

Relatório de **recomendação**

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Nº 784

Novembro/2022

Atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos I e II



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipos 1 e 2



2022 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 Insumos Estratégicos da Saúde - SCTIE

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: 70058-900 – 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/SCTIE/MS

Comitê Gestor

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

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

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde – SAES/MS

Grupo Elaborador

Centro Colaborador do SUS - Avaliação de Tecnologias & Excelência em Saúde – CCATES

Augusto Afonso Guerra Júnior - CCATES/UFMG

Juliana Alvares-Teodoro - CCATES/UFMG

Francisco de Assis Acúrcio - CCATES/UFMG

Álex Brunno do Nascimento Martins - CCATES/UFMG

Bárbara Rodrigues Alvernaz dos Santos - CCATES/UFMG

Maiara Silva Araujo - CCATES/UFMG

Roberto Lúcio Muniz Júnior - CCATES/UFMG

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

Brígida Dias Fernandes – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Rosângela Maria Gomes – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Revisão

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

Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – Coordenadora Substituta - CGPCDT/DGITS/SECTICS/MS

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Ávila Teixeira Vidal – Coordenadora CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITS/SCTIE/MS

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados 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.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo 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 dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, 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 definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. 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, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição da sociedade, por

meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta desta atualização do PCDT de Atrofia Muscular Espinhal (AME) tipos I e II é uma demanda proveniente da 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. Destaca-se que o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo IIIa foi avaliado pela Conitec e não foi incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022.

Este Protocolo aborda as atrofia muscular 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 tipo IB/C e tipo II em caso de doentes com diagnóstico genético confirmado e sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente (24 horas/dia).

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec, presentes na sua 111ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 03 e 04 de agosto de 2022, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação da atualização deste Protocolo.

CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 057/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Medular Espinhal 5q Tipos I e II, foi realizada entre os dias 13/09/2022 e 03/10/2022. Foram recebidas 187 contribuições, provenientes de profissionais de saúde (44%), pacientes (7%), interessados no tema (18%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (23%) e empresas e organizações da sociedade civil (8%).

A maior parte das contribuições (91%) foi oriunda de pessoas físicas. A maioria era branca (75%) e do sexo feminino (65%), residentes da região sudeste do país (47%) e com idade entre 25 e 39 anos (47%). Das 187 contribuições recebidas, 62% avaliaram a proposta de PCDT como positiva, 69 (37%) avaliaram como muito boa, 22 (12%) avaliaram como boa, 25 (13%) como regular, 38% avaliaram de forma negativa como ruim 24 (13%) e 47 (25%) muito ruim.



As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

O Quadro I apresenta um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

Quadro I - Resumo das análises das contribuições recebidas

Avaliações Positivas: 116 (62%)	Negativas: 71 (38%)
<i>Muito boa: 37%</i>	<i>Ruim: 13%;</i>
<i>Boa: 12%</i>	<i>Muito ruim: 25%</i>
<i>Regular: 13%</i>	

Das 187 contribuições, 85 (46%) não apresentaram justificativa para a avaliação. Das 102 contribuições que apresentaram justificativas para a avaliação, **44 (43%) sugeriram que fosse respeitada a autonomia do médico prescritor na decisão de qual medicamento iniciar o tratamento**. Além destas, foram recebidas sugestões de pessoas físicas quanto à incorporação dos outros medicamentos para AME ainda não avaliados pela CONITEC. Agradecemos as sugestões recebidas no processo de consulta pública aberto a toda a sociedade brasileira, tanto para pessoas jurídicas, quanto físicas. Muitas sugestões contribuíram, decisivamente, para a melhoria do texto deste PCDT.

O Quadro II aponta as sugestões e alterações realizadas em virtude das contribuições no processo de revisão, originadas a partir da consulta pública.

Quadro II - Contribuições da CP nº 57/2022 e respectivas respostas

Contribuição	Resposta
Diagnóstico	
Crítica sobre o número de cópias do gene SMN2 por tipo de AME (Quadro 1). Alegou-se que para os diferentes tipos de AME, existem pacientes apresentando outros números de cópias, além dos incluídos no quadro. ...”recomenda-se corrigir a coluna “Número de Cópias de SMN2” dos Quadros 1 e 2 apresentados no relatório respectivamente às páginas 10 e 12, para refletir todas as realidades	Não acatada. O número de cópias de SMN2 apresentado no quadro 1 do PCDT e o início de aparecimento dos sintomas definem os tipos de AME. A recomendação favorável à incorporação da Conitec considerou que, dentre as evidências apresentadas nos ensaios clínicos pelos fabricantes, há benefício claro para pacientes com até 3 cópias do gene SMN2.

Contribuição	Resposta
de manifestações clínicas, conforme sugestão abaixo (com base em CALUCHO, 2018)”	
Critérios de inclusão	
Sugestão de <i>incluir no PCDT pacientes com AME tipo III e tipo IV.</i>	<p>Não acatada.</p> <p>A proposta para elaboração deste PCDT foi incluir os pacientes com AME tipos I e II em virtude das deliberações da CONITEC e conforme os relatórios de recomendação de incorporação de nusinersena e risdiplam, previamente publicados. Os relatórios foram favoráveis ao uso, no âmbito do SUS, do nusinersena e do risdiplam em pacientes com os tipos I e II de AME.</p>
Sugestão de <i>incluir pacientes que perderam a capacidade de sentar sem apoio</i> , em especial os pacientes com o tipo II da doença.	<p>Não acatada.</p> <p>Foi adotada neste PCDT a classificação de tipos de AME de Barry; Russman (2007) e Verhaart et al., (2017). Nesse contexto, considerando o tipo II de AME, os critérios de inclusão preveem abranger pacientes com idade maior que 12 anos, desde que preservada a capacidade de se sentar (com ou sem apoio) e a função dos membros superiores. No entanto, os ensaios clínicos e estudos observacionais não deixam claro se pacientes sem a capacidade de sentar sem apoio se beneficiam do uso dos medicamentos.</p>
Sugestão de <i>incluir no PCDT pacientes com mais de 25 anos</i> e que mantêm alguma função dos membros superiores.	<p>Sugestão acatada pois estes pacientes já são contemplados no PCDT.</p> <p>O Protocolo inclui pacientes com mais de 12 anos, desde que preservada as funções motoras.</p>
Sugestão de <i>rever o critério que trata da inclusão de pacientes que pesem, pelo menos, o terceiro percentil</i> de peso corporal.	<p>Sugestão acatada..</p> <p>Apesar do peso ter sido um dos critérios de elegibilidade do ensaio clínico pivotal do nusinersena para AME tipo I (Finkel et al., 2017), não foram encontradas novas evidências sobre o percentil de peso e efeito terapêutico dos medicamentos. Continua sendo relevante a condição nutricional adequada, por garantir o benefício clínico do tratamento e a segurança do paciente.</p>
<p>Sugestão de <i>não citar o número de cópias de SMN2 nos critérios de inclusão de pacientes com AME tipo I sintomáticos.</i></p> <p>“O paciente elegível para uso de nusinersena ou risdiplam deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1b/c ou II, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação:</p> <p>Para pacientes com AME 5q do Tipo 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético 	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>O número de cópias de SMN2 apresentado no quadro 1 do PCDT e início de aparecimento dos sintomas definem os tipos de AME. A recomendação favorável a incorporação da Conitec considerou que, dentre as evidências apresentadas nos ensaios clínicos pelos fabricantes, há benefício claro para pacientes com até 3 cópias do gene SMN2.</p>



