



ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5Q

TRATAMENTO COM NUSINERSEN

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

SILVINATO A, BERNARDO WM

ELABORAÇÃO: 05 DE MAIO DE 2018.

A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL (AME) É UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA COM HERANÇA GENÉTICA AUTOSSÔMICA RECESSIVA. O NUSINERSEN É UM FÁRMACO OLIGONUCLEOTÍDICO ANTISSENSO QUE MODIFICA O PROCESSAMENTO PRÉ-MRNA DA SMN2 PARA PROMOVER O AUMENTO DA PRODUÇÃO DA PROTEÍNA SMN DE EXTENSÃO TOTAL. O OBJETIVO DESTA DIRETRIZ É FORNECER RECOMENDAÇÕES QUE POSSAM AUXILIAR NA TOMADA DE DECISÃO, QUANTO AO USO DO NUSINERSEN EM PACIENTES COM AME 5Q. PARA ISSO FOI REALIZADA UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA, FEITA SEM RESTRIÇÃO DE PERÍODO, NA BASE DE DADOS MEDLINE/PUBMED, CENTRAL (COCHRANE) E LILACS VIA BVS, RECUPERANDO 243 TRABALHOS, SENDO QUE DESTES FORAM SELECIONADOS DOIS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PARA RESPONDER À DÚVIDA CLÍNICA. OS DETALHES DA METODOLOGIA E DOS RESULTADOS DESSA DIRETRIZ ESTÃO EXPOSTOS NO ANEXO I.

INTRODUÇÃO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É causada por uma deleção homozigótica do gene de sobrevivência do motoneurônio (SMN1). Essa alteração genética resulta na redução dos níveis da proteína de sobrevivência do motoneurônio (SMN), levando à degeneração de motoneurônios alfa da medula espinhal, o que resulta em fraqueza e paralisia muscular proximal progressiva simétrica^{1,2}. O nusinersen é um fármaco oligonucleotídico antissenso que modifica o processamento pré-mRNA da SMN2 para promover o aumento da produção da proteína SMN de extensão total³.

A incidência de AME é frequentemente citada como sendo aproximadamente 10 em cada 100.000 nascidos vivos. Uma revisão recente encontrou estimativas variando de 5,0 a 24 em 100.000 nascimentos. A prevalência estimada é de aproximadamente um a dois em 100.000 pessoas⁴.

A AME é diagnosticada através de testes genéticos. O teste inicial avalia a deleção homozigótica de 5q no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1), que identifica 95% dos casos. Se negativo, o sequenciamento do gene SMN1 será realizado como um segundo passo. Estudos de condução nervosa e eletromiografia (EMG) são realizados em um subgrupo de pacientes, no entanto, mesmo quando a evidência de uma neuropatia motora é identificada neste estudo, ela é acompanhada por testes genéticos confirmatórios^{5,6}.

São classificados como tipo I (doença de Werdnig-Hoffman), tipo II (doença de Dubowitz), tipo III (doença de Kugelberg-Welander) e tipo IV (forma adulta). O tipo I é fatal na infância, o tipo II tem um início infantil tardio e está associado à sobrevivência até a segunda ou terceira década. O tipo III tem início na infância, é lentamente progressivo e compreendem cerca de 10% a 20% de todos os pacientes com AME⁷. A AME tipo IV é o fenótipo da idade adulta da AME, caracterizada por uma fraqueza muscular leve com início geralmente na segunda ou terceira década de vida. Os lactentes com início de sintomas no pré-natal ou na primeira semana de vida são classificados como tendo AME tipo 0, um fenótipo muito raro (<1%)⁹.

