

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 10/2017**

**Nusinersen para o tratamento da
atrofia muscular espinhal**

**Belo Horizonte
Março - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2017. CCATES.

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 área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Michael Ruberson Ribeiro da
Silva

Mestre em Medicamentos e
Assistência

Farmacêutica/UFMG

CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Spinraza® (Nusinersen)

Indicação na bula: tratamento da atrofia muscular espinhal.

Pergunta: eficácia e segurança do nusinersen em indivíduos com atrofia muscular espinhal.

Evidências: Foi encontrado e incluído um ensaio clínico aberto de fase II. Os participantes elegíveis eram de ambos os sexos, com idade entre três semanas e sete meses, com início dos sintomas da atrofia muscular espinhal entre três semanas e seis meses. Os quatro primeiros participantes receberam doses de ataque de 6 mg de nusinersen nos dias 1, 15 e 85 e, em seguida, 12 mg no dia 253 e a cada 4 meses (grupo de 6-12 mg). Os 16 participantes seguintes receberam doses de 12 mg no mesmo esquema (grupo de 12 mg).

Todos os participantes apresentaram eventos adversos (570 eventos no total) durante o estudo, sendo a maioria leve (359 eventos [63%]) ou moderado (153 eventos [27%]). Houve 77 eventos adversos graves relatados em 16 participantes, todos considerados pelos investigadores do estudo como não relacionados ou improváveis de serem relacionados com o medicamento.

Foram observadas melhorias incrementais nos estádios motores do desenvolvimento no Exame Neurológico Infantil de Hammersmith - Parte 2 em 16 dos 19 participantes em comparação com a linha de base ($p = 0,0002$). A função motora, avaliada pelo teste de função motora do Hospital Infantil da Filadélfia para Testes Infantis de Transtornos Neuromusculares mostrou um aumento médio de 11,5 pontos em comparação com a linha de base ($p = 0,0080$; $n = 18$), com 14 de 18 lactentes com melhora.

Uma análise conservadora, em que a idade mediana no ponto final ou a data de censura foi calculada, resultou em uma sobrevida mediana censurada de 24,7 meses no grupo de 6-12 mg e 25,2 meses no grupo de 12 mg. Um teste de log-rank foi realizado comparando crianças com atrofia muscular espinhal com duas

cópias de neurônio motor de sobrevivência 2 (SMN2) deste estudo (n = 17) crianças com atrofia muscular espinhal com duas cópias de SMN2 da série de casos de história natural de Neurologia Pediátrica Neuromuscular (N = 23). Dadas todas as advertências associadas à comparação com uma série de casos de história natural, o teste log-rank indica uma diferenciação na idade de morte ou ventilação permanente ($p = 0,0014$). As limitações descritas no estudo incluem o pequeno número de participantes, a duração relativamente curta do acompanhamento (2 a 32 meses) e o desenho aberto utilizado.

Conclusões: Nusinersen é o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da atrofia muscular espinhal, mas não conta com registro na ANVISA e EMA. Ensaios clínicos randomizados de fase III ainda não foram publicados. De acordo com dados de um único estudo clínico aberto de fase II, sem grupo controle, com 20 pacientes, nusinersen pode melhorar a função motora em comparação com o baseline e demonstrou ser tolerável. Os dados de sobrevida apresentados no estudo devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram comparados com uma série de casos de história natural da doença, o que não garante a comparabilidade entre os grupos. Estudos mais robustos são necessários para suportar o uso de nusinersen, principalmente com um período maior de acompanhamento, um número maior de pacientes, em outros subtipos da doença (AME dos tipos 0 a IV) e comparado a um grupo controle (sham). Dessa forma, será possível comprovar o benefício clínico sugerido, principalmente em termos de sobrevida, e a indicação do medicamento para todos os subtipos da doença. Os dados disponíveis são limitados e não permitem uma conclusão consistente em relação a utilização do medicamento no âmbito do SUS.

CONTEXTO

O termo atrofia muscular espinhal (AME) refere-se a um grupo de distúrbios genéticos neurológicos, todos caracterizados por degeneração de células do corno anterior da medula espinhal, com resultante atrofia e fraqueza muscular. A AME mais comum, que representa mais de 95% dos casos, é uma doença autossômica recessiva que resulta de uma deleção ou mutação homocigótica no gene 5q13 do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1). Isso leva a consequente diminuição da proteína SNM e a morte de neurônios motores ^(1,2).

