluntárias são o locus da atenção à saúde dos pacientes com doenças raras

Porém, para reforçar o atendimento clínico e laboratorial, o Ministério da Saúde incentiva a criação de serviços da Atenção Especializada, assim classificados:

- Serviço de atenção especializada em doenças raras: presta serviço de saúde para uma ou mais doenças raras; e
- Serviço de referência em doenças raras: presta serviço de saúde para pacientes com doenças raras pertencentes a, no mínimo, dois eixos assistenciais (doenças raras de origem genética e de origem não genética).

No que diz respeito ao financiamento desses serviços, para além do ressarcimento pelos diversos atendimentos diagnósticos e terapêuticos clínicos e cirúrgicos e a assistência farmacêutica, o Ministério da Saúde instituiu incentivo financeiro de custeio mensal para os serviços de atenção especializada em doenças raras.

Assim, o atendimento de pacientes com doenças raras é feito prioritariamente na Atenção Primária, principal porta de entrada para o SUS, e se houver necessidade o paciente será encaminhado para atendimento especializado em unidade de média ou alta complexidade, e a linha de cuidados de pacientes com Doenças Raras é estruturada pela Atenção Básica e Atenção Especializada, em conformidade com a Rede de Atenção à Saúde e seguindo as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde.

Considerando que cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, o aconselhamento genético (AG) é fundamental na atenção às famílias e pacientes com essas doenças. O aconselhamento genético é um processo de comunicação que lida com os problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de ocorrência de uma doença genética em uma família. Este processo envolve a participação de pessoas adequadamente capacitadas, com o objetivo de ajudar o indivíduo e a família a compreender os aspectos envolvidos, incluindo o diagnóstico, o curso provável da doença e os cuidados disponíveis.

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, assim como a duração e o monitoramento dos tratamentos clínico e de reabilitação necessários.

Pacientes com suspeita de AME 5q devem ser encaminhados, preferencialmente, a um serviço especializado ou de referência em doenças raras para seu adequado diagnóstico.

Cabe destacar que, sempre que possível, o atendimento da pessoa com AME 5q deve ocorrer por equipe multiprofissional, possibilitando o desenvolvimento de Projeto Terapêutico Singular (PTS) e a adoção de terapias de apoio conforme sua necessidade funcional e as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde (SUS).

Estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes

aos registros de estoque, distribuição e dispensação dos medicamentos e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Doentes de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada e atuante em, no mínimo, serviços especializados em pediatria (com neurologia), genética médica ou neurologia; nutrição e fisioterapia, para seu adequado diagnóstico e inclusão neste Protocolo.

A atenção à saúde do paciente com AME 5q tipos I ou II é complexa e necessita de uma equipe multi e interdisciplinar de modo que aconteça o atendimento de que os doentes necessitam. Os serviços e equipes de atenção primária à saúde, pontos cruciais nas redes de atenção à saúde, e serviços especializados de saúde mais próximos ao paciente com AME 5q tipos I ou II deverão contribuir para o acompanhamento dos doentes e monitorização do tratamento, "referenciando" e "contra-referenciando" o paciente em caso de necessidade. Em pacientes com indicação de suporte domiciliar, deverá ser observada a Política Nacional de Atenção Domiciliar, segundo seus critérios e disponibilidade dos serviços.

A adesão aos medicamentos nusinersena ou risdiplam e sua correta utilização **devem ser monitoradas pelos serviços de assistência farmacêutica**, a fim contribuir com a melhoria no tratamento, promovendo a qualidade do uso dos medicamentos, evitando-se o desperdício dos recursos terapêuticos e recomendando trocas e interrupções, quando adequado.

O nusinersena é um medicamento sintético indicado para uso intratecal e deve ser administrado por profissional, experiente (ex. pediatra, neurologista e geneticista), utilizando técnicas seguras e assépticas durante a sua preparação e administração.

De acordo com as Portarias de incorporação ⁷¹, o uso de nusinersena, no âmbito do SUS, ficou condicionado a:

1. Observância a este Protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde;
2. Atendimento dos pacientes realizado em centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, com avaliação da efetividade clínica;
3. Registro dos dados nos sistemas nacionais de informação do SUS (SIA, SIH e HÓRUS ou outro sistema estadual similar de gerenciamento da assistência farmacêutica no SUS);
4. Reavaliação pela Conitec após três anos da incorporação;
5. Laudo próprio para dispensação do medicamento;
6. Questionário de avaliação clínica do paciente anexado a Laudo;
7. Fornecimento diretamente aos centros de referência definidos;
e

8. Negociação com o fabricante para redução significativa de preço.

Dessa forma, é essencial que haja atendimento especializado e centralizado em centros de referência para maior qualidade do uso e avaliação de desempenho do medicamento. **A dispensação e administração intratecal do nusinersena ocorrerão exclusivamente nos centros de referência** definidos pelos respectivos gestores estaduais e informados ao Ministério da Saúde, **não sendo fornecido o medicamento diretamente para os pacientes ou seus parentes ou representantes legais.**

O risdiplam é um medicamento de administração exclusivamente oral. A sua constituição deve ser realizada por um profissional de saúde antes da dispensação aos pacientes.

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica a ser administrada por profissional de saúde por meio de infusão intravenosa.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva doença, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada.

O nusinersena, o risdiplam e o onasemnogeno abeparvoveque integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos centros de referência definidos pelas secretarias estaduais, municipais e distrital de saúde.

Os seguintes procedimentos diagnósticos constam na Tabela de Medicamentos, Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS:

- 03.01.01.019-6 – Avaliação clínica para o diagnóstico de doenças raras – EIXO I – Anomalias congênitas ou de manifestação tardia. Este procedimento inclui os seguintes testes:
 - Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases;
 - análise de ácido desoxirribonucleico (DNA) pela técnica de Southern Blot;
 - análise de DNA por MLPA;
 - identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação;
 - FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença;
 - identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.

- 02.02.10.011-1 – Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon.

10. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

Recomenda-se informar ao paciente, ou seu responsável legal, sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, bem como os critérios para interrupção do tratamento, levando-se em consideração as informações contidas no TER.

11. REFERÊNCIAS

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Jan 25];51(2):157–67. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.24497>
2. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Jan 23;12(1):124. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>
3. Bocca W, Rezende V De, Victor P, Souza S De, Mattos B, Badia L, et al. Adult-onset non-5q proximal spinal muscular atrophy : a comprehensive review. 2020;912–23.
4. Araújo AP de QC, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2005 Jan 23;63:145–9. Available from: <http://www.scielo.br/j/anp/a/qnGQvZF55TnbdCSvSfV6j7w/abstract/?lang=pt>
5. Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2010 Jan 23;86:261–70. Available from: <http://www.scielo.br/j/jped/a/wfPCsMcS4z6xcRVNxct8btf/abstract/?lang=pt>
6. Farooq FT, Holcik M, MacKenzie A, Farooq FT, Holcik M, MacKenzie A. Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics [Internet]. IntechOpen; 2013.

- Available from: <https://www.intechopen.com/state.item.id>
7. Pechmann A, Kirschner J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics* [Internet]. 2017 Jan 23;48(4):273–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0037-1603517>
 8. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Jan 23;377(18):1723–32. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
 9. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–51.
 10. Crawford TO, Paushkin S V, Kobayashi DT, Forrest SJ, Joyce CL, Finkel RS, et al. Evaluation of SMN Protein, Transcript, and Copy Number in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) Clinical Study. Schuelke M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan 23;7(4):e33572. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0033572>
 11. Wadman RI, Stam M, Jansen MD, van der Weegen Y, Wijngaarde CA, Harschnitz O, et al. A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. Gillingwater TH, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 23;11(11):e0167087. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0167087>
 12. Hosseinibarkooie S, Peters M, Torres-Benito L, Rastetter RHH, Hupperich K, Hoffmann A, et al. The Power of Human Protective Modifiers: PLS3 and CORO1C Unravel Impaired Endocytosis in Spinal Muscular Atrophy and Rescue SMA Phenotype. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2016 Sep 9 [cited 2023 Jan 26];99(3):647. Available from: </pmc/articles/PMC5011078/>
 13. Oprea GE, Kröber S, McWhorter ML, Rossoll W, Müller S, Krawczak M, et al. Plastin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science (80-)* [Internet]. 2008 Jan 23;320(5875):524–7. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1155085>
 14. Shorrock HK, Gillingwater TH, Groen EJM. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs* [Internet]. 2018;78(3):293–305. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620396123&from=export>

15. Groen EJM, Talbot K, Gillingwater TH. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018 Jan 23;14(4):214–24. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2018.4>
16. Riessland M, Kaczmarek A, Schneider S, Swoboda KJ, Löhr H, Bradler C, et al. Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017 Feb 2 [cited 2023 Jan 26];100(2):297–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132687/>
17. Crawford TO, Pardo CA. The Neurobiology of Childhood Spinal Muscular Atrophy. *Neurobiol Dis* [Internet]. 1996 Jan 23;3(2):97–110. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996196900108>
18. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy - Ching H. Wang, Richard S. Finkel, Enrico S. Bertini, Mary Schroth, Anita Simonds, Brenda Wong, Annie Aloysius, Leslie Morrison, Marion Main, Thomas O. Crawford, Anthony Trela, , Partici [Internet]. 2023. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0883073807305788?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub opubmed
19. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
20. Sumner CJ. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol* [Internet]. 2007 Jan 23;22(8):979–89. Available from: <https://doi.org/10.1177/0883073807305787>
21. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin* [Internet]. 2015 Nov [cited 2023 Jan 26];33(4):831–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515624/>
22. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burllet P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* [Internet]. 1995 Jan 23;80(1):155–65. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0092867495904603>
23. Bach JR, Vega J, Majors J, Friedman A. Spinal muscular atrophy type 1 quality of life. *Am J Phys Med Rehabil* [Internet]. 2003;82(2):137–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544760>
24. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and

- III. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020;2020(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L630806517&from=export>
25. Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther* [Internet]. 2017 Jan 23;24(9):529–33. Available from: <https://www.nature.com/articles/gt201752>
 26. CCATES - Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias 7 Excelência em Saúde. Eficácia e efetividade do nusinersena, risdiplam e onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II. 2023;
 27. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018 Jan 23;28(2):103–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617312841>
 28. Wirth B. An update of the mutation spectrum of the survival motor neuron gene (SMN1) in autosomal recessive spinal muscular atrophy (SMA). *Hum Mutat* [Internet]. 2000 Jan 23;15(3):228–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291098-1004%28200003%2915%3A%3C228%3A%3AAID-HUMU3%3E3.0.CO%3B2-9>
 29. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 Jan 23;98(5):865–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1651-2227.2008.01201.x>
 30. Feng Y, Ge X, Meng L, Scull J, Li J, Tian X, et al. The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: Comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. *Genet Med*. 2017 Aug 1;19(8):936–44.
 31. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2002 Jan 23;70(2):358–68. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002929707639512>
 32. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an

