



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Nusinersena para
tratamento da atrofia
muscular espinhal**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	7
Conclusão -----	7
Referências -----	8
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	9
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	9
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	9

Resumo Executivo

Tecnologia

Nusinersena é um oligonucleotídeo antissentido que altera a divisão do pré-mRNA da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN2 - Survival Motor Neuron 2) para aumentar a produção de proteína SMN de comprimento total.

Indicação

Foi desenvolvido para tratar a atrofia muscular espinhal (AME), causada por mutações homozigóticas ou deleções no gene SMN1 localizado no cromossomo 5q, que leva à deficiência da proteína SNM.

Pergunta: Nusinersena é eficaz e segura para a estabilização ou desaceleração da progressão da atrofia muscular espinhal (AME)?

Métodos

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: Pubmed, NICE Evidence e Clinical Trials em 14 de abril de 2018. A pesquisa recuperou inicialmente 15 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram dois ensaios clínicos randomizados com dados publicados, que foram selecionados para compor esta revisão, e a indicação de três estudos em andamento, que permitirão atualização futura. A qualidade metodológica dos estudos publicados selecionados foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane

Resultados

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que, entre os indivíduos com AME, aqueles que receberam nusinersena tiveram maior sobrevida e melhoras na função motora do que aqueles sem tratamento. Estudos mais robustos são necessários para suportar o uso de nusinersena, principalmente em um período maior de acompanhamento, em um número maior de pacientes, e outros subtipos da doença (AME dos tipos 0 a 4).

Conclusão

Os dados disponíveis são limitados e impedem uma conclusão consistente em relação à utilização do medicamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Trata-se de uma conclusão baseada exclusivamente em evidências clínicas. A decisão sobre a incorporação de tecnologias requer outras evidências, como a relação incremental de custo-efetividade e o impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Nusinersena (Spinraza[®]) é um oligonucleotídeo antissentido desenvolvido para tratar a atrofia muscular espinhal (AME), caracterizada pela perda de neurônios motores na medula espinhal e tronco cerebral inferior, o que resulta em hipotrofia muscular e astenia grave e progressiva. A AME mais frequente é uma doença autossômica recessiva causada por mutações homozigóticas ou deleções no gene da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - *Survival Motor Neuron 1*), localizado no cromossomo 5q, que leva à deficiência da proteína SNM. Nusinersena altera a divisão do pré-mRNA de SMN2 para aumentar a produção de proteína SMN de comprimento total, a qual pode funcionar normalmente. Esta substitui a proteína em falta, o que alivia os sintomas da doença¹.

Atualmente, há apenas um registro referente à nusinersena na Agência Nacional de Vigilância Sanitária²:

Nome da Empresa: Biogen Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

Nome comercial: Spinraza

Princípio ativo: Nusinersena

Registro: 169930008

Forma farmacêutica: Solução injetável – 12 mg nusinersena / 5 mL

Via de administração: Intratecal

Estágio de incorporação ao SUS

Até a presente data esta tecnologia não foi avaliada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC).

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não foram identificados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para atrofia muscular espinhal.

Pergunta

Nusinersena é eficaz e segura para a estabilização ou desaceleração da progressão da atrofia muscular espinhal (AME)?

P: Indivíduos com AME

I: Spinraza

C: Terapias disponíveis no SUS (suporte neurológico, motor e respiratório¹) ou nenhum tratamento

O: Melhora da função motora (marcos motores, força e função muscular), sobrevida (global e livre de doenças) e alterações no estado da doença

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram elegíveis para inclusão revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliavam a nusinersena no tratamento da AME comparados a outros medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde ou nenhum tratamento, não importando a idade e visando estabilização ou desaceleração da progressão da doença.

¹ De acordo com dados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), os procedimentos disponíveis para o tratamento da doença são:

03.01.05.0015 acompanhamento e avaliação domiciliar de paciente submetido à ventilação mecânica não invasiva paciente/mês;

03.01.05.0066 – instalações / manutenção de ventilação mecânica não invasiva domiciliar;

03.02.05.0027 – atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras;

03.02.06.0014 atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro–cinético–funcionais sem complicações sistêmicas;

03.02.06.0022 atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro–cinético–funcionais com complicações sistêmicas;

03.02.06.0057 – atendimento fisioterapêutico em paciente no pré/pósoperatório de neurocirurgia;

03.03.04.0190 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.