Contribuição	Resposta
<p>confirmado de AME 5q e presença de pelo menos duas cópias de SMN2.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de pelo menos duas cópias de SMN2 e início dos sintomas até o sexto mês de vida. <p>Para pacientes com AME 5q do Tipo 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, diagnóstico genético confirmado de AME 5q e presença de pelo menos duas cópias de SMN2. - Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5; início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida; e ter até 25 anos de idade no início do tratamento, OU ter mais de 25 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de sentar-se sem apoio e a função de membros superiores. 	
<p>Recomendação de <i>adoção do teste do pezinho para diagnóstico da AME</i> em pacientes pré-sintomáticos.</p>	<p>Sugestão parcialmente acatada.</p> <p>Foi incluída uma nota sobre a existência do “teste do pezinho” para AME no quadro 2. O PCDT já preconiza a realização de testes genéticos para confirmação diagnóstica da AME. Caso os resultados obtidos com o “teste do pezinho” adotem os mesmos padrões, este poderá ser utilizado, desde que o paciente preencha os critérios de inclusão.</p>
<p>Sugestão de eliminar o trecho <i>“crianças com histórico familiar de AME” do diagnóstico de pacientes pré-sintomáticos com AME tipo I e tipo II.</i> Ampliar o acesso aos medicamentos usando apenas o critério do teste genético.</p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>O histórico familiar representa um importante parâmetro para o tratamento. Muitos pacientes apresentam a doença muito tardia e estariam expostos precocemente a um tratamento que também pode produzir eventos adversos com gravidade variável.</p>
<p>Sugestão de corrigir o Quadro 2, que se refere às características da AME tipo I e tipo II. Sugeriu-se adotar o tipo 0 como AME de início pré-natal e o tipo IA como AME de início em até duas semanas de vida.</p> <p><i>Sugeriu-se atualizar o PCDT para incluir o tipo IA, retirando os pacientes com esse tipo de AME dos critérios de exclusão.</i></p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>Os ensaios clínicos dos fabricantes só incluíram pacientes com número de cópias maior que 2. O PCDT incluiu pacientes, conforme as recomendações de incorporação da Conitec. Caso o paciente apresente sinais precoces ao nascer e haja confirmação por diagnóstico genético com número de cópias igual a 2 ou 3 do gene SMN2, o paciente será elegível ao tratamento com os medicamentos incorporados.</p>

Contribuição	Resposta
<p>Existem alguns pacientes com AME tipo I e tipo II com mais de três cópias do gene SMN2. Sugestão para incluir pacientes de AME com mais de 3 cópias do gene SMN2.</p>	<p>Sugestão não acatada. O número de cópias apresentado no quadro 1 do PCDT e idade de início dos sintomas, define os tipos de AME. A decisão de incorporação pela Conitec seguiu as evidências apresentadas nos ensaios clínicos dos medicamentos incorporados e apenas considerou que havia clareza de benefício para pacientes com até 3 cópias.</p>
Critérios de exclusão	
<p>Com relação ao critério de ventilação mecânica, sugestão de ampliação de 21 dias para 6 meses no período necessário de ventilação mecânica invasiva permanente durante 24 horas por dia.</p>	<p>Sugestão não acatada. O referido critério foi definido no processo de incorporação das tecnologias, por não haver evidências nos ensaios clínicos apresentados pelos fabricantes de benefício no uso dos medicamentos em pacientes com suporte ventilatório invasivo permanente.</p>
<p>Sugestão de adotar como critério de exclusão para qualquer um dos medicamentos, a presença de lesão cerebral secundária a insulto hipóxico-isquêmico, uma vez que os pacientes que atendam a esse critério não se beneficiarão do tratamento.</p>	<p>Sugestão não acatada. A sugestão é relevante, mas seria necessário avaliar a extensão do dano, para definir adequadamente os parâmetros dentro do critério de exclusão. Até o momento, não foram apresentadas evidências científicas que permitissem adotar tal sugestão.</p>
<p>Sugestão de ampliar o uso do risdiplam para pacientes menores de 2 meses de idade. Foi citada bula americana do medicamento em que o <i>Food and Drug Administration</i> autorizou o uso do risdiplam nessa faixa etária e o estudo que viabilizou tal aprovação.</p>	<p>Sugestão não acatada. O órgão regulador sanitário responsável pelo registro de medicamentos no Brasil é a Anvisa. Segundo a bula aprovada do medicamento no Brasil, não há indicação para o uso do medicamento em pacientes com menos de 2 meses de idade.</p>
Tratamento não farmacológico	
<p>Sugestão de estruturar no protocolo o cuidado ampliado com suporte nutricional, fonoaudiológico, fisioterapêutico e médico especializado. Nesse contexto, foi colocada a necessidade de que os pacientes com AME tenham 1h (não foi especificado se 1h semanal ou mensal) de terapia e com profissionais capacitados que entendam sobre a doença.</p>	<p>Sugestão acatada.. O texto do PCDT foi alterado. A seção “cuidados ortopédicos” foi modificada para “Cuidados Ortopédicos, Fisioterapia, Fonoaudiologia e Terapia Ocupacional” para incluir o cuidado ampliado. As cargas horárias de terapias multiprofissionais devem ser definidas a critério médico em conjunto com a equipe multiprofissional e a família do paciente. Estes cuidados já estão previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.</p>
<p>Para os distúrbios de deglutição apresentados por alguns pacientes, não foi definida uma suplementação alimentar industrializada a ser fornecida pelo SUS.</p>	<p>Sugestão não acatada. A AME é uma doença que acomete pacientes em diferentes faixas etárias. A suplementação nutricional depende de avaliação de cada paciente, faixa etária, estágio da doença e carência nutricional. A escolha da suplementação nutricional deve estar a cargo dos profissionais de saúde responsáveis pelo paciente.</p>

Contribuição	Resposta
<p>Tratamento farmacológico</p> <p>Tratamento Medicamentoso: a definição da primeira linha de terapia em novos pacientes acima de dois meses de idade é inadequada.</p> <p>“... elevada taxa de sucesso da administração intratecal de nusinersena em pacientes com AME...”.</p> <p>“...potenciais dificuldades na administração do risdiplam pela via oral em crianças que podem rejeitar ou regurgitar a solução contendo o medicamento...”.</p> <p>Sugestão de preservar a autonomia do médico (e, se necessário, juntamente com o paciente ou seus familiares) em decidir qual o melhor tratamento para cada paciente.</p> <p>“...deixar a critério do médico a decisão de quando realizar a mudança de tratamento ou adicionar aos critérios a possibilidade de troca devidamente justificada por um médico...”;</p> <p>...“Se não for possível deixar muito clara esta flexibilidade durante os tratamentos no PCTD, opinamos contrariamente a qualquer direcionamento inicial para determinado tratamento, pois prejuízos ou dificuldades futuras aos pacientes tornar-se-ão intransponíveis”...</p>	<p>Sugestão acatada.</p> <p>O tratamento pode ser iniciado com risdiplam ou nusinersena, para pacientes maiores de 2 meses de idade, sendo que a escolha do medicamento deve ser realizada pelo paciente ou por seus responsáveis legais, em conjunto com o prescritor. Para os pacientes menores de dois meses de idade, o tratamento deve ser iniciado com nusinersena.</p>
<p>Sugestão de incluir no PCDT o medicamento onasemnogene abeparvovec.</p>	<p>Sugestão não acatada.</p> <p>O medicamento não foi incorporado ao SUS.</p>
<p>Pacientes com AME Tipo 1 maiores que 2 meses de idade</p> <ul style="list-style-type: none"> • O tratamento medicamentoso para pacientes com AME Tipo 1 maiores que dois meses de idade e que preenchem os critérios de inclusão deste Protocolo (Item 5) deve ser iniciado com risdiplam. 	<p>O tratamento pode ser iniciado com risdiplam ou nusinersena, para pacientes maiores de 2 meses de idade, sendo que a escolha do medicamento deve ser realizada pelo paciente ou por seus responsáveis legais, em conjunto com o prescritor.</p>
<p>Sugestão de esclarecer sobre a combinação de tratamento onasemnogene abeparvovec mais nusinersena, onasemnogene abeparvovec mais risdiplam e nusinersena mais risdiplam.</p>	<p>Sugestão já contemplada, uma vez que o Protocolo preconiza que:</p> <p>“O nusinersena e o risdiplam são as alternativas medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde e a utilização simultânea desses medicamentos não é indicada, devido à falta de evidências que demonstrem benefícios clínicos e segurança para os pacientes com essa associação.”</p>