- increased SMN2 copy number. Hum Genet [Internet]. 2006 Jan 23;119(4):422–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0156-7>
33. Yeo CJJ, Simeone SD, Townsend EL, Zhang RZ, Swoboda KJ. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. J Neuromuscul Dis [Internet]. 2020;7(3):257–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32333595>
 34. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021 Apr 1;20(4):284–93.
 35. Zolgensma. Onasemnogeno abeparvoveque. Novartis Biociências S.A. 2022.
 36. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. Lancet Neurol [Internet]. 2012 Jan 23;11(5):443–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442212700613>
 37. Han KJ, Foster DG, Zhang NY, Kanisha K, Dzieciatkowska M, Sclafani RA, et al. Ubiquitin-specific Protease 9x Deubiquitinates and Stabilizes the Spinal Muscular Atrophy Protein-Survival Motor Neuron*. J Biol Chem [Internet]. 2012 Jan 23;287(52):43741–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820417685>
 38. Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Hagen J, Vivo DC De, et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. Neurology [Internet]. 2007 Jan 23;69(20):1931–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/69/20/1931>
 39. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. Pediatrics [Internet]. 2009 Jan 23;123(Supplement_4):S245–9. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-2952K>
 40. Mirea A, Shelby ES, Axente M, Badina M, Padure L, Leanca M, et al. Combination therapy with nusinersen and onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy type i. J Clin Med. 2021;10(23).
 41. Oechsl K, Cartwright MS. Combination therapy with onasemnogene and risdiplam in spinal muscular atrophy type 1. Muscle Nerve. 2021 Oct;64(4):487–90.
 42. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene

- Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834–41.
43. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2022 Jul;39:1–10.
 44. Al-Zaidy SA, Mendell JR. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Jan 26];100:3–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887899418311639>
 45. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Ther.* 2022;(May):1–6.
 46. D'Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(3):339–50.
 47. Friese J, Geitmann S, Holzwarth D, Müller N, Sassen R, Baur U, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec-A Single Centre Experience. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jan 30];8:209–16. Available from: www.smartcare.
 48. Harada Y, Rao VK, Arya K, Kuntz NL, DiDonato CJ, Napchan-Pomerantz G, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve.* 2020;62(4):550–4.
 49. Lee S, Lee YJ, Kong J, Ryu HW, Shim YK, Han JY, et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev* [Internet]. 2022;44(4):287–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.12.006>
 50. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3).
 51. Fujak A, Haaker G. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2013 Jan 23;113. Available from: <http://www.dovepress.com/proximal-spinal-muscular-atrophy-current-orthopedic-perspective-peer-reviewed-article-TACG>
 52. Spinraza. Nusinersena. Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos. 2020;

53. Bevan AK, Duque S, Foust KD, Morales PR, Braun L, Schmelzer L, et al. Systemic Gene Delivery in Large Species for Targeting Spinal Cord, Brain, and Peripheral Tissues for Pediatric Disorders. *Mol Ther*. 2011 Nov 1;19(11):1971–80.
54. Blair HA. Onasemnogene Abeparvovec: A Review in Spinal Muscular Atrophy. *CNS Drugs* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Jan 25];36(9):995–1005. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-022-00941-1>
55. Evrysdi. Risdiplam. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. 2020;
56. Mendonça R de H, Fernandes H dos S, Pinto RBS, Matsui C, Polido GJ, Silva AMS da, et al. Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2021 Mar 19 [cited 2023 Jan 26];79(2):127–32. Available from: <http://www.scielo.br/j/anp/a/NHhSVpqqCxV36JW3LYHYvbj/?lang=en>
57. Moshe-Lilie O, Visser A, Chahin N, Ragole T, Dimitrova D, Karam C. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy: Observations from a single center. *Neurology* [Internet]. 2020 Jan 23;95(4):e413–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/95/4/e413>
58. Mercuri E, Baranello G, Boespflug-Tanguy O, De Waele L, Goemans N, Kirschner J, et al. Risdiplam in types 2 and 3 spinal muscular atrophy: A randomised, placebo-controlled, dose-finding trial followed by 24 months of treatment. *Eur J Neurol*. 2022;
59. Masson R, Mazurkiewicz-Bętdzińska M, Rose K, Servais L, Xiong H, Zanoteli E, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022 Dec;21(12):1110–9.
60. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bętdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(5):427–35.
61. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625–35.
62. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol*.

- 2021;20(4):284–93.
63. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):832–41.
 64. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022 Jul 1;39:1–10.
 65. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713–22.
 66. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):832–41.
 67. Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development 3rd Edition: Screening Test Manual. San Antonio, TX Harcourt Assessment, Inc. 2006;
 68. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1–6.
 69. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 2, de 28 de setembro de 2017 [Internet]. 2017. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
 70. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação GM/MS nº 6, de 28 de setembro de 2017. 2017; Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0006_03_10_2017.html
 71. Brasil. Ministério da Saúde. PORTARIA No 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019. Diário Of da União. 2019;

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE NUSINERSENA E RISDIPLAM

Eu, _____ (nome do(a) paciente ou seu responsável), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do **nursinersena e risdiplam**, indicado para o tratamento medicamentoso da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos I e II.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Independência de ventilação mecânica invasiva acima de 24 horas de ventilação por dia, continuamente, durante o período do tratamento medicamentoso, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipos I ou II;
- independência de suporte nutricional invasivo durante o período de tratamento; e
- melhora ou estabilização de função motora, definida por critérios estabelecidos em escalas apropriadas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos pelo uso do medicamento:

Nusinersena

Relacionados à punção lombar e administração intratecal

- Dor de cabeça, náusea, vômitos, dor lombar e infecção. A maioria destes eventos foi relatada no período de 72 horas após o procedimento.
- Sintomas e sinais de hipertensão intracraniana (cefaleia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações à punção lombar e à administração intratecal, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, fraqueza ou mesmo paralisia muscular), dor e febre devidas a infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do sistema nervoso central, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

Relacionadas à ação do medicamento:

- Baixa do número de plaquetas no sangue e alteração da coagulação sanguínea, após a administração de nusinersena;
- alteração da função renal foi observada após administração de nusinersena por vias subcutânea e intravenosa, daí ser recomendada a realização do teste de presença de proteína em urina e, em caso de persistência de proteínas urinárias presentes em concentração elevada, deve-se proceder a uma melhor avaliação.;
- nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (in vivo), não foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento do embrião ou fetal;
- os efeitos do tratamento com nusinersena sobre o parto e o trabalho de parto são desconhecidos;
- inexistem dados de estudos clínicos sobre o tratamento com nusinersena durante a gravidez (período gestacional) em seres humanos. O benefício do tratamento versus risco potencial deve ser discutido com mulheres em idade fértil

ou grávidas, pois o nusinersena se inclui na categoria de risco C para gravidez:

- insuficiência renal e alterações hepáticas não foram estudadas em pacientes em uso de nusinersena.

Risdiplam

Relacionadas à ação do medicamento:

- Nos estudos de toxicidade realizados em modelos animais (in vivo), foram observados efeitos relacionados aos órgãos reprodutivos, na fertilidade masculina ou feminina ou no desenvolvimento do embrião ou fetal. Os pacientes com potencial reprodutivo devem ser informados dos riscos e devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento e até pelo menos 1 mês após a última dose para pacientes do sexo feminino e 4 meses após a última dose para pacientes do sexo masculino.
- Os efeitos do tratamento com risdiplam sobre o parto e o trabalho de parto são desconhecidos.
- O uso durante a gestação e/ou lactação é contra-indicado, uma vez que se inclui na categoria de risco C para gravidez. Risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais.
- Em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e não houve impacto na farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg de risdiplam, não sendo necessário realizar o ajuste de doses.
- Insuficiência renal, insuficiência hepática grave e com idade superior a 60 anos não foram estudadas em pacientes em uso de risdiplam.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido(a), inclusive em caso de desistir de usar o medicamento.

Estou ciente que o uso deste medicamento prevê avaliação prévia e avaliações periódicas para monitoramento clínico e do desempenho motor.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

Sim Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

nusinersena risdiplam

Local: _____		Data: _____	
Nome do paciente: _____			
Cartão Nacional de Saúde: _____			
Nome do responsável legal: _____			
Documento de identificação do responsável legal: _____			
_____ Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável: _____		CRM: _____	UF: _____
_____ Assinatura e carimbo do médico Data: _____			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)

vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Relatório preliminar

TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Eu, _____
_____ (nome do(a) responsável pelo paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do onasemnogeno abeparvoveque, indicado para o tratamento medicamentoso da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico _____ (nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado(a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- Independência de ventilação mecânica invasiva permanente, exceto por uso em caso de insuficiência respiratória aguda gerada por outras causas que não a AME 5q tipo I;
- independência de suporte nutricional invasivo; e
- melhora ou estabilização de função motora, definida por critérios estabelecidos em escalas apropriadas.

Fui também claramente informado(a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais efeitos adversos e riscos pelo uso do medicamento:

ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE

Relacionadas à ação do medicamento:

- Este medicamento pode causar uma resposta imunológica que pode levar a um aumento das enzimas produzidas pelo fígado ou lesão do fígado. Lesões no fígado podem levar a resultados graves, incluindo insuficiência hepática e morte. Os possíveis sinais que necessitam de atenção após a administração deste medicamento incluem vômitos, icterícia (amarelamento da pele ou da parte branca dos olhos) ou redução do estado de alerta. Informe ao médico imediatamente se notar o desenvolvimento de algum sintoma sugestivo de lesão no fígado. O paciente deverá fazer exames de sangue para verificar a função hepática antes de iniciar o tratamento com este medicamento. Também será necessário realizar exames de sangue regulares por pelo menos 3 meses após o tratamento para monitorar o aumento das enzimas hepáticas.
- Caso ocorra infecção (por exemplo, resfriado, gripe ou bronquiolite) antes ou depois de ser tratado com este medicamento, isso pode levar a complicações mais graves. Cuidadores e contatos próximos ao paciente devem seguir as práticas de prevenção de infecções (por exemplo: higiene das mãos, etiqueta respiratória/tosse, limitar contatos potenciais). Os sinais de uma possível infecção que precisam ser observadas incluem tosse, respiração ofegante, espirros, coriza, dor de garganta ou febre. Informe imediatamente o médico se notar o aparecimento de quaisquer sintomas sugestivos de infecção antes ou após o tratamento com este medicamento.
- Hematomas ou hemorragias anormais após a administração do medicamento podem surgir devido a diminuição da contagem de plaquetas no sangue (trombocitopenia). Isto pode ocorrer geralmente nas primeiras duas semanas após o tratamento. Serão realizados exames de sangue para verificar a contagem das plaquetas por um período de tempo após o tratamento para monitorar alterações sanguíneas.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado pelo paciente beneficiário.