1-População acometida:

Pacientes com atrofia muscular espinhal.

2-Prevalência/Incidência:

A incidência da AME é de 1 caso por 11.000 nascidos vivos nos Estados Unidos, sendo o segundo transtorno autossômico recessivo mais comum depois da fibrose cística. A frequência de indivíduos portadores¹ (carreadores do alelo recessivo; heterocigótico) da doença é de um para cada 54 indivíduos em uma amostra pan-étnica, consistente com o relatado na literatura, de um para cada 40 a 60 indivíduos. As frequências de portadores entre cada um dos seis principais grupos étnicos dos Estados Unidos variaram de 1 em 47 na população branca para 1 em 72 na população afro-americana ⁽³⁾.

3-Curso da doença:

A AME é uma condição neurodegenerativa, amplamente referida como uma doença de neurônio motor, e apresenta importantes necessidades médicas que ainda não são atendidas, principalmente em crianças ^(2,4). As características clínicas predominantes da AME são fraqueza muscular e atrofia. A fraqueza é geralmente simétrica, sendo os músculos proximais mais afetados do que os distais ^(1,2).

¹ Um portador hereditário (ou apenas portador), é uma pessoa que herdou um alelo recessivo por um traço genético ou mutação, mas não exibe esse traço ou apresenta sintomas da doença. Os portadores são, no entanto, capazes de transmitir o alelo para a sua prole, que pode expressar a genética se eles herdarem o alelo recessivo de ambos os pais.

A história natural da AME é complexa e variável. Por esta razão, os subgrupos clínicos foram definidos com base na melhor performance motora durante o desenvolvimento. A AME pode ser classificada em quatro tipos, de acordo com a idade de início da doença e a máxima função motora adquirida (sentado ou em pé). Modificações subsequentes dividiram a categoria do tipo 3 pela idade do início, adicionaram o tipo 4 para os casos com início em fase adulta, e incluíram um tipo 0 para os pacientes com início pré-natal e morte dentro das primeiras semanas de vida ^(1,5).

A gravidade clínica da AME correlaciona-se inversamente com o número de cópias do gene SMN2 e varia de uma fraqueza extrema e paraplegia na infância a uma leve fraqueza proximal na idade adulta ^(1,5).

Os tipos de AME estão sintetizados no quadro abaixo:

Tipo	Idade de início	de Máxima função	Idade natural de morte	SMN2
0	Pre-natal	Suporte respiratório	< 1 mês	1
1	0-6 meses	Nunca se sentará	< 2 anos	2
2	< 18 meses	Nunca ficará de pé	> 2 anos	3,4
3	> 18 meses	Estar sozinho	Adulto	3,4
3a	18 meses a 3 anos	Estar sozinho	Adulto	3,4
3b	> 3 anos	Estar sozinho	Adulto	4
4	> 21 anos	Estar sozinho	Adulto	4 a 8

Extraído de Kolb & Kissel, 2015 ⁽¹⁾.

➤ AME - tipo 0

A atrofia muscular espinhal tipo 0 é usada para descrever neonatos que apresentam fraqueza e hipotonia graves com histórico de diminuição dos movimentos fetais. Neste caso, a fraqueza é provavelmente de início pré-natal.

No exame, os bebês com tipo 0 podem ter arreflexia², diplegia facial³, defeitos do septo atrial e contraturas articulares. A insuficiência respiratória é uma grande preocupação no inicial e a expectativa de vida é reduzida, onde a maioria dos neonatos não consegue sobreviver além dos seis meses de idade ⁽¹⁾.

➤ AME - tipo I

Os lactentes com AME do tipo 1, também conhecido como doença de Werdnig-Hoffman, apresentam hipotonia, controle deficiente da cabeça e reflexos tendinosos reduzidos ou ausentes antes dos seis meses de idade. Por definição, eles nunca alcançam a capacidade de se sentar sem ajuda. Desenvolvem fraqueza na língua e na deglutição. A fraqueza facial se desenvolve, embora isso geralmente não se manifeste no início da doença. À medida que a língua e os músculos faríngeos enfraquecem, estes bebês estão em risco de aspiração e de não se desenvolverem de forma adequada. Os lactentes com AME do tipo 1 geralmente desenvolvem insuficiência respiratória antes de dois anos de vida. Apesar da profunda fraqueza, a cognição nestes lactentes é normal ⁽¹⁾.