Contribuição	Resposta
	Já o medicamento onasemnogene abeparvovec não está incorporado ao SUS.
Especificar quais são os eventos adversos graves que podem justificar a mudança entre medicamentos	Sugestão acatada. Foi adicionada nota de página citando as reações adversas graves na seção 7.2 Tratamento medicamentoso.
Sugestão de ampliar os estabelecimentos que podem realizar a administração intratecal do nusinersena . Foi colocado como justificativa o fato de os centros de referência não terem como absorver toda a demanda de administrações , bem como a possibilidade de os pacientes apresentarem dificuldade para acessarem o estabelecimento. “... a administração intratecal é simples e pode ser feita por qualquer médico com experiência em punção lombar...” .	Sugestão não acatada. A administração do nusinersena deve ser realizada por médico experiente (pediatra, neurologista ou geneticista), utilizando técnicas seguras e assépticas durante a sua preparação e administração. Uma vez que os pacientes de AME podem apresentar contraturas e escoliose, é recomendável que a ultrassonografia ou outros exames de imagem sejam usados para orientar a colocação da agulha espinhal, particularmente em pacientes mais jovens ou naqueles que possam necessitar de punção cervical guiada por imagem. Até o momento, o número de pacientes que demandam administração intratecal parece adequado à rede existente para aplicação.
Critérios de interrupção e troca: Regressão nas escalas de mobilidade deve conter critérios claros . Critérios de troca: O tempo de avaliação para troca entre de risdiplam para nusinersena deve ser mais curto . Reduzir o tempo de avaliação para a mudança entre medicamentos, em que foi baseada a conduta de mudança no tratamento com risdiplam para nusinersena em caso regressão de nos indicadores de mobilidade .	Sugestão acatada. Os critérios de interrupção e de troca passaram a ter a seguinte redação: “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. Será considerado regressão na escala de mobilidade, quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.”
Crítica quanto à definição de tratamento mais barato . Recorrentemente, foi lembrado que os custos com o tratamento com risdiplam são menores até quando o paciente apresenta 12kg.	Sugestão não acatada. Nos relatórios de recomendação da Conitec sobre o risdiplam, a avaliação econômica foi de custo-efetividade. Nesta avaliação, o risdiplam demonstrou dominância estendida em relação ao nusinersena, mostrando que existe um custo médio incremental mais elevado para risdiplam, mas com mais benefícios (QALY). Um cenário demonstrou que seu uso pode ser mais vantajoso economicamente para pacientes até os 12 anos de idade.

Contribuição	Resposta
Sugestão de recomendar, antes da administração do nusinersena, aspiração do mesmo conteúdo do medicamento a ser administrado pela via intratecal.	Sugestão acatada. A recomendação foi adicionada ao item 7.2 do PCDT.
Observação sobre gestação e lactância : o uso de nenhum dos dois medicamentos deve ser mantido nestas situações, devido a falta de dados de segurança para ambas substâncias.	Sugestão acatada. Apesar de a orientação já constar no PCDT, o texto foi reescrito para dar maior clareza.
Sugestão de aumentar a frequência de reavaliação de peso a fim de evitar subdosagem para Risdiplam	Sugestão acatada. O texto foi alterado para: “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 5mg não foram estudadas e não são recomendadas. Não há dados disponíveis em bebês com menos de 2 meses de idade”.
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 permanente por 24 horas de ventilação por dia, continuamente, por período \geq 90 dias, OU regressão, em relação à pontuação inicial, de mais de 3 pontos nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento; b) Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao risdiplam; c) Gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais. d) Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso (este critério não exclui eventual decisão futura de retomar o	Sugestão acatada. Os critérios de interrupção e de troca passaram a ter a seguinte redação: “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. Será considerado regressão na escala de mobilidade, quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.” O item abaixo foi incluído para nusinersena e risdiplam: d) Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso (este critério não exclui eventual decisão futura de retomar o

Contribuição	Resposta
<p>tratamento); Nusinersena</p> <p>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:</p> <p>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 \geq 90 dias; OU regressão, em relação à pontuação inicial, de mais de 3 pontos nos indicadores de mobilidade (escalas CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento;</p> <p>b) Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano;</p> <p>c) Presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de SNC;</p> <p>d) Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena;</p> <p>e) Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais se submeter a criança ao tratamento medicamentoso (este critério não exclui eventual decisão futura de retomar o tratamento)</p>	
<p>Monitoramento</p>	
<p>Sobre as escalas motoras a serem escolhidas no Apêndice 1: sugestão para tornar mais claro que o médico deve escolher apenas uma das duas escalas e sugestão para disponibilização de orientações sobre como aplicar as escalas, dado o suposto pouco preparo que têm os profissionais no Brasil para aplicar as escalas.</p> <p>Ainda sobre as escalas, afirmou-se que as mesmas não representam real ganho motor e qualidade de vida nos portadores de AME. Especificamente nesta contribuição, o exame clínico neurológico foi a metodologia indicada para substituir as escalas</p>	<p>Sugestão parcialmente acatada.</p> <p>Sobre as orientações para aplicação das escalas, a escala HFMSE já estava contemplada com um guia detalhado de como aplicar a escala. A partir da sugestão, foi adicionado um guia também para a escala CHOP-INTEND.</p> <p>Com relação às escalas, o uso dessas foi realizado pelos fabricantes para medir o efeito terapêutico dos medicamentos nos ensaios clínicos. As decisões dos órgãos sanitários (ANVISA; FDA) e da Conitec se baseiam nestas medidas para compreender o desempenho dos medicamentos. O médico assistente e a equipe multidisciplinar de profissionais de saúde envolvidos no cuidado ao paciente com AME devem estar capacitados para optar pela aplicação e o preenchimento da escala de pontuação para registrar a evolução da</p>