Estou ciente que o uso deste medicamento prevê avaliação prévia e avaliações periódicas para monitoramento clínico e do desempenho motor.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

() Sim

() Não

Local:		Data:	
Nome do paciente:			
Cartão Nacional de Saúde:			
Nome do responsável legal:			
Documento de identificação do responsável legal:			
----- Assinatura do paciente ou do responsável legal			
Médico responsável:	CRM:	UF:	
----- Assinatura e carimbo do médico Data:-----			

Nota: Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo

APÊNDICE 1 - QUESTIONÁRIO - AVALIAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM AME 5Q TIPOS I E II

<input type="checkbox"/> Nusinersena <input type="checkbox"/> Risdiplam <input type="checkbox"/> Onasemnogeno abeparvoveque									
<p>Função respiratória</p> <p>01 - Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento (caso necessário pode ser assinalada mais de uma opção):</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Sim, ventilação não invasiva, por: _____ horas/dia, durante: _____ dias</p> <p><input type="checkbox"/> Sim, ventilação <i>invasiva</i>, por: _____ horas/dia, durante: _____ dias</p> <p>Observações quanto ao uso de ventilação:</p> <p>02 - Saturação de O₂: _____ %</p>									
<p>Cuidado nutricional</p> <p>03 - Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:</p> <p><input type="checkbox"/> Oral</p> <p><input type="checkbox"/> Nutrição enteral por tubo (nasointérica, nasogástrica, entre outras ostomias)</p> <p>04 - Consistência da dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input type="checkbox"/> Sólida</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input type="checkbox"/> Pastosa</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/> Líquida</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <p>Observações:</p>		<input type="checkbox"/> Sólida	<input type="checkbox"/> Pastosa	<input type="checkbox"/> Líquida					
<input type="checkbox"/> Sólida	<input type="checkbox"/> Pastosa								
<input type="checkbox"/> Líquida									
<p>Medidas antropométricas</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">05 - Idade: _____ meses</td> <td style="width: 50%; border: none;">06 - Peso: _____ kg</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">07 - Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F</td> <td style="border: none;">08 - Estatura: _____ cm</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">09 - Perímetro cefálico: _____ cm</td> <td style="border: none;">10 - Perímetro braquial: _____ cm</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">11 - Perímetro torácico: _____ cm</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table>		05 - Idade: _____ meses	06 - Peso: _____ kg	07 - Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	08 - Estatura: _____ cm	09 - Perímetro cefálico: _____ cm	10 - Perímetro braquial: _____ cm	11 - Perímetro torácico: _____ cm	
05 - Idade: _____ meses	06 - Peso: _____ kg								
07 - Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	08 - Estatura: _____ cm								
09 - Perímetro cefálico: _____ cm	10 - Perímetro braquial: _____ cm								
11 - Perímetro torácico: _____ cm									
<p>Estado nutricional</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">12 - Escore Z (OMS): _____</td> <td style="width: 50%; border: none;">13 - Peso por idade: _____</td> </tr> <tr> <td style="border: none;">14 - Altura por idade: _____</td> <td style="border: none;">15 - Índice de Massa Corporal: _____</td> </tr> </table>		12 - Escore Z (OMS): _____	13 - Peso por idade: _____	14 - Altura por idade: _____	15 - Índice de Massa Corporal: _____				
12 - Escore Z (OMS): _____	13 - Peso por idade: _____								
14 - Altura por idade: _____	15 - Índice de Massa Corporal: _____								
<p>Função motora¹</p> <p>16 - Classificação da AME – <input type="checkbox"/> Tipo 1 <input type="checkbox"/> Tipo 2 <input type="checkbox"/> Tipo 3 ou 4</p> <p>17 - Resultado escala CHOP INTEND: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</p> <p>18 - Resultado escala HFMSE: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</p>									
<p>Escala WHO - 6 Marcos de Desenvolvimento Motor</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Senta sem apoio () 2) Engatinha usando as mãos e os joelhos () 3) Fica em pé com ajuda () 4) Caminha com assistência () 5) Fica em pé sem ajuda/sozinho () 6) Caminha sem assistência/sozinho () 									
<p><i>Relatório médico com descrição da situação motora do paciente e justificativa para escolha da escala que melhor se adequa à condição do paciente (utilize o verso caso necessário):</i></p>									
Local e data	Médico Responsável (CRM)								

Notas: (1) Escolha a escala que mais adequada a condição clínica do paciente;

Escala CHOP INTEND: <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP%20INTEND%20for%20SMA%20Type%20-%20Score%20Sheet.pdf>

Orientações para a escala CHOP INTEND: <http://columbiasma.org/docs/cme-2010/CHOP%20INTEND%20for%20SMA%20Type%20-%20Manual%20of%20Procedures.pdf>

Escala HFMSE e orientações: http://columbiasma.org/docs/HFMSE_2019_Manual.pdf

APÊNDICE 2 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

O presente Apêndice consiste no documento de trabalho do Grupo Elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia muscular Espinhal 5q tipos I e II e descreve a metodologia de busca das evidências científicas tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

1. Público-alvo, cenário e população-alvo do Protocolo.

Este PCDT destina-se aos profissionais da saúde envolvidos na atenção ao paciente com atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 1 e 2, como médicos, enfermeiros e demais profissionais que atuam nos diferentes níveis de atenção à saúde, ambulatorial e hospitalar, do Sistema Único de Saúde (SUS).

Os doentes de AME 5q tipo 1B/C e tipo 2, com diagnóstico genético confirmado, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, são a sua população-alvo.

2. Metodologia para elaboração do Protocolo

A elaboração da primeira versão deste Protocolo (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 15, de 22 de outubro de 2019) foi uma das condicionantes previstas para a incorporação do nusinersena (Portaria SCTIE/MS nº 24 de 24 de abril de 2019). À época, a Conitec recomendou a incorporação do medicamento para AME do tipo 1, forma mais grave e mais prevalente da doença, que representa 58% do total dos diagnósticos de AME no Brasil.

O escopo do PCDT foi estabelecido em reunião que ocorreu em abril de 2019 com a presença de médicos neurologistas, representantes do comitê gestor e do grupo elaborador. Este escopo abrangia uma questão clínica e foi validado por painel de especialistas em reunião que ocorreu em julho de 2019.

O grupo elaborador deste PCDT seguiu o processo preconizado pelo Manual de Desenvolvimento de Diretrizes da Organização Mundial da Saúde¹ e pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde². O PCDT foi desenvolvido com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), seguindo os passos descritos no Guidelines International Network - GIN (*McMaster Guideline Development Checklist*)³.

Compuseram o grupo elaborador representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínicas assistenciais para o SUS, do CCATES/UFGM, gestores da saúde, profissionais da saúde e representantes de sociedades de especialidades médicas e de associações de pacientes. Os integrantes declararam

não ter qualquer conflito de interesses na elaboração do PCDT.

Em dezembro de 2021, o PCDT foi atualizado (Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 03, de 18 de janeiro de 2022), devido à publicação da Portaria SCTIE/MS nº 26, de 1º de junho de 2021, que incorporou o nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade.

Em novembro de 2022, o PCDT de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos I e II foi atualizado (PORTARIA CONJUNTA SAES SECTICS Nº 6, DE 15 DE MAIO DE 2023) devido à publicação da Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022, a qual incorporou o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo II e da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022, a qual incorporou o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde.

A presente atualização do PCDT de AME tipos 1 e 2 é uma demanda proveniente da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 172, de 06 de dezembro de 2022 que incorporou o onasemnogeno abeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal do tipo I que estejam fora da ventilação invasiva acima de 16 horas por dia.

3. Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos 1 e 2 foi apresentada na 108ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em agosto de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) e da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Não foram apontadas necessidades de ajustes no texto.

4. Busca das evidências e recomendações

Na sequência, são apresentadas para cada uma das questões clínicas, os métodos e resultados das buscas e um resumo das evidências que foram avaliadas pela Conitec.

QUESTÃO 1: NUSINERSENA É EFICAZ E SEGURO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE AME 5Q QUANDO COMPARADO AO PLACEBO?

Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q (Quadro A)⁴. A busca de literatura

foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (Quadro B). A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas. Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos, número de hospitalizações e melhoras no escore das escalas motoras (Quadro A).

Quadro A - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q

P	População	Pacientes com AME 5q
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	(Outcomes) Desfechos	De maior relevância: sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, EA. De menor relevância: número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos randomizados (ECR) fase III e estudos de coorte (concorrentes e não concorrentes)

Quadro B - Estratégias de busca de evidências nas base de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
MEDLINE (via Pubmed)	((Muscular Atrophy, Spinal*[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal	125

Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
	<p>Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (((("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR ((nusinersen[Text Word]) OR ((ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word]))))</p>	

Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
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

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q, após a atualização da busca nas bases de dados, 429 publicações foram recuperadas, 119 tratavam-se de duplicatas e 32 foram lidos na íntegra. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor procedeu à avaliação. Ao final, 10 estudos que respondiam à pergunta PICO foram incluídos (Figura A).

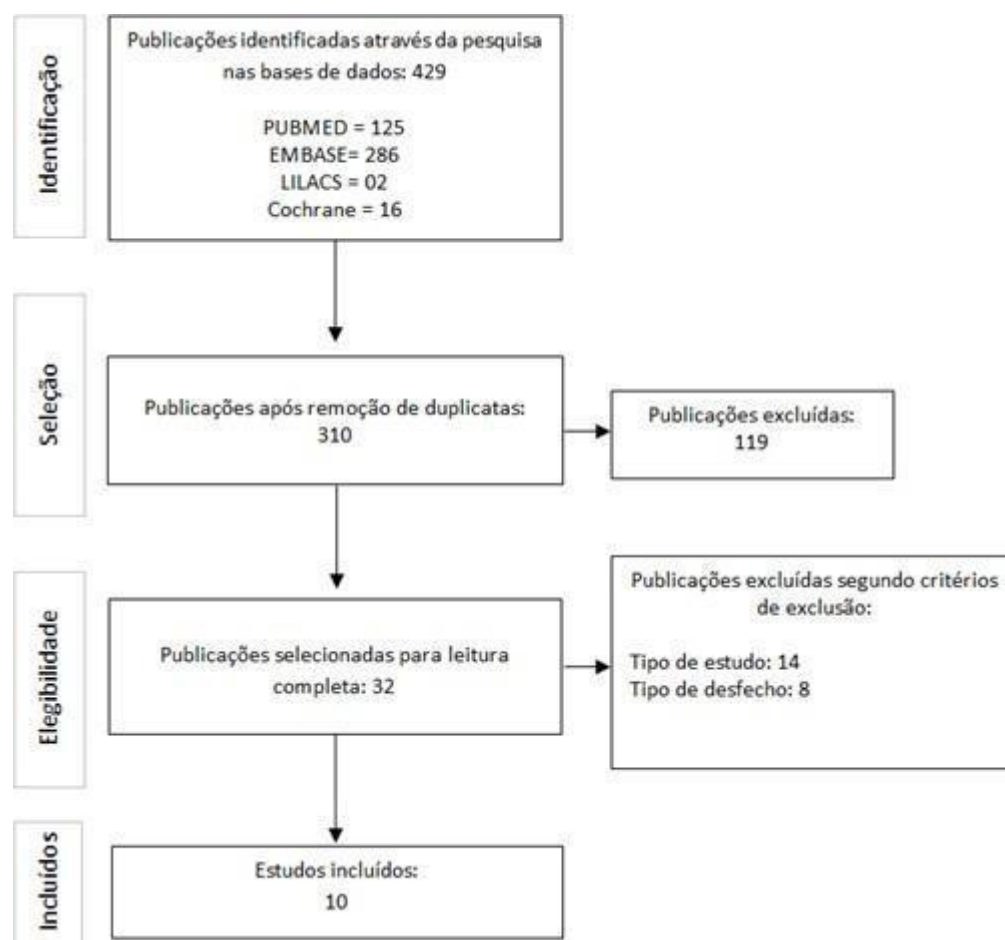


Figura A - Fluxograma de seleção das evidências

Conclusão sobre as evidências

Após revisão sistemática da literatura, dois ECR (estudos clínicos randomizados), um estudo de extensão e seis relatos de coorte foram incluídos⁴. Dos ECR, um avaliou o uso de nusinersena em pacientes com AME de início precoce (ou tipo I) e o outro AME de início tardio (tipos II e III).