➤ AME - tipo II

As crianças com AME do tipo 2 são capazes de sentar-se sem assistência em algum momento durante o seu desenvolvimento, porém eles nunca são capazes de andar de forma independente. Esta forma intermediária tende a manifestar-se como fraqueza progressiva da perna proximal que é maior do que a fraqueza nos braços. Há hipotonia e arreflexia no exame. Muitas das comorbidades nesta população de pacientes estão relacionadas com as complicações ortopédicas do desenvolvimento ósseo e articular no contexto da fraqueza muscular e escoliose progressiva, contraturas articulares e anquilose da mandíbula que podem se desenvolver. A combinação de escoliose e fraqueza muscular intercostal também pode resultar em doença pulmonar restritiva significativa. Nessas crianças, a cognição é normal ⁽¹⁾.

➤ AME - tipo III

² Ausência de reflexos

³ Paralisia de um lado da face

Crianças e adultos com AME do tipo 3, também conhecida como doença de Kugelberg-Welander, são capazes de caminhar sem ajuda em algum momento durante sua vida. Eles se apresentam com progressiva fraqueza proximal das pernas que é maior do que nos braços. A fraqueza da perna pode exigir a necessidade de uma cadeira de rodas em algum momento da vida. Ao contrário da AME do tipo 2, estes indivíduos são poupados na maior parte das comorbidades da escoliose e têm pouca ou nenhuma fraqueza do músculo respiratório. Cognição e expectativa de vida não são alteradas neste grupo ⁽¹⁾.

➤ AME - tipo IV

Em indivíduos com AME do tipo 4, o prejuízo motor é suave e não ocorrem problemas de deglutição ou respiratórios. Esses indivíduos conseguem andar normalmente e possuem uma expectativa de vida normal. Eles representam <5% dos casos de AME e têm a forma mais suave da doença. Estes indivíduos são ambulatoriais e são semelhantes ao tipo 3, no entanto o início é na idade adulta, muitas vezes aos 30 anos ou mais, mas pode ser de início juvenil ^(1,5).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Spinraza[®]

2-Princípio ativo: Nusinersen

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não, até o momento não existe registro de uso desse medicamento no Brasil.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Aprovado em 23/12/2016 como nova entidade molecular, na forma de injeção intratecal.

Indicação: tratamento da atrofia muscular espinhal em pacientes pediátricos e adultos ⁽⁶⁾.

b) EMA

Sim Não

De acordo com dados da *European Medicines Agency* (EMA), de 02 de dezembro de 2016, o medicamento nusinersen foi submetido para autorização de comercialização, ainda sem parecer de registro ⁽⁷⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Pelo fato de ser uma patologia neurodegenerativa progressiva, a AME necessita de vários cuidados especiais, que podem estacionar o progresso da doença e prolongar a vida do indivíduo. Esses cuidados abrangem principalmente a terapia de suporte ⁽⁵⁾.

A terapia de suporte envolve uma equipe multidisciplinar responsável por prolongar e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os cuidados abrangem suporte respiratório e nutricional, além de cuidados ortopédicos e fisioterapêuticos, para que a criança não tenha um prejuízo postural ^(5,9).

Nusinersen, vendido como Spinraza, é o primeiro medicamento aprovado para tratar AME. É um oligonucleótido anti-sentido dirigido a SMN-2, indicado para o tratamento da AME em doentes pediátricos e adultos. É administrado por injeções no líquido espinal (intratecal) ^(8,10). O esquema de dosagem começa com três doses em intervalos de 14 dias, seguida por uma dose 30 dias mais tarde, e depois uma em cada quatro meses ⁽⁸⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Dados sobre o preço de nusinersen no Brasil não estão disponíveis, pois o medicamento não tem registro de comercialização no Brasil. O medicamento foi aprovado recentemente no FDA e ainda não apresenta registro na EMA.

De acordo com duas críticas publicadas quanto ao custo do medicamento, o fabricante anunciou um preço de US\$ 125.000 por injeção, o que equivale a US\$ 750.000 para o primeiro ano e US\$ 375.000 por ano após o primeiro ano, o que

não está fora da gama de outros medicamentos órfãos ^(8,9). Morrow (2017) ressalta que a aprovação do medicamento foi baseada em um ensaio controlado de apenas meio ano de tratamento e que apenas 40% dos pacientes demonstraram resposta. Não foram concluídos estudos à longo prazo. Além disso, não há nenhuma evidência que estas crianças realmente viverão por muito mais tempo do que os seus controles não tratados. Spinraza é um avanço, sem dúvida. Mas é outro medicamento muito caro, e as evidências até agora apontam para uma modesta melhoria nos marcos motores ⁽⁸⁾. Swoboda *apud* Levenson (2017) ressalta que a cobertura pelos seguros de saúde será um grande desafio nos Estados Unidos, uma vez que os dados usados pelo FDA para aprovar Spinraza ainda não foram publicados, o que cria alguns desafios significativos para médicos e hospitais ⁽⁹⁾.