Contribuição	Resposta
	função motora que mais se adequa à situação clínica do paciente.
Sugestão de adicionar ao monitoramento a escala MFM-20 e MFM-32 , validada para o português.	Sugestão não acatada. As escalas sugeridas não foram utilizadas em todos os ensaios clínicos que demonstraram a eficácia dos medicamentos. Utilizar outras escalas comprometeria a comparabilidade e impediria a avaliação de desempenho das tecnologias.
Sugestão de ampliar de três para seis meses o tempo entre uma avaliação e outra . Alegou-se que três meses é pouco tempo para ser demonstrada mudança nas escalas de mobilidade e que não existem centros suficientes para atender à demanda com tal frequência de tempo de avaliação.	Sugestão não acatada. A solicitação do medicamento é atualizada a cada 3 meses e já é realizada pelos médicos assistentes. Este período está em consonância com a frequência de dispensação de medicamentos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica do SUS. Nas avaliações clínicas, não são avaliadas apenas mudanças nas escalas de mobilidade, mas outros parâmetros que podem demandar o ajuste ou até mesmo a interrupção do tratamento.
Dispensação	
Dada a falta de estrutura das farmácias do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica em preparar o risdiplam , foi feita sugestão de atribuir ao paciente o procedimento de preparo do medicamento.	Sugestão não acatada. A Anvisa não permite a dispensação de risdiplam sem que seja realizado o procedimento de reconstituição definido na bula e de acordo com as boas práticas regulamentadas. De acordo com a Anvisa, a reconstituição do medicamento deverá ser realizado em farmácias.
Sabendo que intercorrências no tratamento são acompanhadas de regressão motora e respiratória, foi feita sugestão de desconsiderar regressões que tenham sido provocadas por intercorrências durante o período de avaliação.	Sugestão não acatada. Foi estabelecido um período de tempo considerável para que, mesmo com a presença de intercorrências, ocorra mudança nos valores de mobilidade das escalas e possa ser atribuída a efetividade do tratamento.
<p>“Neste ponto, destaca-se a inviabilidade de realizar este procedimento de constituição do pó (manipulação magistral) nas Farmácias de Medicamento Especializado, por não haver local adequado.”</p> <p>“Sugerimos que esteja previsto um procedimento em tabela SUS, considerando tratar-se de serviço de manipulação/fracionamento.”</p> <p>Por este motivo e considerando a licença sanitária dos estabelecimentos de saúde, pode ser necessário realizar procedimento adicional à dispensação. Além disso, os familiares e pacientes precisam ser orientados quanto a data de validade e outras instruções relevantes para</p>	Sugestão não acatada. A abordagem foge do escopo deste Protocolo.

Contribuição	Resposta
administração da solução de constituída de risdiplam que se encontram na bula fornecida pelo fabricante.”	
Outras considerações	
Crítica quanto ao uso de uma comparação indireta entre os dois medicamentos deste PCDT para realizar a análise de custo-efetividade na incorporação do risdiplam.	A avaliação da incorporação da tecnologia pela Conitec inclui a avaliação econômica.
Regulação/controle/avaliação pelo gestor e critério de troca: A aderência deve ser monitorada e, em caso de dificuldade para se manter no tratamento de forma correta, a terapia deve ser trocada.	Sugestão acatada. Ao texto da seção 9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR foi incluído no 4o parágrafo: “A adesão aos medicamentos 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.”

A análise das contribuições foi parcialmente aceita em Plenário. Durante a reunião, o Plenário da Conitec acatou as sugestões que tratavam sobre a definição de linhas de tratamento e autonomia médica. Dessa forma, na subseção “7.2. Tratamento Medicamentoso”, pacientes podem iniciar seu tratamento com risdiplam ou nusinersena, sendo que a escolha do medicamento deve ser realizada pelo paciente ou por seus responsáveis legais, em conjunto com o prescritor.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 114ª reunião realizada nos dias 09 e 10 de novembro de 2022 deliberaram, por unanimidade, recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q Tipos I e II. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 781/2022. O tema será encaminhado para a decisão da Secretária da SCTIE.

NOTA INFORMATIVA

Durante a apreciação final do presente Protocolo, ocorrida à 114ª Reunião Ordinária da Conitec, foi recomendado que, se houvesse a aprovação da Anvisa para o uso do risdiplam em pacientes menores de dois meses até a publicação do PCDT, essas informações deveriam ser atualizadas no Protocolo. Conforme bula disponível, o risdiplam obteve aprovação da Anvisa para uso em crianças acima de 16 dias, essas informações foram atualizadas no presente documento.

DECISÃO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE

PORTARIA CONJUNTA Nº 6, DE 15 DE MAIO DE 2023.

Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E COMPLEXO DA SAÚDE, no uso das atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem os parâmetros sobre a Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2 no Brasil e as diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta doença;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação; Considerando o Registro de Deliberação nº 781/2022 e o Relatório de Recomendação nº 748 – Novembro de 2022 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a atualização da busca e a avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais (efeitos ou eventos adversos) relacionados ao uso de procedimento ou medicamento preconizados para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipos 1 e 2.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme as suas competências e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com essa doença em todas as etapas descritas no Anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Fica revogada a Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS n o 03, de 18 de janeiro de 2022, publicada no Diário Oficial da União nº 21, de 31 de janeiro de 2022, seção 1, página 222.

Art. 5º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HELVÉCIO MIRANDA MAGALHÃES JÚNIOR

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS DA ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPOS 1 e 2

1. INTRODUÇÃO

As atrofia muscular espinhais são um grupo diverso de desordens genéticas que afetam o neurônio motor espinhal. As diferentes formas de atrofia muscular 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 no tronco encefálico. 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 SMN1³.

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 de sobrevivência do neurônio motor 1 (*SMN1*), localizado na região telomérica do cromossomo, e o gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (*SMN2*), localizado na região centromérica. 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 5q⁴⁻⁷.

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^{5,7-11}.

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 doença¹². 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 RNA mensageiro^{13,14}. 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 5q¹⁵⁻¹⁹.

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^{5,20,21}.

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^{5,8,21}.

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 permanente (24 horas/dia).

2. METODOLOGIA

A elaboração deste PCDT 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 nos Apêndices 2 e 3.

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

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

G12.1 – Outras atrofas musculares espinais hereditárias

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^{5,22}.

A AME 5q tipo I tem início precoce e é a mais grave e também a mais comum, representando 58% dos casos²³. 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 normal²². 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^{22,24}. 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^{22,25,26}.



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 5q². 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 ausentes¹². 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 II²¹. 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^{12,21}.

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^{1,6,14,22}. 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 SMN2	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

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 muscular²¹. 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 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^{23,27,28}. 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 II^{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 avaliadas²⁶ (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 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 fraqueza dos músculos intercostais.	3