O ECR que avaliou o nusinersena para AME 5q tipo I (ENDEAR) incluiu apenas pacientes com diagnóstico genético da doença, duas cópias do gene SMN2, início dos sintomas até os seis meses de idade, adequadamente nutridos e hidratados. Foi identificada diferença estatisticamente significativa entre o grupo em uso do medicamento e o grupo controle no desfecho primário de função motora, medido por HINE 2 (*Hammersmith Infant Neurological Exam 2*). O mesmo foi observado em alguns desfechos definidos como secundários no estudo, 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. No material suplementar do estudo, os autores referenciaram que: "o suporte ventilatório crônico por mais de 16 horas por dia, durante 2 a 4 semanas, foi considerado o ponto de corte em que os bebês provavelmente não vão recuperar habilidades respiratórias suficientes para tornar desnecessário o suporte ventilatório, de acordo

com a legislação europeia⁵. 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 nusinersena⁶.

O outro ECR, que avaliou 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 EA⁷.

Os estudos que avaliaram a efetividade correspondiam a relatos de EAP de cinco países, todos relacionados com AME 5q tipo I⁸⁻¹³. A maioria teve duração de seis meses, exceto o estudo de Farrar et al¹¹, que durou 10 meses. Assim como no ECR de Finkel et al⁵, 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 benefício modesto do uso de nusinersena em relação ao controle para pacientes com AME 5q tipo I, ou seja, de início precoce, com idade inferior a seis meses no início dos sintomas e até sete meses no início do tratamento.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: 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), conforme Relatório de Recomendação nº 449/2019 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Nusinersena_AME5q.pdf

Referências

1. WHO Library. WHO handbook for guideline development. Geneva: WHO Press, 2012.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas[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, 2016.
- SCHUNEMANN, H.J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostics tests and strategies. *British Medical Journal*, London, v.336, n.7653, p.1106-1110, 2008.
 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 449: Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Brasília, Ministério da Saúde. Abril de 2019.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - PANE, N. PALERMO, C. MESSINA, S. et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *NeuromusculDisord*. 2018 Jul;28(7):582-585. doi: 10.1016/j.nmd.2018.05.010. Epub 2018 Jun 1.
 - 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
 - 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.
 - 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.

QUESTÃO 2: NUSINERSENA É EFICAZ, EFETIVO E SEGURO PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE AME 5Q TIPOS II E III QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL OU PLACEBO?

Busca de evidências

A avaliação do uso de nusinersena na AME 5q tipo II foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de nusinersena para a AME 5q tipo II. A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os resumiram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas.

A literatura foi revisada por meio de pergunta PICO (**Quadro C**). A estratégia

de busca está descrita no **Quadro D**.

Quadro C - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de nusinersena para AME 5q tipo II

P	População	Pacientes com AME 5q tipo II
I	Intervenção	Nusinersena
C	Comparadores	Controle não ativo ou tratamento convencional
O	(Outcomes) Desfechos	<ul style="list-style-type: none"> ● <u>Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora;</u> ● <u>Segurança: incidência de eventos adversos.</u>
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ensaios clínicos fase II e III, estudos observacionais e estudos de mundo real (fase IV).

Quadro D - Estratégias de busca de evidências nas base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((Muscular Atrophy, Spinal[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal	27

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	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])))	
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees #2 Muscular Atrophy, Spinal #3 Muscular Atrophy, Adult Spinal #4 #1 OR #2 OR #3 #5 Nusinersen #6 Spinraza #7 #5 OR #6 #8 #4 AND #7	40
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy') AND [embase]/lim) OR (('type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 3 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 4 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND (('nusinersen'/exp OR 'nusinersen') AND [embase]/lim) OR (('spinraza':ti,ab,kw OR 'isis 396443':ti,ab,kw) AND [embase]/lim)) AND [2019-2020]/py	457
Total		524

Seleção das evidências

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

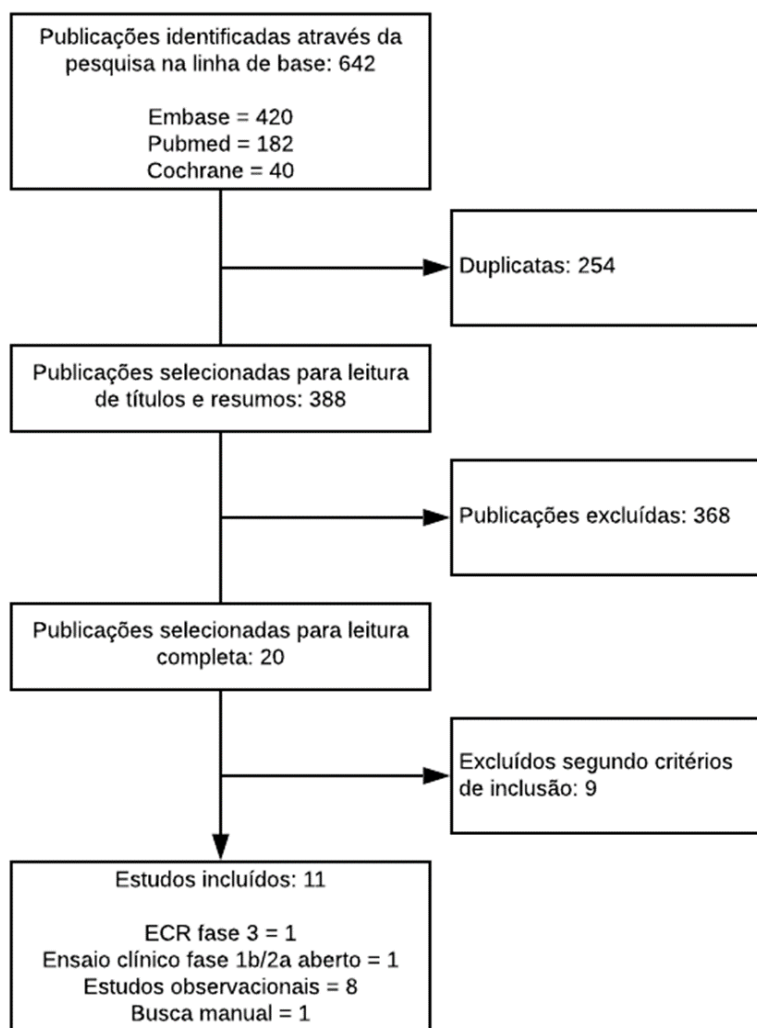


Figura B. Fluxograma de seleção das evidências.

Quadro E. Estudos incluídos na revisão sistemática.

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

Autor		Tipo de estudo	Ano
11	Walter et al.	Estudo observacional prospectivo	2019

Conclusão sobre as evidências

Após busca sistematizada na literatura, um total de 11 estudos foram recuperados avaliando o uso de nusinersena para o tratamento de pacientes com AME 5q tipos II e III. Dentre eles, apenas um ECR foi recuperado, sendo os outros um ensaio clínico fase 1b/2a e nove coortes. Essas evidências, entretanto, são limitadas a curtos períodos de administração e de acompanhamento, principalmente quando se considera a indicação do uso para pacientes com AME 5q de início tardio, que apresentam sobrevida mais longa quando comparados aos pacientes com AME 5q tipo I. Há, ainda, uma grande incerteza com relação à eficácia, efetividade e segurança do nusinersena em longo prazo, já que o tempo médio de acompanhamento dos estudos varia de 10 a 24 meses. Como relatado pela própria bula aprovada pela autoridade sanitária para o medicamento: "estão disponíveis informações limitadas sobre a duração do efeito terapêutico e segurança do SPINRAZA® (nusinersena) após 3 anos de início do tratamento de Atrofia Muscular Espinhal (AME). A necessidade de continuação da terapia deve ser revisada regularmente e considerada de forma individual, dependendo das condições clínicas do paciente e da resposta ao tratamento"³⁶.

Outra limitação acerca dos estudos incluídos é a ausência de grupo comparador na maior parte deles. Dos 11 estudos avaliados, apenas os estudos de Moshe-Lilie et al. (2020)⁴⁰, Mendonça et al. (2020)⁴¹ e Mercuri et al. (2018)⁴² apresentaram algum grupo comparador ou controle. Argumenta-se que o benefício poderia ser evidenciado pela simples não-progressão, ao que se esperaria tomando-se por base a história natural da doença. Todavia, diferenças no suporte clínico dos pacientes também podem influenciar a variação dos escores de função motora ao longo do tempo nos pacientes tratados com nusinersena. Tomar como referência a não-progressão da doença como principal benefício pode ser controverso, já que a doença é lentamente progressiva - especialmente para pacientes dos tipos II e III - e, segundo Moshe-Lilie e colaboradores (2020)⁴⁰, a maior parte dos pacientes não tratados no estudo não apresentou declínio significativo da função motora em dois anos de acompanhamento.

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

1) Diferença no tempo de sobrevida e expectativa de vida entre os tipos. Estudos de história natural sugerem que pacientes classificados com o tipo II apresentam uma expectativa de vida reduzida (em média, até 25 a 35 anos de idade) enquanto aqueles classificados com o tipo III apresentam expectativa de vida similar à da população em geral.^{1,11,43}

2) Os pacientes também apresentaram grandes diferenças com relação ao alcance de marcos motores. Nesse contexto, observou-se que algumas escalas foram mais sensíveis para avaliar um tipo do que outro. Um exemplo

é a escala HFMSE, desfecho principal na maior parte das evidências, na qual pacientes com o tipo II alcançam maior diferença do escore observado na linha de base do que os pacientes com o tipo III, provavelmente devido ao fato de pacientes com o tipo III já alcançarem marcos superiores e, conseqüentemente, maior escore na linha de base. Este último aspecto torna também complexa a tarefa de estabelecer medidas de desfecho e benefícios objetivos que se pretende alcançar com a terapia para os dois tipos de forma simultânea.

3) grande diferença entre os pacientes com relação às características na linha de base dos estudos, como idade, número de cópias de SMN2, capacidade motora, capacidade de deambular, dentre outras características. No estudo CHERISH⁴², por exemplo, há a inclusão de pacientes mais jovens do que nos estudos observacionais, principalmente aqueles que incluem pacientes com o tipo III.

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

A escala mais comumente utilizada foi HFMSE, que avalia a função motora de crianças e adultos com AME 5q capazes de sentar e andar. Estudos com pacientes acima de 30 anos apresentaram melhores resultados para o tipo III do que o tipo II. Por outro lado, estudos com pacientes mais jovens (<10 anos de idade média) apresentaram melhores resultados para o tipo II. Szabó et al. (2020)⁴⁴ apresenta correlação entre idade de início do tratamento e o escore HFMSE para pacientes com o tipo 2.

As escalas ULM/RULM têm como objetivo avaliar o desempenho de membros superiores em pacientes com AME 5q. Apenas Darras et al. (2019)⁴⁶ utiliza a ULM, enquanto os demais utilizam sua versão revisada (RULM). Pacientes incluídos em Mercuri et al. (2019)⁴² e Veerapandiyan et al. (2020)⁴⁶ apresentaram maior mudança de escore RULM e Darras et al. (2019)⁴⁵ no ULM quando comparado aos outros estudos. Estes estudos têm como característica pacientes mais jovens na linha de base. Pacientes do tipo II apresentaram maior diferença média na escala RULM que os do tipo III. Por outro lado, em Maggi et al. (2020)⁴⁷, os pacientes do tipo III deambulantes apresentaram aumento mediano de um ponto no escore em 10 meses e de dois pontos em 14 meses, ao passo que os não-deambulantes não apresentaram diferença no escore.

O TC6M foi utilizado pelos estudos para avaliar a capacidade de deambulação dos pacientes - avaliado principalmente em pacientes com o tipo III e demonstraram aumentos na maioria dos estudos que avaliou este desfecho. Já o estudo de Yeo et al. (2020)⁴⁸ relatou estabilização.