AME tipo III: (também chamada de AME juvenil ou doença de Kugelberg-Welander) aparece após os 18 meses, porém a idade de início varia muito. De acordo com Wirth et al.⁸, o aparecimento da doença antes dos 3 anos de idade é classificado como AME tipo IIIa, enquanto que, após essa idade, é reconhecido como AME tipo IIIb. O que difere as duas é a preservação da capacidade de andar, sendo que os indivíduos com o tipo IIIa são capazes de andar até os 20 anos, enquanto os pacientes do tipo IIIb da mesma idade permanecem com essa habilidade durante a vida toda⁹. Dificuldades de engolir, tossir ou hipoventilação noturna são menos frequentes do que nos pacientes com o tipo II, mas podem ocorrer. Com o passar dos anos, esses indivíduos podem desenvolver escoliose. A expectativa de vida para esses pacientes é indefinida¹⁰.

RESULTADOS

O estudo **ENDEAR³** (Finkel RS, et al. 2017) avaliou crianças que tinham documentação genética de uma deleção homozigótica ou mutação no gene SMN1; duas cópias do gene SMN2 e, por conseguinte, sendo considerados com maior probabilidade de desenvolverem SMA do tipo I; início de sintomas clínicos compatíveis com atrofia muscular espinhal aos 6 meses de idade ou mais jovens; tinham 7 meses de idade ou menos na triagem e não apresentavam baixa saturação periférica de oxigênio (isto é, que não precisavam de assistência respiratória). Foram considerados critérios de exclusão deste estudo pacientes com hipoxemia, sinais ou sintomas de AME presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento, história ou condição ativa que interferiria na punção lombar ou na avaliação do estudo e qualquer história de terapia genética, tratamento prévio com oligonucleotídeo antisense (ASO) ou transplante celular.

A randomização foi estratificada de acordo com a duração da doença. A intervenção foi a administração intratecal de nusinersen (grupo nusinersen) em uma dose ajustada de acordo com o volume estimado do líquido cefalorraquidiano para a idade, de tal forma que um paciente de 2 anos de idade ou mais recebesse o equivalente a uma dose de 12 mg (em uma solução de 5 ml), e crianças mais jovens volumes menores que continham doses menores do medicamento. No grupo nusinersen, as doses foram administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e as doses de manutenção nos dias 183 e 302 (dose manutenção a cada 4 meses). O grupo controle foi com procedimento simulado (do inglês - grupo "Sham")³(A). **Tabela 1**

Diferenças prognósticas neste estudo: doentes tratados com nusinersen no início do estudo tinham uma percentagem mais elevada de respiração paradoxal (89% vs 66%), pneumonia ou sintomas respiratórios (35% vs 22%), dificuldades em engolir ou em alimentar-se (51% vs 29%) e necessidade de suporte respiratório (26% vs 15%) em comparação com os doentes do grupo Sham.

Uma análise interina pré-especificada foi realizada pelo patrocinador e pelo conselho de monitoramento de dados e segurança, quando aproximadamente 80 crianças foram inscritas por pelo menos 6 meses. A análise mostrou uma avaliação benefício-risco a favor do nusinersen. Este resultado levou ao término antecipado do estudo. Nessa altura, as crianças foram convidadas a realizar uma visita de fim de estudo pelo menos 2 semanas após terem recebido a sua dose mais recente de nusinersen ou terem sido submetidas ao seu procedimento simulado mais recente.

DESFECHO	N/NEC	N/NEI	RAC%	RAI%	ARA% (IC95%)	NNT	IC95%
Respondedores HINE seção 2 ^a (análise interina de 6 meses)	27/0	51/21	0	41,2	41,2 (27,7 a 54,7)	2	2 a 4
Respondedores CHOP INTEND ^b	37/1	73/52	3%	71%	68,5 (57 a 80)	1	1 a 2
Eventos adversos	41/40	80/77	97,6	96,3	1,3 -4,9 a 7,5	NS	

Tabela 1: BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS

N: número de pacientes analisados; **NEI:** número de eventos na intervenção; **NEC:** número de eventos no controle; **RAI:** risco absoluto na intervenção; **RAC:** risco absoluto na comparação; **RRA:** redução do risco absoluto; **ARA:** aumento do risco absoluto; **NNT:** número necessário para tratar; **NNH:** número necessário para produzir dano; **IC:** intervalo de confiança de 95%. **AIT** análise por intensão de tratamento

^a Respondedor HINE seção 2 = De acordo com o **Exame Neurológico para Lactentes de Hammersmith** (*Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE*) **seção 2**: um aumento ≥ 2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade de dar pontapés, OU um aumento ≥ 1 ponto nas etapas motoras de controle da cabeça, rebolar, sentar, engatinhar, pôr-se de pé ou andar, E melhorias em mais categorias de etapas motoras do que agravamentos), é definido como respondedor para esta análise primária.