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

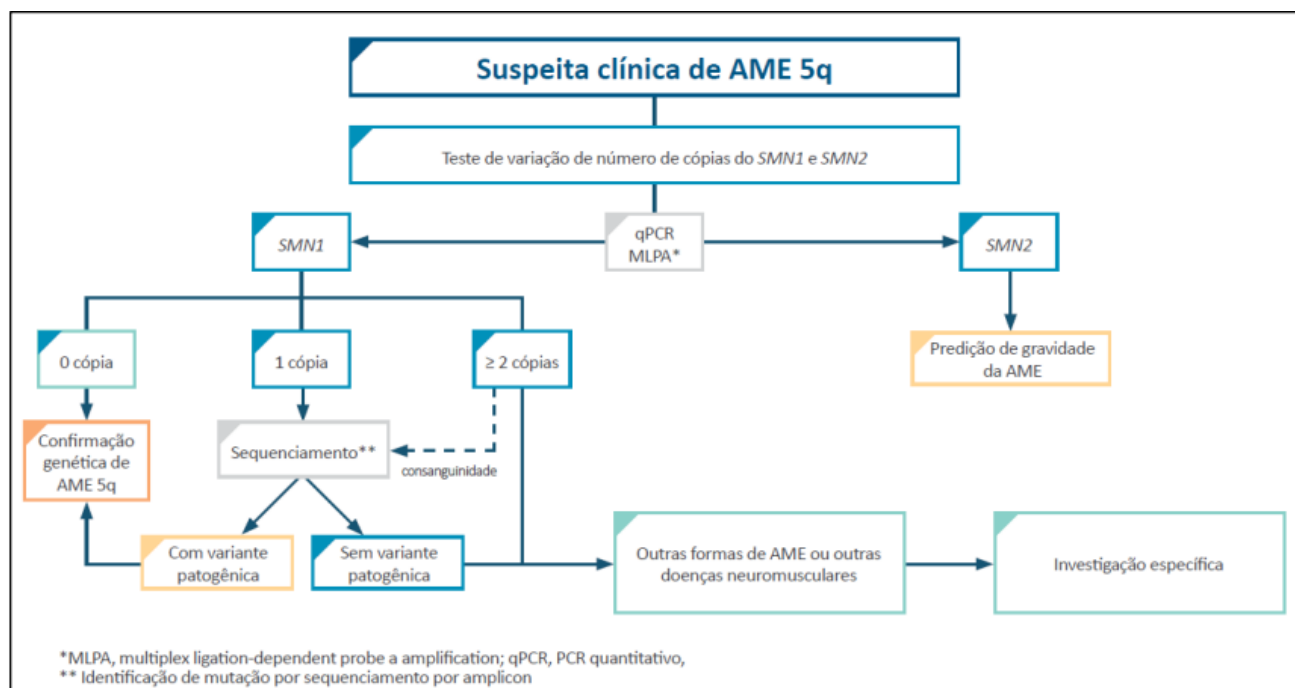


Figura 1 - Algoritmo de conduta diagnóstica da AME 5q. Fonte: Adaptado de: Mercuri *et al*²⁷.

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo pacientes de ambos os sexos, com diagnóstico genético confirmado de AME

5q tipos 1 e 2.

O paciente elegível para uso de nusinersena ou risdiplam deverá, ainda, ter diagnóstico confirmado de AME 5q tipo Ib/c ou II, além de cumprir os critérios a seguir, de acordo com a sua situação:

Para pacientes com AME 5q do tipo 1:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
- 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 vida.

Para pacientes com AME 5q do tipo 2:

- Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2.
- Sintomáticos: início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de SMN2;
 - 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, independentemente da manifestação de sintomas, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas, com ou sem gastrostomia e estando com o calendário de vacinação em dia.

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo pacientes que apresentarem qualquer um dos itens a seguir:

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias¹¹;
- 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; OU
- 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; E

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas.

Adicionalmente, para o tratamento com nusinersena, também devem ser observados os seguintes critérios de exclusão:

- 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;
- 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.

Já para o tratamento com risdiplam, adicionalmente, serão excluídos pacientes com idade inferior a 16 dias de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população⁵⁰.

7. TRATAMENTO

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^{32,33}.

A AME é uma doença complexa que acomete 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 graves²⁰.

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. Preconiza-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^{5,26}.

Cuidados respiratórios

Preconiza-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, podem resultar em hipoventilação (agravada durante o sono), atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes^{10,32,34}.

A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes, especialmente nos casos de AME 5q tipo I. Além disso, preconiza-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 preconizada 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 dispneia. 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^{10,32,34}.

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 inalatórios¹⁰.

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 órgãos¹⁰. 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^{5,35}. Estes cuidados estão previstos na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materias Especiais do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.2. Tratamento medicamentoso

Até o momento, os medicamentos específicos para o tratamento de AME 5q são escassos. 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 e o risdiplam são as alternativas medicamentosas disponíveis no Sistema Único de Saúde e a tratamento inicial deve ser feito de acordo com os critérios de inclusão deste Protocolo e conforme escolha conjunta do paciente ou seus responsáveis legais e do prescritor. 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 associação. 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. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:
 - ***ocorrência de eventos 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 nusinersena, 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 consecutivas. Será considerada regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.

Mudança do tratamento de risdiplam para nusinersena

^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.

- 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. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:
 - Ocorrência de eventos adversos que demandem a suspensão do tratamento;
 - Ocorrência de gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais.
 - Inefetividade do tratamento caracterizada pela 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. Será considerada regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.

Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o questionário 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, 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 muscular⁴⁹.

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 idade⁴⁹.

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})⁴⁹.

O risdiplam não é um substrato da proteína humana tipo 1 de resistência a múltiplos medicamentos (MDR1). Aproximadamente 53% da dose (14% de risdiplam inalterado) são 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 circulante⁴⁹.

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 SMN³⁶.

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 AME³⁷. 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 LCR³⁶.

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 metabólitos³⁶.



7.2.1. Fármacos

- Risdiplam: pó para solução oral de 0,75 mg/mL;
- Nusinersena: solução injetável de 2,4 mg/mL

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 dispensado⁴⁹. A farmácia encarregada de realizar a constituição da solução oral, requisito a ser atendido para que o medicamento seja dispensado aos pacientes, deve atender aos padrões recomendados pelas normas da ANVISA de boas práticas. 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 água⁴⁹. 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 medicamento⁴⁹.

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 preconizada de risdiplam para pacientes com AME é determinada pela idade e peso corporal (Quadro 3)⁴⁹.

Quadro 3 - Dose diária preconizada por idade e peso corporal

Idade e peso corporal	Dose diária preconizada
-----------------------	-------------------------

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

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. Preconiza-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 5mg não foram estudadas e não são preconizadas. Não há dados disponíveis em bebês com menos de 16 dias de idade⁴⁹.

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 nusinersena³⁶. Preconiza-se que seja aspirado o mesmo volume de LCR, antes da administração do nusinersena³⁷. 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^{37,38}. Medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários, como o ácido acetilsalicílico (AAS), devem ser evitados. 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.

- **Fase inicial:** Nas três primeiras doses são administrados 12 mg de nusinersena, por via intratecal, a cada 14 dias (nos 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 o ajuste de dose não está preconizado neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de esquemas posológicos diferentes do preconizado em bula.



7.2.3. 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 permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 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. Será considerado regressão na escala de mobilidade, quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.
- 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 ≥ 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. Será considerado regressão na escala de mobilidade, quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento.
- 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.

Observação: Risdiplam e Nusinersena

No caso de falha terapêutica caracterizada pela ausência de benefício clínico, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 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.

7.2.4. Benefícios esperados

O tratamento de doentes de AME 5q é multiprofissional e multidisciplinar, jamais devendo se resumir à prescrição e administração de nusinersena ou risdiplam.

Os seguintes benefícios devem ser esperados com o uso de nusinersena ou risdiplam:

- independência de ventilação mecânica invasiva permanente, definida como < 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 ≥ 3 pontos 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 tratamento;
- AME 5q tipo II: melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos 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.

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 respiratório⁴⁹.

Além dos resultados de efetividade e segurança do risdiplam a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, deve ser utilizado o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo I ou II (**Apêndice 1**), 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 ≥ 3 pontos em pelo menos uma categoria da escala CHOP-INTEND ou HMFSE, 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;
- AME 5q tipo II: melhora definida como aumento global ≥ 3 pontos 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.

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.

Além dos resultados de efetividade e segurança (ocorrência de meningite) do nusinersena a serem medidos para avaliar os benefícios para os pacientes, deve ser utilizado o Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo I ou II (**Apêndice 1**), 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 ou risdiplam 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 deferimento da solicitação e autorização do fornecimento do nusinersena ou risdiplam está vinculado à avaliação da efetividade e segurança deste medicamento. 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 4).