Com relação aos desfechos de segurança, os EA mais comuns foram aqueles relacionados à administração do medicamento. Os principais EA incluíram dor lombar, vômitos e cefaleia. Este foi também o principal motivo de interrupção do

tratamento relatado nos estudos. Alguns pacientes acompanhados nos estudos observacionais não começaram ou interromperam o tratamento por receio de incertezas relacionadas ao uso do nusinersena em pacientes adultos, seja por ausência absoluta ou expressiva de benefícios que justificassem a exposição aos riscos e ao desconforto da administração via intratecal continuamente.^{40,47}

RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC APÓS AUDIÊNCIA PÚBLICA: recomendar a incorporação do nusinersena para o tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; e pela não incorporação do nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III, conforme Relatório de Recomendação nº 595/2021 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2021/20210602_Relatorio_595_nusinerse_na_AME5Q_2e3_P_26.pdf

Referências

1. Moshe-lilie, O. et al. Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.00000000000009914.
2. Mendonça, R. H. et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J. Neuromuscul. Dis.* 8, 101–108 (2021).
3. Mercuri, E. et al. Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* 93, e1241–e1247 (2019).
4. Haataja, L. et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J. Pediatr.* 135, 153–161 (1999).
5. Szabó, L. et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 1–6 (2020) doi:10.1016/j.ejpn.2020.05.002.
6. Darras, B. T. et al. Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies. *Neurology* 92, e2492–e2506 (2019).
7. Veerapandiyan, A. et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* 61, 222–226 (2020).
8. Maggi, L. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* jnnp-2020-323822 (2020) doi:10.1136/jnnp-2020-323822.
9. Yeo, C. J. J., Simeone, S. D., Townsend, E. L., Zhang, R. Z. & Swoboda, K. J. Prospective Cohort Study of Nusinersen Treatment in Adults with Spinal Muscular Atrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 7, 257–268 (2020).

QUESTÃO 3: O USO DE RISDIPLAM É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO I QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO DE SUPORTE OU A TRATAMENTOS ATIVOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS?

Para responder à questão sobre uso de risdiplam a para AME 5q, foi realizada uma revisão sistemática (Quadro F). A atualização da busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Cochrane e Lilacs (Quadro G). Em caráter complementar, foi realizada a busca manual por estudos relevantes entre as referências dos estudos inicialmente selecionados. Entre os desfechos avaliados estão sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, uso de ventilação mecânica permanente, eventos adversos, número de hospitalizações e melhoras no escore das escalas motoras.

Quadro F - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q

P	População	Pacientes AME tipo I sem ventilação mecânica invasiva permanente
I	Intervenção	Risdiplam
C	Comparadores	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
O	(Outcomes) Desfechos	<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, efeitos adversos (EA). <u>De menor relevância:</u> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte

Busca de evidências

Quadro G - Estratégias de busca de evidências nas bases de dados

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE (via Pubmed)	((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy,	23

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
	<p>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 (((("risdiplam" [Supplementary Concept]) OR ((risdiplan[Text Word] OR EVRYSDI[Text Word] AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) AND (controlled clinical trial[Publication Type])) AND (systematic review[Publication Type])) AND (observational study[Publication Type]))))</p>	
Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees 100 #2 (Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 357 #3 (Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 157 #4 #1 or #2 or #3 357 #5 (Risdiplam):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27 #6 (Evryydi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8 #7 (RG7916):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19 #8 (RO7034067):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18 #9 #5 or #6 or #7 or #8 39 #10 #4 and #9 38</p>	38

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
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 ("risdiplam" OR "evrysdi" OR "RG7916" OR "RO7034067")	0
EMBASE	((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy' OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp) AND 'spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy type 2'/exp OR 'spinal muscular atrophy type 1'/exp OR 'type ii spinal muscular atrophy'/exp) AND 'type i spinal muscular atrophy'/exp OR 'risdiplam'/exp) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2021-2022]/py	67
Total		128

Nota: A busca foi realizada em 02/05/2022

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q, após a atualização da busca nas bases de dados, 128 publicações foram recuperadas. Destes, um estudo foi lido na íntegra e somado às evidências da revisão sistemática realizada previamente que respondiam à pergunta PICO.

Conclusão sobre as evidências

O FIREFISH consiste em um estudo de duas partes, aberto e multicêntrico para investigar a segurança, eficácia, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica do risdiplam em bebês de 1 a 7 meses de idade com AME tipo I. A parte 1 consiste na determinação da dose e a parte 2 é confirmatória para a dose que foi selecionada na parte 1. Na parte 1, 21 bebês foram inscritos com idade média na inclusão no estudo de 6,7 meses (amplitude de 3,3 a 6,9), os desfechos primários avaliados foram os estudos de segurança, farmacocinética e farmacodinâmica. As doses foram estabelecidas pelo método de escalonamento: 0,08 mg/kg na coorte com dose mais baixa (4 bebês) e 0,2 mg/kg na coorte com dosagem mais alta (17

bebês). A pontuação na CHOP INTEND no início do estudo apresentou uma mediana de 24 (amplitude de 10 a 34) e a pontuação da HINE-2 foi uma mediana de 1 (amplitude de 0 a 3). Neste estudo, os desfechos clínicos foram avaliados por análise exploratória *post-hoc* de eficácia, com destaque para sobrevida livre de ventilação permanente, definida como estar vivo sem o uso de ventilação permanente (traqueostomia ou ventilação [pressão positiva de dois níveis nas vias aéreas] por período \geq 16 horas por dia continuamente por mais de 3 semanas ou intubação contínua por mais de 3 semanas). Com base nos dados farmacocinéticos, a mediana do nível da proteína SMN foi 2,1 vezes o nível basal observado dentro de 4 semanas após o início do tratamento da coorte de alta dose. Assim, o regime definido para a parte 2 foi o de 0,2 mg/kg⁴.

Na parte 2, foram inscritas 41 crianças com AME tipo I com idade média no início do acompanhamento de 5,3 meses (amplitude de 2,2 a 6,9), o desfecho primário avaliado foi a capacidade de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos (avaliado como componente da subescala motora grossa da *Bayley Scales of Infant and Toddler Development* terceira edição) após o período de 12 meses de tratamento com o risdiplam. Os desfechos secundários consideraram uma pontuação de 40 ou mais na escala CHOP INTEND, resposta de marco motor mensurada pela HINE-2 e a sobrevivência sem ventilação permanente. Após 12 meses de tratamento, 12 crianças (29%) com intervalo de confiança de 95% (16-46) foram capazes de sentar sem apoio por pelo menos 5 segundos. Com relação aos desfechos secundários, o estudo basal apresentou uma pontuação na CHOP INTEND e na HINE-2 correspondente a uma mediana de 22,0 (amplitude de 8,0 a 37,0) e 1,0 (amplitude de 0,0 a 5,0), respectivamente. Ao final do período de 12 meses, a mediana passou a ser 42,0 (amplitude de 13,0 a 57,0) na CHO-INTEND. Para a escala HINE-2, um total de 32 crianças de 41 bebês (78%; IC 95% 62-89) apresentaram uma resposta de marco motor em comparação com o critério de desempenho de 12%⁵. Os resultados deste estudo foram publicados com base no seguimento de 12 meses, mas o estudo ainda está em andamento com a última atualização de seu registro em janeiro de 2022⁶.

Sergott et al.⁷ avaliaram a segurança oftalmológica do medicamento risdiplam em pacientes diagnosticados com AME tipo 1 e 2. Neste estudo foram incluídos 338 pacientes diagnosticados com AME com idade entre 2 meses a 60 anos, inscritos nos ensaios clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH. Não foram incluídos no estudo pacientes com histórico de doença oftalmológica de origem basal ou pacientes impossibilitados de realizar avaliações oftalmológicas. Pacientes com histórico de uso dos medicamentos cloroquina, hidroxiclороquina, retigabina, vigabatrina ou tioridazina não foram incluídos devido à suspeita destes medicamentos serem possíveis causadores de toxicidade retinal. Dentre as avaliações oftalmológicas propostas, foram realizadas avaliações funcionais a respeito da acuidade visual e campo visual adequado a idade, exames de imagem como tomografia de coerência óptica de domínio espectral, exame de fundo de olho e autofluorescência de fundo. Dos 338 pacientes, 158 pacientes pertenciam aos estudos *open-label não-cego*, FIREFISH parte 1 e 2, SUNFISH parte 1 e JEWELFISH, e 180 pacientes pertencem ao grupo do ensaio clínico SUNFISH parte 2. Destes pacientes, 64 pertencem ao grupo AME tipo 1 e 274 pacientes do grupo AME tipo 2/3, no qual 278 fizeram uso do medicamento risdiplam. O tempo de duração de acompanhamento foi de 30,2 meses, sendo que 28 pacientes não chegaram à primeira avaliação após o início do estudo, finalizando o estudo em 310 participantes. Foram identificados 11 eventos oftalmológicos no grupo de pacientes *open-label não-cego*, no qual 1,3% dos pacientes apresentaram hiperemia conjuntival, sendo 3,1% no grupo de pacientes AME tipo 1. A incidência de ocorrência foi igualmente (0,6%) para os eventos como olhos secos, alergia ocular, cisto macular, hiperemia

ocular, fotopsia, exudato retinal e visão turva. Enquanto isso, no ensaio clínico SUNFISH parte 2, 13 pacientes (7,2%) apresentaram pelo menos um evento adverso oftalmológico, no qual olhos secos apresentou maior incidência (1,7%). Apesar disso, os eventos adversos envolvendo distúrbios oculares não foram sugestivos de toxicidade induzida por risdiplam e foram resolvidos com o tratamento contínuo. O monitoramento oftalmológico deste estudo demonstra que o risdiplam é seguro e não induz toxicidade oftalmológica⁷.

Uma revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre o risdiplam e outros comparadores para o tratamento de AME tipos 1, 2 e 3 buscou os estudos nas bases de dados Embase, MEDLINE, Cochrane, CENTRAL e em fontes de informações complementares. Os desfechos foram avaliados quanto à sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Os critérios de inclusão incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, ensaios de braço único e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Os tipos de estudos incluídos foram ECR e ensaios de braço único. Entre estes, os estudos incluídos na análise de comparação de tratamento indireta consistiam em dois estudos clínicos que investigaram o risdiplam (FIREFISH e SUNFISH) e dois estudos que investigaram o nusinersena (ENDEAR, CHERISH) e um estudo que investigou o onasemnogeno abeparvoveque (STR1VE-US). O método de comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*) foi utilizado na análise. Desta forma, os pacientes do estudo FIREFISH (risdiplam) foram pareados aos pacientes do estudo ENDEAR (nusinersena) utilizando-se três variáveis que impactaram nos desfechos: idade na primeira dose, duração da doença e pontuação CHOP INTEND⁸.

A sobrevivência foi analisada para os estudos FIREFISH e ENDEAR em razão da sobrevida global e sobrevida livre de eventos, sugerindo que o risdiplam pode resultar em um aumento na sobrevida livre de eventos quando comparado ao nusinersena. A razão de risco (em inglês, *hazard ratio*) para a sobrevida livre de eventos de risdiplam versus nusinersena foi estimada em 0,24 (IC 95%: 0,09–0,46) para análise não ajustada e 0,20 (IC 95%: 0,06–0,42) para análise MAIC. Os resultados do MAIC para a sobrevida global também sugeriram maior probabilidade para risdiplam em relação ao nusinersena (razão de risco: 0,26 [IC 95%: 0,03–0,67]). A análise sobre a resposta do marco motor (HINE-2), desfecho primário do ENDEAR, indicou que o risdiplam pode estar associado a uma maior probabilidade de resposta em comparação ao nusinersena, na análise MAIC o resultado encontrado foi uma razão de chance (em inglês, *odds ratio*) de 3,97 (IC de 95%: 2,03–8,38)⁸.