Definição da estratégia e realização das buscas

Realizou-se buscas nas bases eletrônicas: *Pubmed*, *NICE Evidence* e *Clinical Trials* em 14 de abril de 2018. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do acrônimo PICOS usando os termos *Mesh* no *Pubmed* e adaptando-os a demais bases (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
<i>PubMed</i>	(Nusinersen [Supplementary Concept] AND (“Controlled Clinical Trial” [Publication Type] OR randomized OR randomised) OR (meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti]) OR editorial[ptyp] OR comment[ptyp] OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])))	2
<i>NICE Evidence Search</i>	Nusinersen ^a	1
<i>Clinical Trials</i>	Nusinersen	12

^a Filtro para *Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

A pesquisa recuperou inicialmente 15 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram dois ensaios clínicos randomizados^{3,4} e três estudos em andamento⁵⁻⁷, a saber:

- NCT02594124, um estudo aberto de acompanhamento daqueles inscritos em ensaios completos de nusinersena, conhecido como SHINE, com previsão para término em agosto de 2023⁵;
- NCT02386553, NURTURE, um ensaio clínico de fase 2, aberto, multinacional, com duração de 30 meses, que está avaliando nusinersena em 25 crianças diagnosticadas geneticamente, mas pré-sintomáticas - todas com menos de seis semanas de idade quando receberam sua primeira dose da tecnologia. Está previsto para terminar em janeiro de 2022⁶;
- NCT 02865109, um programa de acesso expandido para nusinersena em AME de início infantil, que começou em agosto de 2016 e está sem data para conclusão⁷.

Devido aos estudos em andamento ainda não apresentarem dados, optou-se por selecionar os dois ensaios clínicos finalizados para compor a revisão rápida^{3,4}.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos publicados selecionados foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane⁸.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Figura 1.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
Finkel et al, 2017³	Avaliar a eficácia do uso de nusinersena no tratamento de indivíduos com AME de início infantil.	Ensaio clínico de fase 3, controlado por placebo, randomizado, duplo cego, realizado em 121 crianças sintomáticas (80 no grupo nusinersena e 41 no grupo controle), com ≤ 7 meses de idade, diagnosticadas com o fenótipo clínico de AME Tipo 1 (início dos sinais e sintomas antes dos 6 meses de idade). Duração do tratamento variou de 6 a 442 dias. A eficácia foi determinada pela proporção de resposta dos pacientes que atingiram melhora nos estágios motores de acordo com a seção 2 do HINE, CHOP INTEND, sobrevida livre de eventos e sobrevida geral.	<p>Eficácia</p> <p>Marcos motores (nusinersena x controle)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de atingir os critérios predefinidos de respondedores de marcos motores (escala funcional HINE seção 2): 37/73 (51%) x 0/37 (0%); $p < 0,0001$. • Proporção com melhora na pontuação total dos marcos motores: 49 (67%) x 5 (14%) • Proporção com piora na pontuação total dos marcos motores: 1 (1%) x 8 (22%) <p>CHOP INTEND (nusinersena x controle)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proporção de melhora de 4 pontos: 52 (71%) x 1 (3%), $p < 0,0001$ • Proporção atingida com piora de 4 pontos: 2 (3%) x 17 (46%) • Proporção com qualquer melhora: 53 (73%) x 1 (3%) • Proporção com qualquer piora: 5 (7%) x 18 (49%) <p>Sobrevida livre de eventos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de pacientes que morreram ou necessitaram de ventilação permanente foi 31 (39%) para o grupo tratado com nusinersena versus 28 (68%) para controle. • Risco relativo: 0,53; IC95%: 0,32-0,89; $p = 0,0046$. 	(1) Houve interrupção precoce do estudo, que resultou na perda de dados e em um período mais curto para avaliar a eficácia e segurança da tecnologia. Esses dois fatores também podem ter contribuído para a falta de poder estatístico para capturar diferenças nos desfechos secundários e análises de subgrupos. (2) Incluiu apenas um subconjunto de indivíduos com AME (tipo I). (3) O uso de uma população com intenção de tratar para a análise primária, a falta de controle apropriado para múltiplos testes estatísticos e o potencial de desvinculação inadvertida do investigador foram limitações adicionais que podem ter tido um impacto sobre a validade do estudo.	6/7