Antes do início do uso dos medicamentos propostos 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 questionário deverão ser incluídos no processo administrativo de solicitação do medicamento do paciente, observando a periodicidade dos mesmos. As avaliações clínicas para o monitoramento do paciente deverão ser realizadas a cada três meses, conforme o Quadro 4.

Quadro 4 - 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*	X	X
AME tipo I: Escala CHOP-INTEND		
AME tipo II: Escala HFMSE		



Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses
Questionário Clínico	X	X

Legenda: *O médico assistente deve escolher uma das escalas.

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. No processo de solicitação 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 anexado à solicitação 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 => 'nenhuma resposta' e 4 => '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 0-2 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.

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 espermatozoides 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 dose⁴⁹.

O 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, durante o período de lactação não é recomendado o uso de risdiplam. Apesar de não haver informações sobre a excreção do medicamento no leite materno humano, estudos em ratos demonstraram que o risdiplam é excretado no leite⁴⁹.

O risdiplam, por meio de um estudo clínico, foi avaliado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada e não houve impacto na farmacocinética, segurança e tolerabilidade de uma dose única de 5 mg, não sendo necessário o ajuste de doses para esses pacientes⁴⁹. O risdiplam não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática grave e com idade superior a 60 anos⁴⁹.

Os eventos adversos (EA) que ocorreram em uma frequência $\geq 5\%$ 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 tratamento⁴⁹. Já os EA oftalmológicos foram observados em 5,7% dos pacientes em uso de risdiplam, contudo, nenhum evento oftalmológico levou à interrupção do tratamento⁵⁰.

Nusinersena

O nusinersena não foi estudado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática e com idade superior a 65 anos³⁶.

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

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 graves³⁶.

Por sua vez, a administração inadvertida por vias subcutânea ou intravenosa pode levar a 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 (cefaléia, náusea, vômitos, letargia e edema de papila) e outras complicações, como lesão do parênquima nervoso (dor lombar, rigidez de nuca, paresia ou mesmo paralisia), dor e febre devidas à infecção, hemorragia e outros sinais de acometimento do SNC, como vertigem, sonolência, irritabilidade e convulsões.

9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser rigorosamente observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento e também a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas de nusinersena ou risdiplam, a adequação de seu uso e a necessidade de suspensão desses medicamentos.

Casos de AME 5q devem ser atendidos por equipe treinada 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 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.

De acordo com as Portarias de incorporação³⁹, 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.

A solicitação e a renovação da continuidade do tratamento medicamentoso podem ser deferidas, indeferidas ou devolvidas após análise. As unidades do SUS responsáveis pela avaliação da solicitação deste medicamento demandarão a apresentação pelo médico assistente de relatório contendo justificativa para o uso de uma das escalas, que deve estar adequada à situação clínica do paciente, com o objetivo exclusivo de acompanhar a evolução do tratamento e o decorrente desempenho da tecnologia.

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 e risdiplam integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), sendo adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos aos centros de referência definidos pelos respectivos gestores estaduais e distrital do SUS pelos núcleos farmacêuticos das secretarias estaduais e distrital de saúde.

O seguinte procedimento para investigação diagnóstica consta 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:

- o Identificação de mutação por sequenciamento por amplicon até 500 pares de bases;
- o Análise de DNA pela técnica de Southern Blot;
- o Análise de DNA por MLPA;
- o Identificação de mutação ou rearranjos por PCR, PCR sensível a metilação, qPCR e qPCR sensível à metilação;
- o FISH em metáfase ou núcleo interfásico, por doença; o Identificação de Alteração Cromossômica Submicroscópica por Array-CGH.

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, W. D., Kassar, D. & Kissel, J. T. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve* **51**, 157–167 (2015).
2. Verhaart, I. E. C. *et al.* Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J. Rare Dis.* **12**, 124 (2017).
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, A. P. de Q.-C., Ramos, V. G. & Cabello, P. H. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq. Neuropsiquiatr.* **63**, 145–149 (2005).
5. Baioni, M. T. C. & Ambiel, C. R. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **86**, 261–270 (2010).
6. Tariq, F., Holcik, M. & MacKenzie, A. Spinal Muscular Atrophy: Classification, Diagnosis, Background, Molecular Mechanism and Development of Therapeutics. in *Neurodegenerative Diseases* (InTech, 2013). doi:10.5772/53800.
7. Pechmann, A. & Kirschner, J. Diagnosis and New Treatment Avenues in Spinal Muscular Atrophy.



Neuropediatrics **48**, 273–281 (2017).