^b Respondedor CHOP INTEND = percentagem de doentes com uma melhoria de pelo menos 4 pontos, relativamente aos valores iniciais, no Teste de Doença Neuromuscular para Lactentes do Hospital Pediátrico da Filadélfia (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease - CHOP INTEND* - cuja pontuação varia de 0 a 64 com os escores mais altos indicando melhor função motora)

^c Sobrevida livre de eventos = Sobrevida livre de eventos, que foi definida como o tempo até a morte ou o uso de ventilação assistida permanente (traqueostomia ou suporte ventilatório para ≥ 16 horas por dia por > 21 dias contínuos, na ausência um evento agudo reversível).

Até a data limite para a análise final, 39% dos bebês do grupo nusinersen e 68% do grupo controle morreram ou receberam ventilação assistida permanente (Sobrevida livre de eventos)³(**A**).

O desfecho composto morte OU uso de ventilação assistida permanente tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 47% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen (Hazard ratio (HR) = 0,53; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,32-0,89, p = 0,005). Este benefício foi maior entre os pacientes incluídos no estudo com duração da doença ≤ 13,1 meses, na comparação com aquelas com > 13,1 meses³(**A**).

O tempo mediano até a morte OU o uso de ventilação assistida permanente foi de 22,6 semanas no grupo controle e não foi alcançado no grupo nusinersen³(**A**).

Quando os resultados foram separados para cada tipo de desfecho (morte e ventilação assistida permanente), os resultados indicaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo nusinersen e o procedimento simulado na sobrevida global (HR = 0,37, IC95% 0,18 a 0,77), mas não para ventilação assistida permanente (HR = 0,66, IC 95% 0,32 a 1,37). É possível, no entanto, que devido à perda de dados pelo término prematuro do estudo, bem como a menor duração do acompanhamento, o poder estatístico tenha sido reduzido³(**A**).

Uma porcentagem menor de bebês no grupo nusinersen do que no grupo controle havia morrido no final do estudo (16% vs. 39%). O evento morte tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 63% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen (HR = 0,37 IC95%, 0,18 a 0,77; p = 0,004). Não houve diferença entre os grupos na probabilidade do uso de ventilação assistida permanente em qualquer ponto do tempo (HR = 0,66 IC95% (0.32–1.37); p = 0,13); 23% das crianças do grupo nusinersen e 32% do grupo controle receberam ventilação assistida permanente)³(**A**).

RECOMENDAÇÃO

Em crianças com diagnóstico de AME tipo I, o uso de nusinersen intratecal com dose ajustada de acordo com o volume estimado de líquido cefalorraquidiano para a idade, (equivalente a uma dose de 12 mg para um paciente de 2 anos de idade), administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e as doses de manutenção nos dias 183 e 302 (dose de manutenção a cada 4 meses), em comparação com um tratamento simulado, em até 6 meses:

- Aumenta o número de pacientes "respondedores" (com melhora da função motora) em 41,2% sendo necessário tratar 2 pacientes para que um seja "respondedor" (NNT = 2) - análise com HINE seção 2. Poder do estudo para IC95% bilateral é de 98%. Em uma análise por intenção de tratamento (AIT) o número de "respondedores" aumentou em 26%, IC95% 17 a 36; sendo necessário tratar 4 pacientes para que um seja "respondedor" (NNT = 4, IC95% 3 a 6), com um poder do estudo para IC95% bilateral de 95,7%. (A) (Tabela 1)
- O desfecho Morte OU uso de ventilação assistida permanente (desfecho composto) tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 47% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen. Este benefício foi maior entre os pacientes com duração da doença $\leq 13,1$ meses. (A)
- O evento morte tem uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 63% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen. (A)
- Não há diferença entre os grupos na probabilidade do uso de ventilação assistida permanente em qualquer ponto do tempo. (A)
- Aumenta em 68% a proporção de pacientes que conseguem uma melhora de quatro ou mais pontos ("respondedores") no Teste de Doença Neuromuscular para Lactentes do Hospital Pediátrico da Filadélfia -CHOP INTEND- cuja pontuação varia de 0 a 64 e escores mais altos indicam melhor função motora (NNT = 1). O poder do estudo para IC95% bilateral é de 100%. (A) (Tabela 1)
- Não há diferença no número de eventos adversos relacionados ao tratamento entre os dois grupos. (A)

O estudo **CHERISH**¹¹ (**Mercuri E, et al. 2018**) randomizado fase III, controlado por simulação (Sham), incluiu pacientes (N = 126) com sintomas compatíveis com AME tipo II e idade entre 2 e 12 anos (84% dos pacientes na linha de base estavam com idade abaixo dos 6 anos)¹¹(**A**). Os pacientes apresentavam documentação genética de deleção do gene homozigoto 5q SMA, mutação homozigótica ou heterozigoto composto e início dos sinais clínicos e sintomas compatíveis com AME após 6 meses de idade. Podiam sentar de forma independente, mas nunca tiveram capacidade de andar de forma independente. Tinham uma pontuação da função motora pela Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (**HFMSE**) ≥ 10 e ≤ 54 na triagem (escores da HFMSE variam de 0 a 66, com maiores escores indicando melhor função motora). Foram considerados critérios de exclusão: insuficiência respiratória, alimentação gástrica com sonda, escoliose grave e contraturas, história ou condição ativa que interferiria na punção lombar, tratamento com outra droga experimental, tratamento com valproato ou hidroxiureia nos últimos 3 meses, qualquer história de terapia genética, terapia com oligonucleotídeo antisense ou transplante celular.

O grupo intervenção (n=84) recebeu 12 mg (em uma solução de 5 mL) de nusinersen administrado por via intratecal nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses) e o grupo controle (n= 42) um procedimento simulado (grupo "Sham")¹¹(**A**).

Diferenças prognósticas neste estudo: desequilíbrio na proporção de doentes que tinham atingido alguma vez a capacidade de se colocarem de pé sem apoio (13% dos doentes no grupo de nusinergeren 29% no controle com simulação) ou de andarem com apoio (24% dos doentes no grupo de nusinergeren e 33% no controle).

O estudo **CHERISH** foi prematuramente concluído devido a razões éticas decorrentes dos resultados positivos gerados a partir da análise interina.

A análise interina do desfecho primário foi realizada quando todas as crianças foram inscritas por pelo menos 6 meses e pelo menos 39 crianças completaram a avaliação de 15 meses. A análise foi realizada com o uso de um método de imputação múltipla. O número de crianças com dados observados para a avaliação de 15 meses foi de 35 no grupo nusinersen e 19 no grupo controle, e o número de crianças com dados imputados foi de 49 no grupo nusinersen e 23 no grupo controle. Na análise final, os seguintes desfechos foram analisados com o uso de um método de imputação múltipla: mudança da linha de base no escore HFMSE, porcentagem de crianças com uma mudança na pontuação HFMSE de pelo menos 3 pontos e mudança da linha de base no Revised Upper Limb Module - RULM - que varia de 0 a 37, com pontuações mais altas indicando melhor função motora. Também foi avaliada a porcentagem de crianças que atingiram pelo menos um novo marco motor da Organização Mundial da Saúde (OMS) (de um total de seis marcos).

Apenas as crianças com dados observados foram incluídas nas outras análises. O número de crianças com dados observados para a avaliação de 15 meses foi 66 no grupo nusinersen e 34 no grupo controle, e o número de crianças com dados imputados foi 18 no grupo nusinersen e 8 no grupo controle¹¹(A).