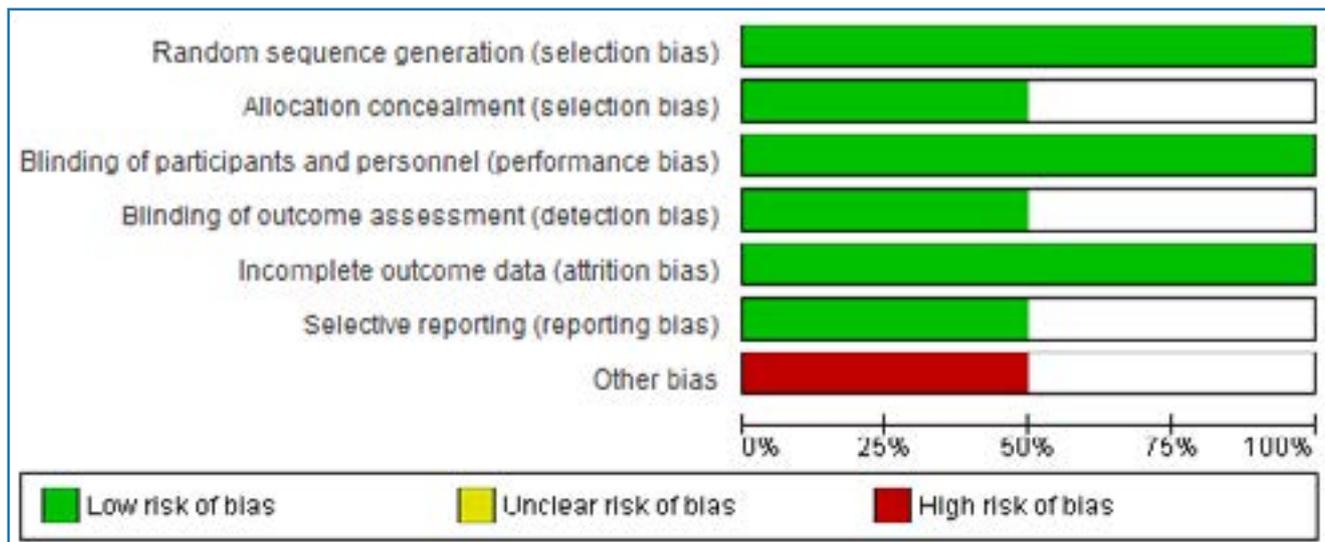
Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações	Evidência
<i>Finkel et al, 2017³</i>			<p>Sobrevida global</p> <ul style="list-style-type: none"> Número de pacientes que morreram: nusinersena foi 13 (16%) e grupo controle 16 (39%). Risco relativo para morte: 0,37; IC95%: 0,18-0,77; p=0,0041. <p>Segurança</p> <p>A incidência global de eventos adversos foi semelhante no grupo nusinersena e no grupo controle (96% e 98%, respectivamente).</p>		
<i>Mercuri et al., 2018⁴</i>	Avaliar a eficácia do uso de nusinersena no tratamento de indivíduos com AME de início tardio	Estudo clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, com grupo controle simulado. Durante os 15 meses de estudo, foi investigada a administração de nusinersena em 126 indivíduos não deambulantes de 2 a 12 anos de idade que apresentaram o início dos sintomas após os 6 meses de idade. O desfecho primário foi melhora na função motora, definida como alteração da pontuação na HFMSE aos 15 meses após início do tratamento em comparação ao início do estudo.	<p>Eficácia</p> <p>Pontuação HFMSE</p> <ul style="list-style-type: none"> Em comparação ao início do estudo, indivíduos que receberam nusinersena obtiveram uma melhora média estatisticamente significativa de 3,9 pontos no mês 15 (IC95%: 3,0-4,9), enquanto indivíduos do grupo controle apresentaram uma redução média de 1,0 ponto (IC95%:-2,5-0,5), p = 0,0000001; Entre os pacientes submetidos à análise por Intenção de Tratamento, 56,8% (IC95%: 45,6-68,1) dos pacientes do grupo tratado com nusinersena atingiram 3 pontos ou mais de aumento em relação à pontuação basal de HFMSE, comparado com 26,3% (IC95%: 12,4-40,2) no grupo controle simulado; (p = 0,0006). <p>MMSR</p> <ul style="list-style-type: none"> Média de alteração na pontuação total de MMSR, desde o início até o mês 15: 4,2 (IC95%: 3,4-5,0) para o grupo tratado com nusinersena e 0,5 (IC95%: -0,6-1,6) para controle, p= 0,0000001. <p>Marco motor pela OMS</p> <ul style="list-style-type: none"> A proporção de pacientes que atingiram quaisquer novos marcos motores no grupo tratado com nusinersena e grupo controle simulado foi de 19,7% (IC95%: 10,9-31,3) e 5,9% (IC95%: 0,7-19,7), respectivamente, uma diferença de 13,8% (p = 0,0811). Número médio de novos marcos motores atingidos: 0,2 (faixa 1 a 2, IC95%: 0,1-0,3) x -0,2 (faixa -1 a 1, IC95%: -0,4-0,0), p = 0,0001. <p>Segurança</p> <p>A incidência global de eventos adversos foi semelhante no grupo nusinersena e no grupo controle (93% e 100%, respectivamente).</p>	(1) Os critérios rigorosos de exclusão levaram a uma população de estudo mais homogênea e mais jovem do que a encontrada na prática clínica. (2) Houve interrupção precoce.	3/7

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaios Clínicos Randomizados; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Figura 1. Resultado da avaliação da qualidade da evidência dos ensaios clínicos



Síntese dos resultados

Um ensaio clínico controlado³, duplo-cego, de fase 3, conhecido como ENDEAR, realizado em bebês com sete meses de idade ou menos no início do estudo, apontou que, entre os bebês diagnosticados com AME de início infantil sintomático, aqueles que receberam nusinersena foram mais propensos a ter melhorias em função motora e estar vivo sem o uso de ventilação assistida permanente do que aqueles que foram submetidos a um procedimento simulado. No geral, o risco de morte foi 63% menor em bebês tratados com nusinersena em comparação aos não tratados. O estudo também sugeriu que o tratamento precoce com nusinersena é necessário para maximizar seus benefícios e pontuou que nusinersena tem um perfil de segurança aceitável.