8. Sumner, C. J. Molecular Mechanisms of Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* **22**, 979–989 (2007).
9. Coady, T. H. & Lorson, C. L. SMN in spinal muscular atrophy and snRNP biogenesis. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA* **2**, 546–564 (2011).
10. Han, K.-J. *et al.* Ubiquitin-specific Protease 9x Deubiquitinates and Stabilizes the Spinal Muscular Atrophy Protein-Survival Motor Neuron. *J. Biol. Chem.* **287**, 43741–43752 (2012).
11. Finkel, R. S. *et al.* Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1723–1732 (2017).
12. Russman, B. S. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J. Child Neurol.* **22**, 946–951 (2007).
13. Crawford, T. O. *et al.* Evaluation of SMN Protein, Transcript, and Copy Number in the Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy (BforSMA) Clinical Study. *PLoS One* **7**, e33572 (2012).
14. Wadman, R. I. *et al.* A Comparative Study of SMN Protein and mRNA in Blood and Fibroblasts in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Healthy Controls. *PLoS One* **11**, e0167087 (2016).
15. Hosseinibarkooie, S. *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.* **99**, 647–665 (2016).
16. Oprea, G. E. *et al.* Plastin 3 Is a Protective Modifier of Autosomal Recessive Spinal Muscular Atrophy. *Science (80-.)*. **320**, 524–527 (2008).
17. Riessland, M. *et al.* Neurocalcin Delta Suppression Protects against Spinal Muscular Atrophy in Humans and across Species by Restoring Impaired Endocytosis. *Am. J. Hum. Genet.* **100**, 297–315 (2017).
18. Shorrock, H. K., Gillingwater, T. H. & Groen, E. J. N. Overview of Current Drugs and Molecules in Development for Spinal Muscular Atrophy Therapy. *Drugs* **78**, 293–305 (2018).
19. Groen, E. J. N., Talbot, K. & Gillingwater, T. H. Advances in therapy for spinal muscular atrophy: promises and challenges. *Nat. Rev. Neurol.* **14**, 214–224 (2018).
20. Crawford, T. O. & Pardo, C. A. The Neurobiology of Childhood Spinal Muscular Atrophy. *Neurobiol. Dis.* **3**, 97–110 (1996).
21. Wang, C. H. *et al.* Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J. Child Neurol.* **22**, 1027–1049 (2007).
22. Kolb, S. J. & Kissel, J. T. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* **33**, 831–846 (2015).
23. Lefebvre, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* **80**, 155–165 (1995).
24. Bach, J. R., Vega, J., Majors, J. & Friedman, A. Spinal Muscular Atrophy Type 1 Quality of Life. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **82**, 137–142 (2003).
25. Wadman, R. I. *et al.* Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2020**, (2020).
26. Talbot, K. & Tizzano, E. F. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* **24**, 529–533 (2017).
27. Mercuri, E. *et al.* Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul. Disord.* **28**, 103–115 (2018).
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.* **15**, 228–237 (2000).
29. Arkblad, E., Tulinius, M., Kroksmark, A.-K., Henricsson, M. & Darin, N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr.* **98**, 865–872 (2009).
30. Feng, Y. *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.* **19**, 936–944 (2017).
31. Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F. & 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.* **70**, 358–368 (2002).
32. Wirth, B. *et al.* Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum. Genet.* **119**, 422–428 (2006).
 33. Mercuri, E., Bertini, E. & Iannaccone, S. T. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol.* **11**, 443–452 (2012).
 34. Oskoui, M. *et al.* The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* **69**, 1931–1936 (2007).
 35. Schroth, M. K. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy: FIGURE 1. *Pediatrics* **123**, S245–S249 (2009).
 36. Fajak, A. & Haaker, G. Proximal spinal muscular atrophy: current orthopedic perspective. *Appl. Clin. Genet.* **113** (2013) doi:10.2147/TACG.S53615.
 37. BIOGEN Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. *SPINRAZA™ nusinersena*.
 38. Mendonça, R. de H. *et al.* Managing intrathecal administration of nusinersen in adolescents and adults with 5q-spinal muscular atrophy and previous spinal surgery. *Arq. Neuropsiquiatr.* **79**, 127–132 (2021).
 39. Biogen. Intrathecal administration with SPINRAZA (nusinersen). 24 (2020).
 40. Brasil. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. PORTARIA Nº 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019. *Diário Oficial da União*, 25 abr. 2019 (2019).
 41. Moshe-lilie, O. *et al.* Nusinersen in adult patients with spinal muscular atrophy Observations from a single center. (2020) doi:10.1212/WNL.0000000000009914.
 42. 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).
 43. Mercuri, E. *et al.* Long-term progression in type II spinal muscular atrophy. *Neurology* **93**, e1241–e1247 (2019).
 44. 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).
 45. 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.
 46. 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).
 47. Veerapandian, A. *et al.* Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve* **61**, 222–226 (2020).
 48. 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.
 49. 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).
 50. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. EVRYSDI® risdiplam.
 51. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos. Relatório de recomendação - risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo II e III - nº 710. Brasília. Fevereiro de 2022.
 52. Brasil. Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e insumos Estratégicos. Relatório de recomendação - risdiplam para o tratamento de atrofia muscular espinhal (AME) tipo I - nº 709. Fevereiro de 2022.
 53. TRUNDELL, D.; SCOUILLER, S. LE; GOFF, L. LE; GORNI, K.; VUILLEROT, C. Assessment of the validity and reliability of the 32-item Motor Function Measure in individuals with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy. *PLoS ONE*, **15**, 1–12, 2020.
 54. IWABE, C.; MIRANDA-PFEILSTICKER, B.; NUCCI, A. Medida da função motora: versão da escala para o português e estudo de confiabilidade. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, **12**, 417–424, 2008.
 55. DUONG, T. *et al.* Correction to: Understanding the relationship between the 32-item motor function

measure and daily activities from an individual with spinal muscular atrophy and their caregivers' perspective: a two-part study. *BMC Neurology*, **21**, 1–14, 2021.



TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE NUSINERSENA E RISDIPLAM

Eu, _____ (nome do(a) paciente), declaro ter sido informado(a) claramente sobre os benefícios, riscos, contraindicações e principais efeitos adversos relacionados ao uso do nusinersena 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 permanente, definida como < 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.

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) em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontra o medicamento preconizado neste Protocolo.


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

Nusinersena () Risdiplam ()	
<u>Função respiratória</u>	
01 - <i>Uso de ventilação mecânica nos três meses de acompanhamento (caso necessário pode ser assinalada mais de uma opção):</i>	
() Não	
() Sim, <i>ventilação não invasiva</i> , por: ____ horas/dia, durante: ____ dias	
() Sim, <i>ventilação invasiva</i> , por: ____ horas/dia, durante: ____ dias	
Observações quanto ao uso de ventilação:	
02 - <i>Saturação de O2:</i> _____ %	
<u>Cuidado nutricional</u>	
03 - <i>Via de alimentação majoritária nos três meses de acompanhamento:</i>	
() Oral	
() Nutrição enteral por tubo (nasoentérica, nasogástrica, entre outras ostomias)	
04 - <i>Consistência da dieta majoritária nos três meses de acompanhamento:</i>	
() Sólida	() Pastosa
() Líquida	
Observações:	
<u>Medidas antropométricas</u>	
05 - <i>Idade:</i> ____ meses	06 - <i>Peso:</i> ____ kg
07 - <i>Sexo:</i> () M () F	08 - <i>Estatura:</i> ____ cm
09 - <i>Perímetro cefálico:</i> ____ cm	10 - <i>Perímetro braquial:</i> ____ cm
11 - <i>Perímetro torácico:</i> ____ cm	
<u>Estado nutricional</u>	
12 - <i>Escore Z (OMS):</i> _____	13 - <i>Peso por idade:</i> _____
14 - <i>Altura por idade:</i> _____	15 - <i>Índice de Massa Corporal:</i> _____
<u>Função motora¹</u>	
16 - <i>Classificação da AME – () Tipo 1 () Tipo 2 () Tipo 3 ou 4</i>	
17 - <i>Resultado escala CHOP-INTEND: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</i>	
18 - <i>Resultado escala HFMSE: _____ pontos – Data da avaliação: ____/____/____</i>	
<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>	
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%20I%20-%20Score%20Sheet.pdf>.

Orientações para a escala CHOP-INTEND: <https://iname.org.br/wp-content/uploads/2020/09/UTF-8Avaliac%CC%A7a%CC%83o-Chop-Intend-Traduc%CC%A7a%CC%83o-Livre-2.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 1 e 2 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.

Nota: Considerando que na apreciação final do Protocolo, ocorrido na 114ª Reunião Ordinária da Conitec, em novembro de 2022, foi recomendado que, se houvesse a aprovação da Anvisa para o uso do risdiplam em pacientes menores de dois meses até a publicação do PCDT, essas informações seriam atualizadas no Protocolo. Conforme bula atual, aprovada em março de 2023, o risdiplam obteve aprovação da Anvisa para uso em crianças acima de 16 dias, portanto essas informações foram atualizadas nesta versão do PCDT.

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

Este Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) destina-se aos profissionais da saúde envolvidos na atenção ao paciente com atrofia muscular espinhal 5q tipos 1 e 2 (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 entre médicos neurologistas, representantes do comitê gestor e do grupo elaborador. O escopo do PCDT 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.

O grupo elaborador incluiu representantes do Projeto de Desenvolvimento de Diretrizes Clínicas assistenciais para o SUS, do CCATES/UFMG, 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.

A presente atualização do PCDT de AME tipos 1 e 2 é uma demanda proveniente da publicação da Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022 que incorporou o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo II e da Portaria SCTIE/MS nº 19, de 11 de março de 2022 que incorporou o risdiplam para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo 1 no âmbito do SUS. Cabe destacar que o risdiplam para tratamento da Atrofia Muscular Espinhal tipo IIIa foi avaliado pela Conitec e não foi incorporado ao SUS, conforme Portaria SCTIE/MS nº 17, de 11 de março de 2022 e, portanto, seu uso para esta doença não é recomendado por este PCDT. Ainda, foi observada a Portaria SAS/MS nº 375, de 10 de novembro de 2009, durante esta atualização.