DESFECHO	INTERVENÇÃO (N=84) Média dos mínimos quadrados (IC95%)	COMPARAÇÃO (N=42) Média dos mínimos quadrados (IC95%)	Diferença (IC95%)	p
Mudança da linha de base na pontuação HFMSE	4,0 (2,9 a 5,1)	-1,9 (-3,8 a 0,0)	5.9 (3.7 to 8.1)	< 0.0001
Mudança da linha de base na pontuação RULM	4.2 (3.4 to 5.0)	0.5 (-0.6 to 1.6)	3.7 (2.3 to 5.0)	< 0.0001

Tabela 2: BENEFÍCIO E/OU DANO - EM 15 MESES

Houve uma melhora na função motora (pontuação HFMSE) desde o início do estudo nos doentes tratados com nusinergeren em comparação com os doentes do controle (diferença da média dos mínimos quadrados em pontos, 5.9 (3.7 a 8.1); $p < 0.0001$). Escores da HFMSE variam de 0 a 66, com maiores escores indicando melhor função motora¹¹ **(A)**. **(Tabela 2)**

Houve melhora da função motora a partir da linha de base, no escore RULM (varia de 0 a 37, com pontuações mais altas indicando melhor função motora), com o uso do nusinergeren na comparação com o controle (diferença da média dos mínimos quadrados em pontos 3.7 (2.3 to 5.0) , $p < 0.0001$)¹¹ **(A)**. **(Tabela 2)**

Uma porcentagem maior de crianças no grupo nusinersen comparado com o controle apresentou um aumento do valor basal, para o mês 15, na pontuação HFMSE de pelo menos 3 pontos (57% vs. 26%, $P < 0,001$)¹¹ **(A)**.

A porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS não diferiu significativamente entre o grupo nusinersen e o grupo sham (20% [IC95% 11 a 31] e 6% [IC95% 1 a 20], respectivamente; diferença na proporção 14% [-7 a 34]; $p = 0,08$)¹¹(A).

A incidência global de eventos adversos foi semelhante no grupo nusinersen e no grupo controle (93% e 100%, respectivamente), assim como a incidência de eventos adversos moderados ou graves¹¹(A).

RECOMENDAÇÃO

Em crianças com diagnóstico de AME tipo II, o uso de nusinersen intratecal na dose de 12 mg (em uma solução de 5mL) administrado nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses), em até 15 meses:

- **Melhora na função motora (pontuação HFMSE) - diferença da média dos mínimos quadrados em pontos = 5.9 (3.7 a 8.1), $p < 0.0001$. Escores da HFMSE variam de 0 a 66, com maiores escores indicando melhor função motora. (A)**
- **Aumenta do valor basal na pontuação HFMSE de pelo menos 3 pontos (escores HFMSE variam de 0 a 66 com maiores escores indicando melhor função motora), (57% vs. 26%, $p < 0,001$). (A)**
- **Não há diferença na porcentagem de crianças que alcançam pelo menos um novo marco motor da OMS, de um total de seis marcos. (A)**
- **Melhora da função motora a partir da linha de base, no escore RULM (varia de 0 a 37, com pontuações mais altas indicando melhor função motora) - diferença da média dos mínimos quadrados, em pontos = 3.7 (2.3 to 5.0) , $p < 0.0001$). (A)**
- **Não há diferença no número de eventos adversos. (A)**