Outro ensaio clínico randomizado⁴ de fase 3 com duração de 15 meses, denominado CHERISH, avaliou a segurança e eficácia de nusinersena em 126 crianças com idades entre dois e 12. Os resultados apontaram que as crianças com AME de início tardio apresentaram uma melhoria significativa da função motora com o tratamento com nusinersena em comparação com um procedimento simulado, como notado pela diferença média de 4,9 pontos entre esses grupos na escala HFMSE ao final do estudo. A função dos membros superiores foi melhor no grupo nusinersena comparado ao grupo controle, com uma média de diferença mínima de 3,7 pontos entre os grupos, e a proporção de pacientes que atingiram quaisquer novos marcos motores foi maior no grupo nusinersena quando comparado ao controle, com uma diferença de 13,8%.

Os efeitos adversos mais frequentes associados ao nusinersena (que podem afetar mais de uma em cada 10 pessoas) são dor de cabeça, dores nas costas e vômitos. Esses efeitos secundários podem ser causados pelo fato de a via de administração do medicamento ser intratecal. Nos bebês, alguns dos efeitos secundários não puderam ser avaliados, uma vez que não podiam comunicá-los.

Conclusão

As evidências localizadas por meio desta revisão rápida sugerem que, entre os indivíduos com AME, aqueles que receberam nusinersena foram mais propensos a estar vivos e ter melhoras na função motora do que aqueles sem tratamento. Os efeitos adversos foram considerados controláveis, a maioria relacionada com a via de administração intratecal.

Não há evidências suficientes sobre a eficácia e segurança de nusinersena em outras populações, nas quais se incluem indivíduos com início dos sintomas à nascença ou numa semana após o nascimento, aqueles que necessitam de ventilação, com mais de sete meses de idade, com mais de duas cópias do gene SMN2, diagnosticados em diferentes estágios da doença e pré-sintomáticos. Há ainda ausência de dados para avaliar a eficácia e segurança no uso contínuo de nusinersena a longo prazo, independentemente da população de pacientes.

Assim, os dados disponíveis são limitados e impedem uma conclusão consistente em relação à utilização do medicamento no âmbito do SUS. Trata-se de uma conclusão baseada exclusivamente em evidências clínicas. A decisão sobre a incorporação de tecnologias requer outras evidências, como a relação incremental de custo-efetividade e o impacto orçamentário na perspectiva do SUS.

Referências

1. Bulário eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Spinraza. [acesso em 14 de abril 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25031942017&pIdAnexo=10380823
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos. Spinraza. [acesso em 14 de abril 2018]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351233501201778/?nomeProduto=Spinraza>
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, Chiriboga CA, Saito K, Servais L, Tizzano E, Topaloglu H, Tulinius M, Montes J, Glanzman AM, Bishop K, Zhong ZJ, Gheuens S, Bennett CF, Schneider E, Farwell W, De Vivo DC; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 2;377(18):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
4. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Iannaccone ST, Kirschner J, Kuntz NL, Saito K, Shieh PB, Tulinius M, Mazzone ES, Montes J, Bishop KM, Yang Q, Foster R, Gheuens S, Bennett CF, Farwell W, Schneider E, De Vivo DC, Finkel RS; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):625-635. doi: 10.1056/NEJMoa1710504.
5. Clinical Trials. A Study for Participants with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Who Previously Participated in Nusinersen (ISIS 396443) Investigational Studies. (SHINE). [acesso em 18 de abril 2018]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02594124?cond=Nusinersen&rank=2>

6. Clinical Trials. A Study of Multiple Doses of Nusinersen (ISIS 396443) Delivered to Infants with Genetically Diagnosed and Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (NURTURE). [acesso em 18 de abril 2018]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02386553?cond=Nusinersen&rank=10>

7. Clinical Trials. Expanded Access Program (EAP) for Nusinersen in Participants with Infantile-onset (Consistent with Type 1) Spinal Muscular Atrophy (SMA). [acesso em 18 de abril 2018]. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02865109?cond=Nusinersen&rank=1>

8. Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Collab. [acesso em 15 julho 2017]. Disponível em: www.cochranehandbook.org.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública
Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina
E-mail: keittyregina@hotmail.com
Telefone: 61 98334-9119

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**