Considerando a cotação do dólar (US\$) em 24 de março de 2017, de 3,1276 reais (R\$) por um dólar⁴, a importação do medicamento para o Brasil pode ser estimada em, no mínimo, R\$ 390.950,00 por injeção, R\$ 2.345.700,00 no primeiro ano de tratamento, e em R\$ 1.172.850,00 por ano após o primeiro ano de tratamento.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica

⁴ Considerando cotação para compra do Banco Central do Brasil, de 24 de março de 2017. Disponível em: <<http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/batch/taxas.asp?id=txdolar>>.

Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 27/03/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Nusinersen é eficaz e seguro para o tratamento da atrofia muscular espinhal?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 27/03/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Nusinersen é eficaz e seguro para o tratamento da atrofia muscular espinhal?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foi incluído um ensaio clínico aberto, de fase II, que avaliou a segurança, a tolerabilidade, a eficácia clínica e a farmacocinética de nusinersen em 20 indivíduos com AME de início fetal. Os participantes elegíveis eram de ambos os sexos, com idade entre três semanas e sete meses, com início dos sintomas de AME entre três semanas e seis meses, que tinham deleção ou mutação do gene homozigótico SMN1. Os quatro primeiros participantes receberam doses de ataque de 6 mg de nusinersen nos dias 1, 15 e 85 e, em seguida, 12 mg no dia 253 e a cada 4 meses (grupo de 6-12 mg). Os 16 participantes seguintes receberam doses de 12 mg no mesmo esquema (grupo de 12 mg). As visitas de seguimento ocorreram nos dias 16, 29, 86, 92, 169, 254, 337 e 442, e depois a cada 4 meses.

As avaliações de segurança incluíram eventos adversos, avaliações físicas e neurológicas, sinais vitais, exames laboratoriais clínicos, exames laboratoriais de líquido cefalorraquidiano e eletrocardiografias. As avaliações clínicas de eficácia incluíram a mudança das linhas de base de duas avaliações da função motora: a parte dos marcos motores do Exame Neurológico Infantil de Hammersmith - Parte 2 (HINE-2), uma medida categórica geral dos marcos de desenvolvimento infantil feita por um neurologista pediátrico; e o teste de função motora do Hospital Infantil de Filadélfia para Testes Infantis de Transtornos Neuromusculares (CHOP-INTEND), uma escala validada de 16 itens (0-64 pontos) projetada especificamente para capturar a função motora em lactentes com AME. Os potenciais de ação musculares compostos (CMAPs) foram registrados para estimulação do nervo ulnar e peroneo. A sobrevida, a colocação da traqueostomia e o uso de ventilação diária foram coletados para avaliar o desfecho da idade de morte ou ventilação permanente. A medula espinhal e tecidos cerebrais foram coletados para análises farmacocinéticas e farmacodinâmicas de três crianças que morreram durante o estudo.

Vinte participantes foram inscritos entre 3 de maio de 2013 e 9 de julho de 2014, e avaliados através de uma análise interina feita em 26 de janeiro de 2016. Todos os participantes apresentaram eventos adversos (570 eventos no total) durante o estudo, sendo a maioria leve (359 eventos [63%]) ou moderado (153 eventos [27%]). Houve 77 eventos adversos graves relatados em 16 participantes, todos considerados pelos investigadores do estudo como não relacionados ou improváveis de serem relacionados com o medicamento. Não foram observadas alterações nos achados de exames neurológicos, avaliações laboratoriais, sinais vitais, parâmetros de eletrocardiograma ou parâmetros de segurança do LCR.