DISCUSSÃO

Dois ensaios clínico fase III foram incluídos nesta diretriz. O primeiro estudo (Finkel RS, et al., 2017)³ avaliou o uso do nusinersen intratecal (IT) com dose ajustada de acordo com o volume estimado de líquido cefalorraquidiano para a idade, (equivalente a uma dose de 12 mg para um paciente de 2 anos de idade), administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e as doses de manutenção nos dias 183 e 302, em pacientes com AME tipo I comparando com procedimento simulado ("Sham" do inglês). Houve uma redução do risco de morte ou o uso de ventilação assistida permanente (47% menor no grupo nusinersen do que no grupo controle), porém, quando os resultados foram separados para cada tipo de desfecho (morte e ventilação assistida permanente), os resultados indicaram uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo nusinersen e o procedimento simulado na sobrevida global (risco de morte) com HR = 0,37 e IC95% 0,18 a 0,77, mas não para ventilação assistida permanente (HR = 0,66, IC 95%, 0,32 a 1,37). É possível, no entanto, que devido à perda de dados pelo término prematuro do estudo, bem como a menor duração do acompanhamento, o poder estatístico foi reduzido. O nusinersen IT mostrou ser seguro, não havendo diferença no número de eventos adversos relacionados ao tratamento entre os dois grupos.

Um segundo ensaio clínico fase III (Mercuri E et al. 2018)¹¹, não incluído na avaliação de tecnologia da Agência Canadense para Drogas e Tecnologias em Saúde (CADTH) por uso de um regime de tratamento ou dose que não foi aprovada pela Health Canada (disponível em https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0525_Spinraza_CL_Report.pdf), avaliou o uso do nusinersen IT em pacientes com AME tipo II.

Neste estudo a dose empregada de nusinersen IT foi de 12 mg (em uma solução de 5 mL) administrado nos dias 1, 29, 85 e 274. Houve uma melhora na função motora (pontuação HFMSE), desde o início do estudo, nos doentes tratados com nusinersen em comparação com os doentes do controle (diferença da média dos mínimos quadrados, $p < 0.0001$), porém, não houve diferença entre os grupos na porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS, de um total de seis marcos.

Com o objetivo de oferecer aos profissionais de saúde orientações que lhes permitam proporcionar os melhores cuidados e as tecnologias mais avançadas, o governo do Reino Unido criou o The National Institute for Clinical Excellence (Nice), em 1999. No momento o NICE não publicou diretriz para utilização do nusinersen IT em pacientes com AME 5q, entretanto, existe uma data prevista para publicação (21 de novembro de 2018; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>).

No Brasil não existe nenhuma diretriz terapêutica, sobre o uso do nusinersen IT na AME 5q, publicada no momento (29 de abril de 2018) pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC; <http://conitec.gov.br/>), embora exista o registro do medicamento pela ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/>).

REFERÊNCIAS

1. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22:946-51.
2. Shanmugarajan S, Swoboda KJ, Iannaccone ST, Ries WL, Maria BL, Reddy SV. Congenital bone fractures in spinal muscular atrophy: functional role for SMN protein in bone remodeling. *J Child Neurol.* 2007;22:967-73.
3. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al.; ENDEAR Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2017 2;377:1723-1732. PMID: 29091570
4. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017 4;12:124. PMID: 28676062
5. Prior TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol.* 2007;22:952-6. Review.
6. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011 2;6:71. PubMed PMID: 22047105
7. Bulet P, Bürglen L, Clermont O, Lefebvre S, Viollet L, Munnich A, et al. Large scale deletions of the 5q13 region are specific to Werdnig-Hoffmann disease. *J Med Genet* 1996;33:281-3. PMID: 8730281
8. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:121-31. Review.
9. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol.* 1995;52:518-23.
10. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22:946-51.
11. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al; CHERISH Study Group. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* 2018 15;378:625-635. PMID: 29443664
12. Levels of Evidence and Grades of Recommendations - Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.htm

13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
14. Wells G, Shea B, O'Connell D, Robertson J, Peterson J, Welch V, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
15. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med* 2013; 6:50-4.

ANEXO I

1. Dúvida Clínica

Em crianças portadoras de Atrofia Muscular Espinhal (AME) 5q o uso de nusinersen é eficaz e seguro?

2. Critérios de elegibilidade

Os principais motivos de exclusão foram: não respondiam ao PICO e desenho de estudo.

Só foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR).