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 101ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em julho de 2022. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e

Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS) e Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI). A proposta foi apresentada aos membros do Plenário da Conitec em sua 111ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram encaminhar o tema para Consulta Pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

4. Consulta Pública

A Consulta Pública nº 057/2022, do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Atrofia Medular Espinhal 5q Tipos I e II, foi realizada entre os dias 13/09/2022 a 03/10/2022. Foram recebidas 187 contribuições. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

5. 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	(<i>Outcomes</i>) 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, EA. <u>De menor relevância:</u> número de hospitalizações, melhoras no escore das escalas motoras
S	(<i>Study</i>) 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 Muscular[Text Word] OR Spinal	125



Bases	Estratégia de Busca	Número de artigos Recuperados
	<p>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>	
Cochrane	<p>#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</p>	16

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 (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).

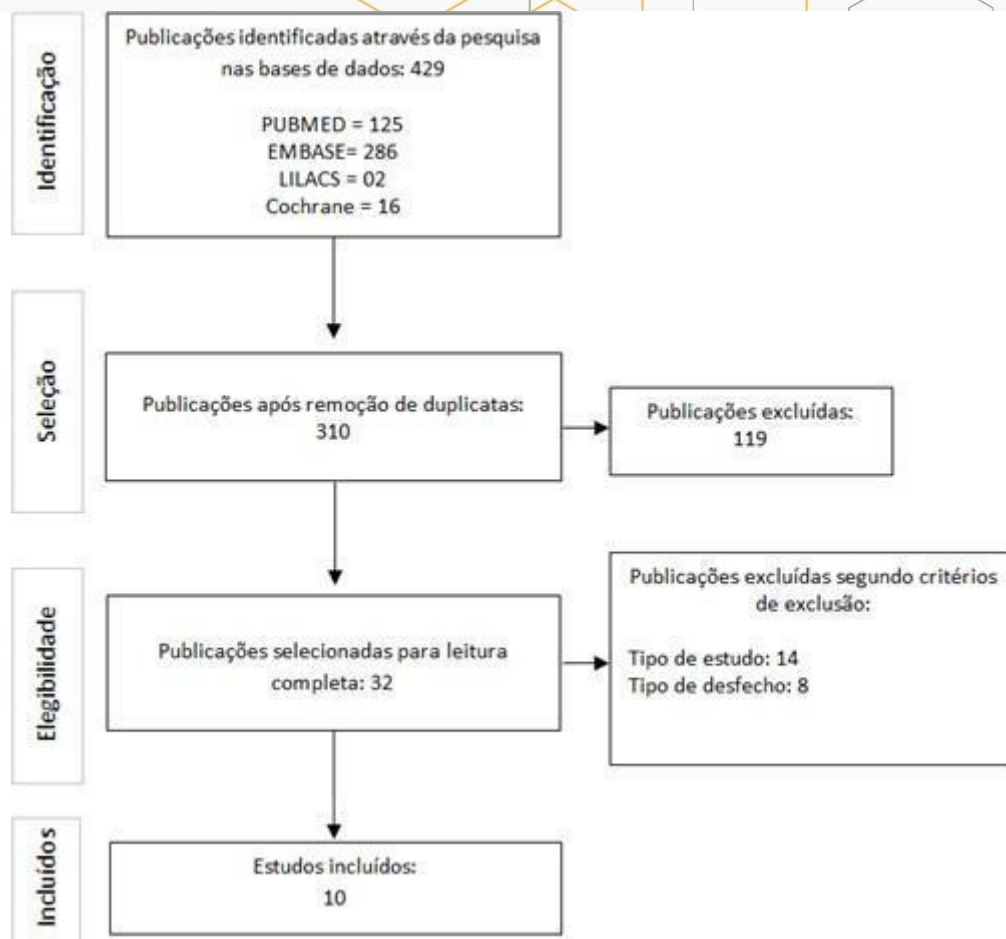


Figura A - Fluxograma de seleção das evidências

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 europeia”⁵. 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.
- 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- 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.
- 5- 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.
- 6- 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.
- 7- 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.
- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- 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
- 11- 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.
- 12- 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 sumarizaram. 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"> ● 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-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 Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word]))) AND (((nusinersen'[Supplementary	27

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	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.

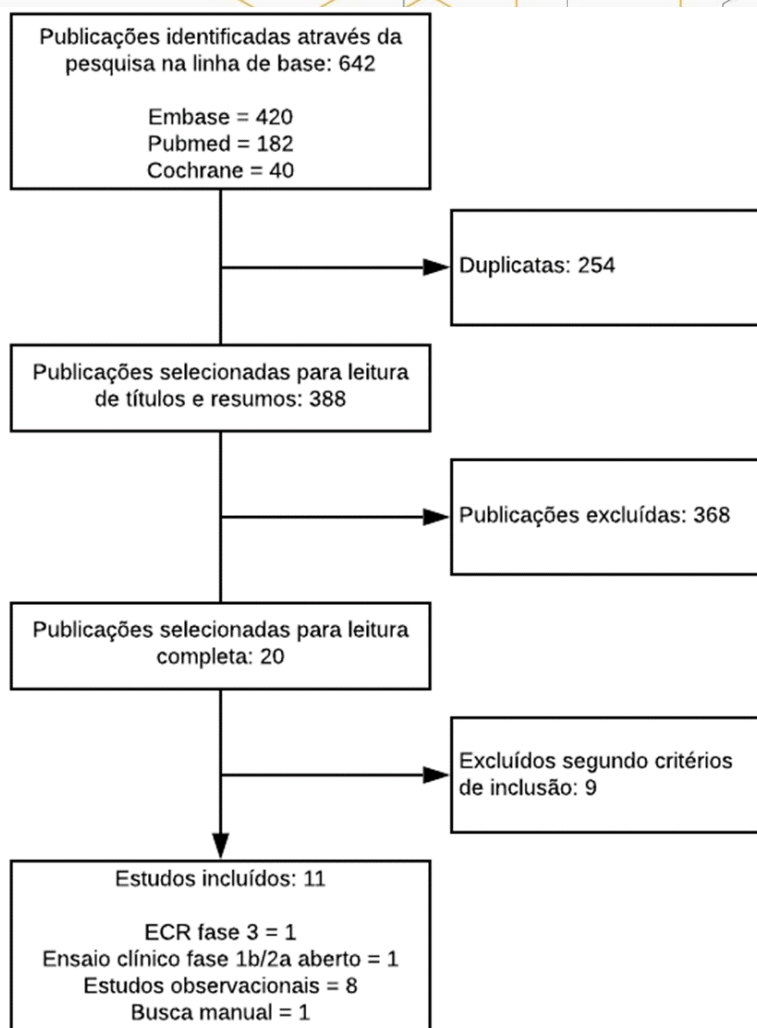


Figura B. Fluxograma de seleção das evidências.

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	Estudo observacional retrospectivo	2020

Autor		Tipo de estudo	Ano
	et al		
10	Yeo et al	Estudo observacional retrospectivo	2020
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 sobrevida 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_nusinersena_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.0000000000009914.
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. Veerapandiyam, 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, 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 (((("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])))))))	23

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
Cochrane	#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	38
Lilacs	((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, hidroxicloroquina, 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 (STRIVE-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_AMEtipoI.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-Beldzińska 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 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 ((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])))	23
COCHRANE	#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	38
EMBASE	(('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	40

Bases de dados	Estratégia de busca	Número de artigos recuperados
	'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 AND [embase]/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 avaliados mudanças nas escalas RULM e HFMS 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 incluíam 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_AMEtipoIIeIII.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/ce-2021-0216>.