Foram observadas melhorias incrementais nos estádios motores do desenvolvimento no HINE-2 em 16 dos 19 participantes (um dos quatro participantes no grupo de 6 a 12 mg, 15 dos 15 participantes no grupo de 12 mg) na última visita em comparação com a linha de base. A alteração na pontuação HINE-2 desde a linha de base até à última visita foi significativa para ambos os

grupos combinados ($p = 0,0002$) e para os participantes no grupo com dose de 12 mg ($p < 0,0001$). A função motora, avaliada pelo CHOP-INTEND, mostrou um aumento médio de 11,5 pontos desde a linha de base até a última visita global ($p = 0,0080$; $n = 18$), com 14 de 18 lactentes com melhora. No grupo de 12 mg, 12 de 14 participantes tiveram um aumento da linha de base para a última visita (média de aumento de 15,2 pontos, $p = 0,0013$), em comparação com uma série de casos de história natural de lactentes com AME do tipo I.

A partir da data da análise, não foi atingida uma mediana de idade de morte ou ventilação permanente, uma vez que a maioria dos participantes sobreviveram sem ventilação permanente. Uma análise conservadora, em que a idade mediana no ponto final ou a data de censura foi calculada, resultou em uma sobrevida mediana censurada de 24,7 meses no grupo de 6-12 mg e 25,2 meses no grupo de 12 mg. Dos sete participantes que atingiram o ponto final, um participante no grupo de 6-12 mg avançou para mais de 16 h por dia em pressão positiva de duas vias (Bi-PAP) aos 8,7 meses de idade e um participante morreu de asfixia acidental aos 12,6 meses. No grupo de 12 mg, um participante morreu devido à progressão da AME aos 6,9 meses, dois participantes morreram de progressão da doença secundária a uma infecção pulmonar recente aos 5 e 11 meses e dois participantes realizaram uma traqueostomia aos 6 e 17 meses. Um teste de log-rank foi realizado comparando crianças com AME com duas cópias de SMN2 deste estudo ($n = 17$) e crianças com AME com duas cópias de SMN2 da série de casos de história natural de Neurologia Pediátrica Neuromuscular (PNCR) ($N = 23$). Dadas todas as advertências associadas à comparação com uma série de casos de história natural, o teste log-rank indica uma diferenciação na idade de morte ou ventilação permanente ($p = 0,0014$).

As limitações descritas no estudo incluem o pequeno número de participantes, a duração relativamente curta do acompanhamento (2 a 32 meses) e o desenho aberto utilizado.

Os autores concluem que a administração de doses intratecal múltiplas de nusinersen mostrou segurança e tolerabilidade aceitáveis, farmacologia

consistente com o seu mecanismo de ação pretendido e uma resposta clínica encorajadora. Assim, está em curso um estudo fase III, randomizado, duplo cego, controlado por sham, que avalia o nusinersen na AME de início infantil. O estudo foi financiado pela Ionis Farmacêutica e Biogen, detentoras do medicamento nusinersen ⁽¹¹⁾.

REGISTROS DE ENSAIOS CLÍNICOS

Além da inclusão do ensaio clínico acima, foi realizada uma busca por registro de ensaios clínicos na base de dados *Clinical Trials*⁵. Foram encontrados ao todo sete registros de estudos, sendo dois de fase III (CHERISH E SHINE).

O estudo SHINE tem por objetivo primário avaliar a segurança e a tolerabilidade à longo prazo de nusinersen administrado por via intratecal (IT) aos participantes com AME que participaram anteriormente em estudos de investigação de nusinersen. O objetivo secundário é examinar a eficácia à longo prazo de nusinersen.

O estudo CHERISH tem o objetivo principal de avaliar a eficácia clínica de nusinersen administrada por via IT aos participantes com AME de início tardio. O objetivo secundário é examinar a segurança e a tolerabilidade dos nusinersen.

O estudo CHERISH foi completado em março de 2017 com 15 meses de acompanhamento dos indivíduos de dois a sete anos. Entretanto, os dados ainda não foram publicados. O estudo SHINE está em andamento e encontra-se na fase de arrolamento dos pacientes.

Todos os registros encontrados são de estudos financiados pela Biogen.

⁵ www.clinicaltrials.gov

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento da AME no âmbito do SUS é baseado em terapia de suporte neurológico, motor e respiratório. De acordo com dados do SIGTAP, os procedimentos disponíveis para o tratamento da doença são ⁽¹²⁾:

03.01.05.001-5 - acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva - paciente/mês

03.01.05.006-6 - instalação / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar

03.02.05.002-7 - atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras

03.02.06.001-4 - atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro-cinético-funcionais sem complicações sistêmicas

03.02.06.002-2 - atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro-cinético-funcionais com complicações sistêmicas

03.02.06.005-7 - atendimento fisioterapêutico em paciente no pré/pós-operatório de neurocirurgia

03.03.04.019-0 - tratamento de doença dos neurônios motores centrais com ou sem amiotrofias (consiste em tratamento clínico de complicação respiratória ou neurológica em pacientes com doença dos neurônios centrais).