3. Busca de Artigos

3.1. Bases de Dados

A base de informação científica consultada foram **Medline/PubMed, Central (Cochrane) e Lilacs via BVS.**

3.2. Identificação de descritores

P	Atrofia Muscular Espinhal
I	Nusinersen
C	"Sham" (procedimento simulado) ou terapia convencional
O	Desfechos clínicos

3.3. Estratégia de Pesquisa

- Medline/PubMed: (Spinal Muscular Atrophies of Childhood OR Muscular Atrophy, Spinal) AND (nusinersen OR Oligonucleotides, Antisense)
- Central (Cochrane): (Spinal Muscular Atrophy OR Spinal Muscular Atrophy) AND nusinersen
- Lilacs via BVS: (Spinal Muscular Atrophy OR Spinal Muscular Atrophy) AND nusinersen

4. Avaliação Crítica

4.1. Relevância – importância clínica

Essa diretriz foi preparada por meio de uma pergunta clinicamente relevante a fim de reunir informações em medicina para padronizar a conduta e ajudar na tomada de decisões.

4.2. Confiabilidade – Validade interna

A seleção dos estudos, a avaliação dos títulos e resumos obtidos com a estratégia de busca nas bases de informação consultadas foi conduzida de forma independente e cegada, obedecendo aos critérios de inclusão e exclusão, separando-se por fim os trabalhos com potencial relevância.

Quando o título e o resumo não fossem esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra.

Somente os trabalhos cujos textos completos encontravam-se disponíveis foram considerados para avaliação crítica.

Não foi feita restrição quanto ao ano de publicação.

Idiomas: português, inglês, espanhol.

4.3. Aplicação dos resultados – Validade externa

O nível de Evidência Científica foi classificado por tipo de estudo segundo Oxford¹² (**tabela 03**).

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
C: Relatos de casos / estudos não controlados.
D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Tabela 03: Grau de recomendação e força de evidência

A evidência selecionada foi definida como ensaio clínico controlado randomizado (ECR), era submetida a um Check-list apropriado de avaliação crítica (**Tabela 4**). A avaliação crítica do ECR permite classificá-lo segundo o escore JADAD¹³, considerando os ensaios JADAD < três (3) como inconsistentes (grau B), e aqueles com escore \geq três (3), consistentes (grau A).

Dados do estudo Referência, Desenho de estudo, JADAD, força da evidência	Cálculo da amostra Diferenças estimadas, poder, nível de significância, total de pacientes
Seleção dos pacientes Critérios de inclusão e exclusão	Pacientes Recrutados, randomizados, diferenças prognósticas
Randomização Descrição e alocação vendada	Seguimento dos pacientes Tempo, perdas, migração
Protocolo de tratamento Intervenção, controle e cegamento	Análise Intenção de tratamento, analisados intervenção e controle
Desfechos considerados Principal, secundário, instrumento de medida do desfecho de interesse	Resultado Benefício ou dano em dados absolutos, benefício ou dano em média

Tabela 4 - Roteiro de avaliação crítica de ensaios clínicos controlados randomizados

Foi aplicado na avaliação crítica o instrumento discriminatório GRADE¹⁵ (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), utilizando evidência de qualidade alta e moderada. **(Tabelas 5,6 E 7)**

Os riscos de vieses identificados nos estudos incluídos avaliados foram a interrupção precoce do estudo por benefício e pacientes diferentes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos (comuns aos dois ECRs). Os outros parâmetros avaliados para risco de viés foram adequados nos dois ECRs. **(Tabelas 5,6 E 7)**.