Da mesma forma, os resultados das análises MAIC nas pontuações CHOP INTEND indicam que o risdiplam pode ser mais eficaz do que o nusinersena, por meio de uma melhora na pontuação CHOP INTEND ≥ 4 pontos (razão de chance: 7,59 [IC 95%: 3,06–35,71]) obtendo uma pontuação total de ≥ 40 pontos (razão de chance : 2,86 [IC 95%: 1,43–6,09]). Com relação aos eventos adversos graves, as estimativas de efeito relativo entre as análises não ajustadas e MAIC do risdiplam versus nusinersena praticamente não apresentaram diferenças, de modo que a razão de chances foi de 0,41 (IC 95%: 0,19–0,89) na análise não ajustada e 0,38 (IC 95%: 0,15–0,97), na análise MAIC. Na análise qualitativa, os eventos adversos graves eram semelhantes entre os ensaios e reflexo da doença subjacente. De maneira geral, esses resultados revelam o uso de risdiplam como uma alternativa melhor ao uso do nusinersena para o tratamento de pacientes com AME tipo I⁸.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal do tipo I, conforme Relatório de Recomendação nº 709/2022 disponível em

http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_709_risdiplam_AMETipol.pdf

Referências

1. WHO Library. WHO handbook for guideline development. Geneva: WHO Press, 2012.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas [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, 2016.
3. SCHUNEMANN, H.J. et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostics tests and strategies. *British Medical Journal*, London, v.336, n.7653, p.1106-1110, 2008.
4. Seabrook T, Baranello G, Darras BT, Day JW, Deconinck N, Klein A, et al. Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2021 Mar;384(10):915–23.
5. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Betdzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021 Jul;385(5):427–35.
6. Hoffmann-La Roche. Investigate Safety, Tolerability, PK, PD and Efficacy of Risdiplam (RO7034067) in Infants With Type1 Spinal Muscular Atrophy (FIREFISH). NCT02913482. 2022.
7. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, Barreau E, Beres S, Kane S, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:54–65.
8. Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. In *Journal of Comparative Effectiveness Research* (Vol. 11, Issue 5, pp. 347–370). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>.

QUESTÃO 4: O USO DE RISDIPLAM É EFICAZ, SEGURO E CUSTO-EFETIVO EM PACIENTES COM ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL TIPO II E IIIA QUANDO COMPARADO AO TRATAMENTO DE SUPORTE OU A TRATAMENTOS ATIVOS ATUALMENTE DISPONÍVEIS NO SUS?

Busca de evidências

A avaliação do uso de risdiplam na AME 5q tipo 2 foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade do uso de risdiplam para a AME 5q tipo 2. A revisão foi realizada por dois revisores que avaliaram independentemente os títulos e resumos dos artigos, determinaram a elegibilidade e extraíram os dados e os sumarizaram. A evidência foi sintetizada narrativamente e resumida usando estatísticas descritivas.

A literatura foi revisada por meio de pergunta PICO (**Quadro H**). A atualização da estratégia de busca está descrita no **Quadro I**.

Quadro H - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q tipo 2

P	População	Pacientes com AME 5q tipo 2
I	Intervenção	Risdiplam
C	Comparadores	Controle ativo existente ou tratamento de suporte não medicamentoso
O	(Outcomes) Desfechos	Eficácia e efetividade: sobrevida livre de evento, função motora; Segurança: incidência de eventos adversos.
S	(Study) Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte.

Quadro I - Estratégias de busca de evidências na base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	((('Muscular Atrophy, Spinal'[Mesh]) OR ((Muscular Atrophy, Spinal[Text Word] OR Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic	23

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	<p>Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbospinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbospinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbospinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (((("risdiplam" [Supplementary Concept]) OR ((risdiplam[Text Word]) OR EVRYSDI[Text Word]) AND (((randomized controlled trial[Publication Type]) AND (controlled clinical trial[Publication Type])) AND (systematic review[Publication Type])) AND (observational study[Publication Type]))))</p>	
COCHRANE	<p>#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees 100 #2 (Muscular Atrophy, Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 357 #3 (Muscular Atrophy, Adult Spinal):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 157 #4 #1 or #2 or #3 357 #5 (Risdiplam):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 27 #6 (Evrysdi):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 8 #7 (RG7916):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 19 #8 (RO7034067):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18 #9 #5 or #6 or #7 or #8 39 #10 #4 and #9 38</p>	38
EMBASE	<p>((('spinal muscular atrophy'/exp OR 'spinal muscular atrophy' OR 'hereditary spinal muscular atrophy'/exp OR 'hereditary spinal muscular atrophy' OR 'type iv spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type i':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type ii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iii':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy type iv':ti,ab,kw OR 'spinal muscular atrophy, hereditary':ti,ab,kw OR 'type 1 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type 2 spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type i spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type ii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw OR 'type iii spinal muscular atrophy':ti,ab,kw) AND ((cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2021-2022]/py</p>	40

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	AND (embasel/lim) AND ('risdiplam'/exp OR risdiplam)	
Total		101

Nota: A busca foi realizada em 02/05/2022

Seleção das evidências

Para responder à questão sobre uso de risdiplam para AME 5q tipo 2, após a atualização da busca nas bases de dados, 101 publicações foram recuperadas. Destes, dois estudos foram lidos na íntegra e somados às evidências da revisão sistemática realizada previamente que respondiam à pergunta PICO (Quadro I).

Conclusão sobre as evidências selecionadas

O primeiro estudo trata-se de ECR de duas partes que avaliou a eficácia e segurança do risdiplam em pacientes com AME tipo 2 ou 3 não deambulantes com idade entre 2 e 25 anos (SUNFISH parte 2)¹. Os pacientes foram aleatoriamente randomizados para receber o risdiplam ou placebo (2:1, risdiplam: placebo) e avaliados de forma duplo-cega. O estudo incluiu 180 indivíduos e teve como desfecho primário a mudança na pontuação da escala MFM-32 após 12 meses de tratamento. Como desfechos secundários foram avaliadas mudanças nas escalas RULM e HFMSE e em outras escalas como *Spinal Muscular Atrophy Independence Scale* (SMAIS) e *Clinical Global Impression of Change* (CGI-C). Além disso, a segurança foi avaliada, incluindo os eventos adversos e o monitoramento oftalmológico.

No início do estudo, 38% (68 de 180 indivíduos) tinham idade superior ou igual a 12 anos, 50,6% eram do sexo feminino, 71,1% apresentavam AME tipo 2 e 28,9% AME tipo 3, sendo que a maior parte dos participantes possuíam 3 cópias de SMN2. Para o desfecho primário, a alteração média dos mínimos quadrados da linha de base na MFM-32 foi de 1,36 (IC 95% 0,61 a 2,11) no grupo risdiplam e -0,19 (-1,22 a 0,84) no grupo placebo, com diferença de tratamento de odds ratio (OR) de 1,55 (IC 95% 0,30 a 2,81, p=0,016) apresentando uma diferença significativa do tratamento à favor do risdiplam. Para os desfechos secundários:

- 38% (n = 44/115) dos pacientes tratados com risdiplam alcançaram ≥ 3 pontos de aumento na MFM-32, comparado a 24% (n = 14/59) no grupo placebo, conferindo um OR de 2,35 (IC 95% 1,01 a 5,44) a favor do risdiplam;
- 70% (n = 80/115) dos pacientes tratados com risdiplam que alcançaram pelo menos alguma mudança (pontuação ≥ 0) na pontuação total de MFM-32, contra 54% (n = 32/59) dos que receberam placebo (p = 0,043), conferindo um OR de 2,00 (IC95%: 1,02 a 3,93) a favor do risdiplam;
- foi observada alteração média dos mínimos quadrados na mudança da linha de base no escore total RULM entre os indivíduos do grupo risdiplam 1,61 (IC 95% 1,00 a 2,22) e aqueles do grupo placebo 0,02 (IC 95% -0,83 a 0,87), com um OR de 1,59 (IC 95% 0,55 a 2,62);
- não foi observada diferença entre os grupos para a alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base no escore total do HFMSE entre

indivíduos do grupo risdiplam 0,95 (IC 95% 0,29 a 1,61) e aqueles do grupo placebo 0,37 (IC 95% -0,54 a 1,28), com um OR de 0,58 (IC 95% -0,53 a 1,69);

- aumento na linha de base na pontuação total do membro superior no SMAIS relatado pelos cuidadores foi observado no grupo risdiplam 1,65 (IC 95% 0,66 a 2,63) em comparação com um declínio nas pontuações do grupo placebo - 0,91 (-2,23 a 0,42), com um OR 2,55 (0,93 a 4,17);
- a saúde global desde a linha de base, medida pela escala CGI-C apresentou uma proporção maior de indivíduos no grupo do risdiplam 48% (n = 57/120) com melhora em comparação ao grupo placebo 40% (n = 24/60) 1,38 com um OR de 0,70 a 2,74.

Os eventos adversos relatados com maior frequência com uso de risdiplam do que com uso de placebo foram: infecção do trato respiratório superior (32%; n=38), nasofaringite (26% ; n=31), pirexia (21%; n=25), dor de cabeça (20%; n=24), diarreia (17%; n=20), vômitos (14%; n=17), tosse (14%; n=17) e bronquite (7%; n=8). Para os eventos adversos graves, os mais frequentes foram pneumonia (8%; n=9), gastroenterite (2%; n=2), bacteremia (2%; n=2), influenza (2%; n=2), pirexia (2%; n=2) e infecção pulmonar (1%; n=1). As interrupções do tratamento foram de curto prazo e ocorreram em ambos os grupos (ou seja, dez eventos adversos levaram à interrupção da dose em oito pacientes no grupo risdiplam, com duração de 1 a 4 dias; três eventos adversos levaram à interrupção da dose em dois pacientes no grupo placebo, com duração de 6 a 7 dias). As avaliações oftalmológicas não mostraram evidência de toxicidade retiniana induzida pelo risdiplam.

O segundo estudo é uma revisão sistemática e meta-análise de comparação indireta entre o risdiplam e outros comparadores para o tratamento de AME tipo 1,2 e 3, cujos estudos foram identificados nas bases de dados Embase, MEDLINE, Cochrane, CENTRAL e em fontes de informações complementares. Os desfechos foram avaliados quanto à sobrevida livre de evento, sobrevida global, desfechos relacionados à função motora (HINE-2, CHOP INTEND, MFM-32) e eventos adversos. Os critérios de inclusão incluíram ensaios clínicos randomizados (ECR) e não randomizados, ensaios de braço único e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos. Os tipos de estudos incluídos foram ECR e ensaios de braço único, entre estes, os estudos incluídos na análise de comparação de tratamento indireta consistiam em dois estudos clínicos que investigaram o risdiplam (FIREFISH e SUNFISH) e dois estudos que investigaram o nusinersena (ENDEAR, CHERISH) e um estudo que investigou o onasemnogene abeparvovec (STR1VE-US). O método de comparação indireta ajustada por pareamento (MAIC) (na sigla inglês, MAIC, *matching-adjusted indirect treatment comparison*) foi utilizado na análise².