Além desses procedimentos, são encontrados no SIGTAP muitos tipos de órteses e cadeiras de rodas para indivíduos com a AME ⁽¹²⁾.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

NICE.

CADTH.

Atualmente não existem recomendações nas principais agências de ATS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nusinersen é o primeiro medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da atrofia muscular espinhal. O medicamento ainda não conta com registro na ANVISA e EMA. Não foram encontradas avaliações de tecnologias em saúde que avaliassem o nusinersen nas principais agências de ATS. Ensaios clínicos randomizados de fase III ainda não foram publicados. De acordo com dados de um único estudo clínico aberto de fase II, sem grupo controle, com 20 pacientes, nusinersen pode melhorar a função motora em comparação com o baseline e demonstrou ser tolerável. Os dados de sobrevida apresentados devem ser interpretados com cautela, uma vez que foram comparados com uma série de casos de história natural da doença, o que não garante a comparabilidade entre os grupos. Estudos mais robustos são necessários para suportar o uso de nusinersen, principalmente com um período maior de acompanhamento, um número maior de pacientes, em outros subtipos da doença (AME dos tipos 0 a IV) e comparado a um grupo controle (sham). Dessa forma, será possível comprovar o benefício clínico sugerido, principalmente em termos de sobrevida, e a indicação do medicamento para todos os subtipos da doença. Os dados disponíveis são limitados e não permitem uma conclusão consistente em relação a utilização do medicamento no âmbito do SUS.

REFERÊNCIAS

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015 Nov;33(4):831-46. doi: 10.1016/j.ncl.2015.07.004. Review. PubMed PMID: 26515624; PubMed Central PMCID: PMC4628728.
2. Simone C, Ramirez A, Bucchia M, Rinchetti P, Rideout H, Papadimitriou D, ReDB, Corti S. Is spinal muscular atrophy a disease of the motor neurons only: pathogenesis and therapeutic implications? *Cell Mol Life Sci.* 2016 Mar;73(5):1003-20. doi: 10.1007/s00018-015-2106-9. Review. PubMed PMID: 26681261; PubMed Central PMCID: PMC4756905.
3. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlfes EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet.* 2012 Jan;20(1):27-32. doi:10.1038/ejhg.2011.134. PubMed PMID: 21811307; PubMed Central PMCID: PMC3234503.
4. Aartsma-Rus A, Balabanov P, Binetti L, Haas M, Haberkamp M, Mitchell J, RosaMM, Muntoni F, Finkel R, Mercuri E. Stakeholder collaboration for spinal muscular atrophy therapy development. *Lancet Neurol.* 2017 Apr;16(4):264. doi:10.1016/S1474-4422(17)30041-8. PubMed PMID: 28327335.
5. Baioni MT, Ambiel CR. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J).* 2010 Jul-Aug;86(4):261-70. doi:doi:10.2223/JPED.1988. Review. English, Portuguese. PubMed PMID: 20711542.
6. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Spinraza (Nusinersen). Approval. Label approved on 26/12/2017. Disponível em: <

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/209531lbl.pdf
>. Acesso em: 27 mar 2017.

7. European Medicines Agency. Information Management Division. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. December 2016. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/12/WC500217738.pdf>. Acesso em: 27 mar 2017.
8. Morrow T. New Therapy for Spinal Muscular Atrophy Offers Modest Bang for Pharmaceutical Buck. *Manag Care*. 2017 Feb;26(2):36-37. PubMed PMID: 28271991.
9. First drug to treat spinal muscular atrophy gets FDA approval: Costly injectable shown to stall debilitating muscle-wasting effects of rare genetic disorder. *Am J Med Genet A*. 2017 Apr;173(4):837-838. doi: 10.1002/ajmg.a.38222. PubMed PMID: 28328128.
10. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci*. 2017 Feb 13. doi: 10.1038/nn.4508. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28192393.
11. Finkel RS, Chiriboga CA, Vajsar J, Day JW, Montes J, De Vivo DC, Yamashita M, Rigo F, Hung G, Schneider E, Norris DA, Xia S, Bennett CF, Bishop KM. Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3017-3026. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31408-8. PubMed PMID: 27939059.
12. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e

OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 27 mar. 2017.