Tabela 5: Risco de Viés nos ECRs incluídos (GRADE¹⁴)

Parâmetros avaliados	Finkel RS³	Mercuri E¹¹
Randomização adequada?	Sim	Sim
Foi a alocação vendada?	Sim	Sim
Foram os pacientes analisados nos grupos para os quais foram randomizados (houve Análise por IT)?	Sim	Sim
Foram os pacientes dos grupos semelhantes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos?	Não	Não
Foi o estudo cegado?	Sim	Sim
Exceto para a intervenção experimental, foram os grupos tratados igualmente?	Sim	Sim
Foram as perdas significantes?	Interrupção precoce e AIT	Interrupção precoce e AIT
Houve interrupção precoce do estudo por benefício?	Sim	Sim
O estudo teve uma estimativa precisa para os efeitos do tratamento?	Sim	Sim
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim	Sim
Os desfechos do estudo são clinicamente relevantes?	Sim	Sim
Os possíveis conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Sim

AIT = análise por intenção de tratamento

Tabela 6: Avaliação crítica com o instrumento discriminatório GRADE¹⁴ (estudo **Finkel RS et al., 2017³** - AME tipo I)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nusinersen intratecal	Sham	Risco Absoluto (95% CI)		
Respondedores HINE seção 2 (melhora na função motora) (seguimento: variação 6 meses para; avaliado com: Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE seção 2)											
Finkel RS³	ensaio clínico randomizado	não grave^{a,b}	não grave^c	não grave	não grave	nenhum	21/51 (41.2%)	0/27 (0.0%)	41,2 % (27,7 a 54,7)	⊕⊕⊕ ⊕ ALTA	CRÍTICO

IC = intervalo de confiança

Explanations

a. Interrupção precoce

b. Pacientes diferentes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos

c. não valioso

Tabela 7: Avaliação crítica com o instrumento discriminatório GRADE¹⁵ (estudo **Mercuri E et al., 2017¹¹** - AME tipo II)

Certainty assessment						
Estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
Mercuri E¹¹	não grave _{a,b}	grave ^c	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Explanations

a. Interrupção precoce por benefício

b. Pacientes com fatores prognósticos diferentes no início do estudo, entre os grupos

c. Houve melhora da função motora na análise pela HFMSE e RULM com nusinersen, porém, não houve diferença em novo marco motor da OMS

5. Método de Extração e Análise dos resultados

Para resultados com evidência disponível serão definidos de maneira específica, sempre que possível, a população, a intervenção, os desfechos, a presença ou ausência de benefício e/ou dano e as controvérsias.

Os resultados serão expostos preferencialmente em dados absolutos, risco absoluto, número necessário para tratar (NNT), ou número para produzir dano (NNH), e eventualmente em média e desvio padrão (**tabela 8**).

Evidência incluída
Desenho do estudo
População selecionada
Tempo de seguimento
Desfechos considerados
Expressão dos resultados: porcentagem, risco, odds, hazard ratio, média

Tabela 8 - Planilha utilizada para descrição e exposição dos resultados de cada estudo

6. Resultados

Trabalhos recuperados (05/2018)

BASE DE INFORMAÇÃO	NÚMERO DE TRABALHOS
Primária	
PubMed-Medline	188
Central (Cochrane)	10
Lilacs via BVS	45

Tabela 9 – Número de trabalhos recuperados com as estratégias de busca utilizadas para cada base de informação científica

Tipo de Publicação	Nº de trabalhos	Incluídos	Excluídos
Ensaio Randomizado	2	2	0

Tabela 10 – Número de trabalhos selecionados

7. Aplicação da evidência – Recomendação

As recomendações serão elaboradas pelos autores da revisão, com a característica inicial de síntese da evidência, sendo submetida a validação por todos os autores participantes da elaboração da Diretriz.

A evidência disponível seguirá alguns princípios de exposição: será pelo desfecho e terá como componentes: o número de pacientes, o tipo de comparação, a magnitude e a precisão (desvio padrão e IC95%).

Terá a sua força estimada (Oxford¹²/GRADE¹⁵) em 1b e 1c (graus A) ou forte e em 2a, 2b e 2c (graus B) ou moderada ou fraca ou muito fraca.

8. Conflito de interesse

Não há nenhum conflito de interesse relacionado a esta revisão a ser declarado por nenhum dos autores.

9. Declaração final

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira em conjunto com as Sociedades de Especialidades, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.



APOIO AMB E SOCIEDADES DE ESPECIALIDADES