Para AME tipo 2 e 3 foram relatados dois ensaios clínicos: SUNFISH parte 2 (risdiplam) e CHERISH (nusinersena). O desfecho primário no estudo SUNFISH avaliou a alteração na linha de base na pontuação total do MFM-32 mas, como o estudo CHERISH não avaliou o mesmo desfecho, a comparação entre eles não foi possível. O desfecho primário HFMSE avaliado no estudo CHERISH permitiu a comparação entre os dois estudos, uma vez que este desfecho foi avaliado como secundário no estudo SUNFISH. Contudo, a pontuação do RULM foi avaliada para ambos os estudos como desfecho secundário. A comparação entre o risdiplam e nusinersena foi limitada, uma vez que a heterogeneidade entre os ensaios clínicos impediu uma comparação com a população total do SUNFISH parte 2. Assim, a análise indireta adotou o método de comparações indiretas ajustadas por pareamento MAIC, os pacientes do ensaio SUNFISH foram pareados com os pacientes do estudo CHERISH por meio das variáveis com impacto nos desfechos

idade, pontuação de função motora na linha de base e número de cópias SMN2. O pareamento reduziu o tamanho total da amostra do subconjunto SUNFISH para 68 pacientes. Os desfechos avaliados por meio da comparação indireta foram: desfecho relacionado à função motora (RULM) e eventos adversos graves².

As análises neste estudo não forneceram evidências suficientes para que se pudesse retirar conclusões robustas sobre a eficácia em termos da mudança na linha de base do RULM e a resposta deste desfecho entre o risdiplam e o nusinersena. Neste mesmo sentido, conclusões sobre a eficácia comparativa do HFMSE não pode ser realizada, não se observou melhorias comparáveis nas pontuações do HFMSE ao longo do tempo, bem como não se tirou conclusões concretas sobre a segurança relativa entre risdiplam e nusinersena².

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: recomendar a incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo II conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; recomendar a **não** incorporação ao SUS do risdiplam para tratamento de pacientes diagnosticados com AME do tipo IIIa, conforme Relatório de Recomendação nº 710/2022 disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/20220314_Relatorio_710_risdiplam_AMEtipolleIII.pdf

Referências

1. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21:42–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442221003677>
2. Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. In *Journal of Comparative Effectiveness Research* (Vol. 11, Issue 5, pp. 347–370). Future Medicine Ltd. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>.

QUESTÃO 5: O onasemnogeno abeparvoveque é eficaz no tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal (AME) com qualquer número de cópias do gene SMN2, especialmente quando comparado com as tecnologias já disponíveis no SUS (nusinersena e/ou risdiplam)?

Busca de evidências

A avaliação do uso do **onasemnogeno abeparvoveque** na AME 5q comparado a nusinersena e/ou risdiplam foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança dos medicamentos. A literatura foi revisada por meio de uma pergunta PICO (**Quadro I**). A atualização da estratégia de busca está descrita no **Quadro J**.

Quadro I - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão

P	População	Pacientes com AME
---	-----------	-------------------

I	Intervenção	onasemnogeno abeparvoveque
C	Comparadores	Nusinersena e/ou risdiplam
O	(Outcomes) Desfechos	Desfechos de eficácia: incluindo, mas não limitado a: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global, • Redução da necessidade de ventilação mecânica permanente, • Melhora na pontuação da escala CHOP INTEND e alcance de marcos motores. Desfechos de segurança: incluindo, mas não limitado a: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento.
S	(Study) Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, não-randomizados e estudos de observacionais (prospectivos e retrospectivos)

Quadro J - Estratégias de busca de evidências na base de dados.

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados																					
MEDLINE (via PubMed)	("Zolgensma"[TIAB] OR 18 "Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"[TIAB] OR "onasemnogene abeparvovec"[TIAB] OR "AVXS-101"[TIAB] OR "adeno-associated virus serotype 9"[TIAB])	415																					
EMBASE	('zolgensma':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovecxioi':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovec':ti,kw,ab OR 'avxs 101'/exp OR 'avxs 101' OR 'avxs 101':ti,kw,ab OR 'adenoassociated virus serotype 9':ti,kw,ab) AND [embase]/lim	728																					
Cochrane	<table border="0"> <tr> <td>ID</td> <td>SearchHits</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>ZOLGENSMA</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>'onasemnogene abeparvovec-xioi'</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>'onasemnogene abeparvovec'</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>AVXS-101</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>'adeno-associated virus serotype 9'</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</td> <td>26</td> </tr> </table>	ID	SearchHits		#1	ZOLGENSMA	3	#2	'onasemnogene abeparvovec-xioi'	1	#3	'onasemnogene abeparvovec'	4	#4	AVXS-101	8	#5	'adeno-associated virus serotype 9'	15	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	26	26
ID	SearchHits																						
#1	ZOLGENSMA	3																					
#2	'onasemnogene abeparvovec-xioi'	1																					
#3	'onasemnogene abeparvovec'	4																					
#4	AVXS-101	8																					
#5	'adeno-associated virus serotype 9'	15																					
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	26																					
LILACS	((zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec) OR (avxs-101) OR ((adenoassociated virus) AND (serotype 9))) AND (db:("LILACS"))	2																					
Total		1.171																					

Nota: A busca foi realizada em 05/01/2023

Seleção das evidências

Para responder à questão, após a execução das estratégias de busca nas bases de dados, 1.171 publicações foram recuperadas. Destas, 23 foram lidas na íntegra, porém nenhuma atendeu aos critérios estabelecidos pela pergunta PICOS.

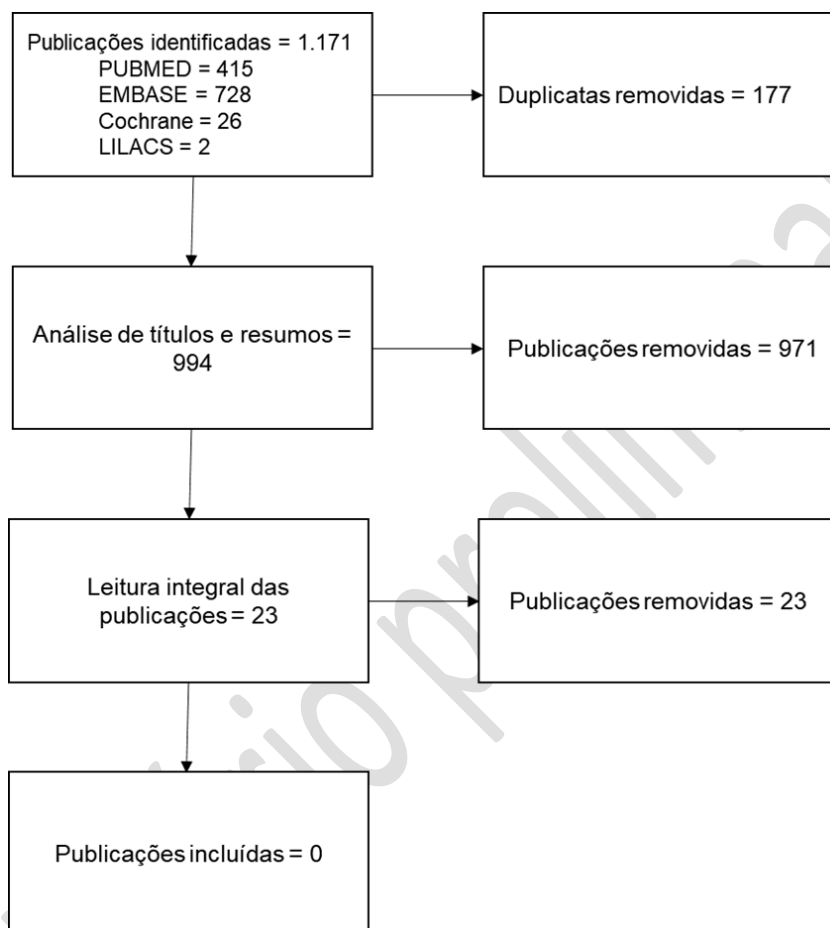


Figura C: Diagrama de busca da pergunta 5

Conclusão sobre as evidências selecionadas:

Não foram encontrados estudos em que o uso do onasemnogeno abeparveque foi comparado diretamente com o uso de nusinersena e/ou risdiplam. Portanto, não é possível concluir qual dos medicamentos apresenta melhor benefício clínico.

RECOMENDAÇÃO DA CONITEC: Recomenda-se manter a indicação do onasemnogeno abeparveque determinada pela PORTARIA SCTIE/MS Nº 172, DE 6 DE DEZEMBRO DE 2022: pacientes pediátricos até 6 meses de idade com Atrofia Muscular Espinhal (AME) do tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, conforme protocolo estabelecido pelo Ministério da Saúde e Acordo de Compartilhamento de Risco.

QUESTÃO 6: O uso do onasemnogeno abeparvoveque antes ou após o uso de nusinersena e/ou risdiplam resulta em algum benefício clínico para o paciente?

A avaliação de benefícios clínicos associados ao uso do **onasemnogeno abeparvoveque** na AME 5q tipo 1 antes ou após a utilização de nusinersena e/ou risdiplam foi realizada por meio de uma revisão sistemática sobre a eficácia, efetividade, segurança dos medicamentos. A literatura foi revisada por meio da pergunta PICOS (**Quadro J**). A atualização da estratégia de busca está descrita no **Quadro K**.

Quadro J - Pergunta estruturada utilizada para responder à questão

P	População	Pacientes com AME
I	Intervenção	onasemnogeno abeparvoveque
C	Comparadores	Nusinersena e/ou risdiplam
O	(Outcomes) Desfechos	Desfechos de eficácia: incluindo, mas não limitado a: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global, • Redução da necessidade de ventilação mecânica permanente, • Melhora na pontuação da escala CHOP INTEND e alcance de marcos motores. Desfechos de segurança: incluindo, mas não limitado a: <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos e eventos adversos graves relacionados ao tratamento.
S	(Study) Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, não-randomizados e estudos observacionais (prospectivos e retrospectivos)

Quadro K - Estratégias de busca de evidências na base de dados

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
MEDLINE (via PubMed)	("Zolgensma"[TIAB] OR 18 "Zolgensma"[Supplementary Concept] OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"[TIAB] OR "onasemnogene abeparvovec"[TIAB] OR "AVXS-101"[TIAB] OR "adeno-associated virus serotype 9"[TIAB])	415
EMBASE	('zolgensma':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovecxioi':ti,kw,ab OR 'onasemnogene abeparvovec':ti,kw,ab OR 'avxs 101'/exp OR 'avxs	728

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados																					
	101' OR 'avxs 101':ti,kw,ab OR 'adenoassociated virus serotype g':ti,kw,ab) AND (embasel/lim																						
Cochrane	<table border="0"> <tr> <td>ID</td> <td>SearchHits</td> <td></td> </tr> <tr> <td>#1</td> <td>ZOLGENSMA</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>#2</td> <td>'onasemnogene abeparvovec-xioi'</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>#3</td> <td>'onasemnogene abeparvovec'</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>#4</td> <td>AVXS-101</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>#5</td> <td>'adeno-associated virus serotype g'</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>#6</td> <td>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5</td> <td>26</td> </tr> </table>	ID	SearchHits		#1	ZOLGENSMA	3	#2	'onasemnogene abeparvovec-xioi'	1	#3	'onasemnogene abeparvovec'	4	#4	AVXS-101	8	#5	'adeno-associated virus serotype g'	15	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	26	26
ID	SearchHits																						
#1	ZOLGENSMA	3																					
#2	'onasemnogene abeparvovec-xioi'	1																					
#3	'onasemnogene abeparvovec'	4																					
#4	AVXS-101	8																					
#5	'adeno-associated virus serotype g'	15																					
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	26																					
LILACS	((zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi) OR (onasemnogene abeparvovec) OR (avxs-101) OR ((adenoassociated virus) AND (serotype g))) AND (db:("LILACS"))	2																					
Total		1.171																					

Nota: A busca foi realizada em 05/01/2023

Seleção das evidências

Para responder à questão, após a execução das estratégias de busca nas bases de dados, 1.171 publicações foram recuperadas. Destas, 23 foram lidas na íntegra e 8 foram selecionadas.

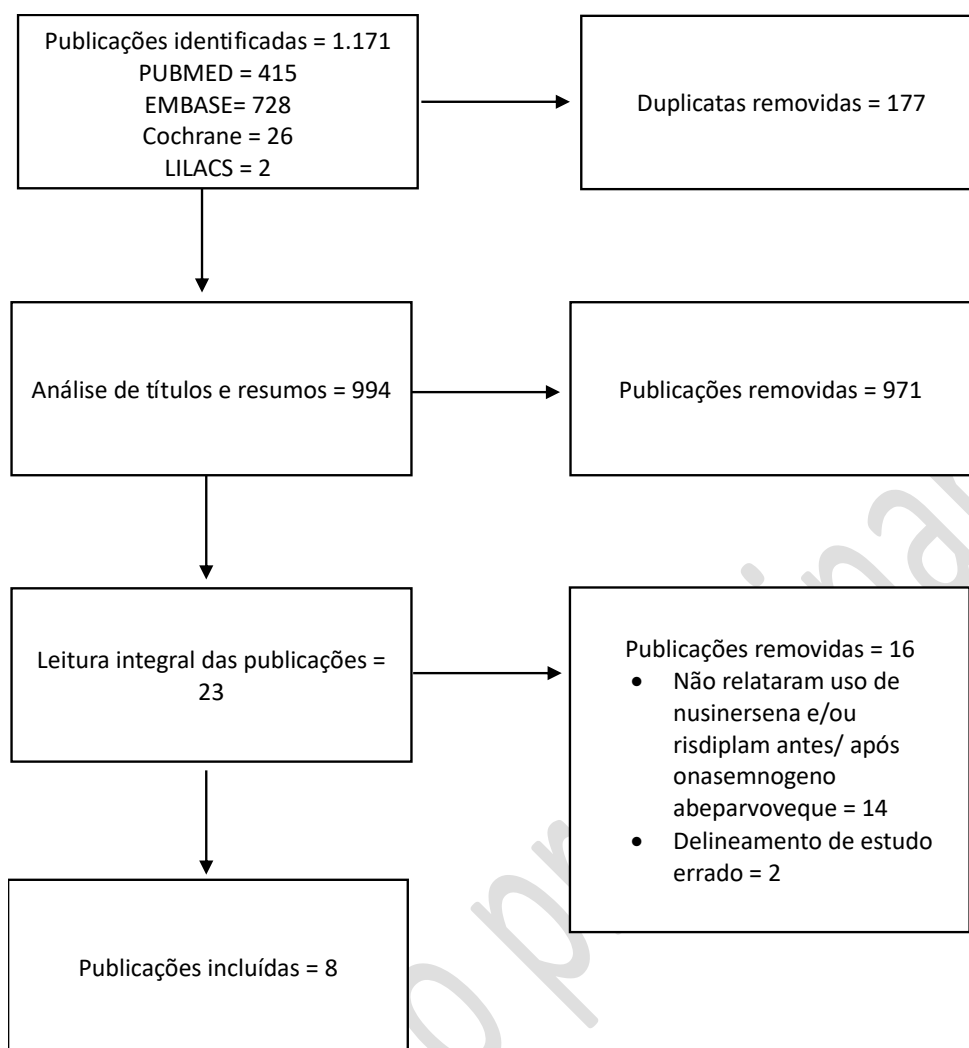


Figura D: Diagrama de busca da pergunta 6.

Conclusão sobre as evidências selecionadas:

Não foram encontrados estudos de eficácia que compararam diretamente o uso do onasemnogeno abeparvoveque com o uso de nusinersena e/ou risdiplam. No entanto, foram identificados estudos observacionais contendo alguns pacientes que utilizaram nusinersena e/ou risdiplam antes ou após onasemnogeno abeparvoveque. Trata-se de análises descritivas contendo uma pequena amostra de pessoas.

Quadro L - Resumo das publicações identificadas para a pergunta 6

Publicações avaliadas	Comentários
Bitteti et al., 2022	Nesta coorte contendo pessoas com AME tipo 1 e até 3 cópias do SMN2 foi relatado o aumento 2 pontos da mediana da pontuação CHOP-INTEND um mês após a troca de nusinersena por onasemnogeno abeparvoveque (7

Publicações avaliadas	Comentários
	pessoas). Após 3 meses, foi verificado um aumento de 10 pontos. Wilcoxon signed-rank test $p = 0.4036$ para 1 mês e $p = 0.0467$ para 3 meses.
D'Silva et al., 2022	Esta coorte incluiu pessoas com AME tipo 1 sem restrição para o número de cópias de SMN2. 19/21 pessoas fizeram uso prévio de nusinersena. Dentre elas, cinco continuaram o uso após onasemnogeno abeparvoveque. Aqueles previamente tratados com nusinersen mostraram ganhos na função motora, assim como aqueles que receberam nusinersena após onasemnogeno abeparvoveque. No entanto, foi demonstrado maior ganho motor ao longo do uso de nusinersena do que após o uso do onasemnogeno abeparvoveque.
Friese et al., 2021	Esta coorte retrospectiva incluiu 8 pessoas com AME que fizeram uso de nusinersena previamente ao onasemnogeno abeparvoveque.
Harada et al., 2020	Esta coorte retrospectiva inclui 5 pessoas que realizaram uso de nusinersena antes e/ou após onasemnogeno abeparvoveque. Os autores demonstraram melhoras nas condições físicas dos participantes, mas não houve comparação com desfechos obtidos por participantes que utilizaram apenas onasemnogeno abeparvoveque.
Lee et al., 2022	Esta coorte incluiu 6 pessoas com AME tipo 1 ou 2 que realizaram uso de nusinersena antes do onasemnogeno abeparvoveque. Foi verificado aumento na pontuação CHOP-INTEND em todos os participantes, mas não houve comparação com desfechos obtidos por participantes que utilizaram apenas onasemnogeno abeparvoveque.
Mendell et al., 2021	Esta coorte se trata da extensão de cinco anos do estudo de fase 1 START incluindo pessoas com AME e duas cópias do gene SMN 2. Sete dos 13 participantes estavam recebendo nusinersen concomitantemente (3 pacientes na coorte de baixa dose e 4 na coorte de dose terapêutica) em uma tentativa de maximizar o benefício e não por causa de uma perda na função motora ou percepção. Os dois participantes que atingiram novos marcos motores não utilizaram nusinersena em momento algum.
Waldrop et al., 2020	Esta coorte prospectiva incluiu 21 pessoas com AME, dentre elas 11 realizaram uso de nusinersena previamente ao onasemnogeno abeparvoveque. Foi verificado aumento na pontuação CHOP-INTEND em todos os participantes, mas não houve comparação com desfechos obtidos por participantes que utilizaram apenas onasemnogeno abeparvoveque.
Weiß et al., 2021	Houve aumento na pontuação da escala CHOP-INTEND em pessoas que utilizaram nusinersena antes do onasemnogeno

Publicações avaliadas	Comentários
	abeparvoveque (8,8 pontos entre a terapia de substituição gênica e o acompanhamento de 6 meses ($p < 0,0001$)). Porém, foi observado maior aumento na pontuação no grupo que não realizou tratamento prévio (9,4 pontos entre a terapia de substituição gênica e o acompanhamento de 6 meses ($p = 0,0030$)).

Os resultados dos estudos recuperados são inconclusivos a respeito dos benefícios clínicos associados ao uso de nusinersena e/ou risdiplam antes ou após onasemnogeno abeparvoveque. Seria necessário a realização de estudos prospectivos com amostras maiores e um período mais longo para obter resultados conclusivos.

Referências

1. Bitetti I, Lanzara V, Margiotta G, Varone A. Onasemnogene abeparvovec gene replacement therapy for the treatment of spinal muscular atrophy: a real-world observational study. *Gene Ther.* 2022;(May):1–6.
2. D'Silva AM, Holland S, Kariyawasam D, Herbert K, Barclay P, Cairns A, et al. Onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy: an Australian experience of safety and efficacy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(3):339–50.
3. Friese J, Geitmann S, Holzwarth D, Müller N, Sassen R, Baur U, et al. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec-A Single Centre Experience. *J Neuromuscul Dis [Internet].* 2021 [cited 2023 Jan 30];8:209–16. Available from: www.smartcare.
4. Harada Y, Rao VK, Arya K, Kuntz NL, DiDonato CJ, Napchan-Pomerantz G, et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve.* 2020;62(4):550–4.
5. Lee S, Lee YJ, Kong J, Ryu HW, Shim YK, Han JY, et al. Short-term clinical outcomes of onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy. *Brain Dev [Internet].* 2022;44(4):287–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2021.12.006>
6. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, Powers B, Iammarino MA, Miller NF, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3).
7. Weiß C, Ziegler A, Becker LL, Johannsen J, Brennenstuhl H, Schreiber G, et al. Gene replacement therapy with onasemnogene abeparvovec in children with spinal muscular atrophy aged 24 months or younger and bodyweight up to 15 kg: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2022;6(1):17–27.
8. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834–41.

APÊNDICE 3 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO/DAS DIRETRIZES

Relatório ou Portaria de Publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ao SUS
	Atualização devido à incorporação de tecnologias no SUS	Onasemnogeno abeparvoeque para tratamento de pacientes com AME tipo I que estejam fora de ventilação invasiva acima de 16 horas por dia, no âmbito do Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 793 e Portaria SCTIE/MS nº 172, de 07 de dezembro de 2022	Não possui
Portaria Conjunta SAES/SECTICS/MS nº 06 - 15/05/2023 Relatório de Recomendação nº 784/2022	Atualização devido à ampliação de uso de tecnologias no SUS	Risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo II no âmbito do Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 710 de 2022 e Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022 Risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo I no âmbito do Sistema Único de Saúde. Relatório de Recomendação nº 709 de 2022 e Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022	Não incorporar ao SUS: Risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo IIIa Relatório de Recomendação nº 710 de 2022 e Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022
Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 03/2022 Relatório de Recomendação nº 691/2021	Atualização devido à ampliação de uso de tecnologias no SUS	Nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo II, com diagnóstico até os 18 meses de idade. Relatório de Recomendação nº 595/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 103 nº 06/2021	Nusinersena para tratamento da atrofia muscular espinhal 5q tipo III - Relatório de Recomendação nº 595/2021 e Portaria SCTIE/MS nº 103 nº 06/2021
Portaria Conjunta SAES-SCTIE/MS nº 15, de 22/2019. Relatório de Recomendação nº 449/2019	Elaboração da primeira versão do documento	Nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I. Relatório de Recomendação nº 449/2019 e Portaria SCTIE/MS nº 24/2019	-



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136