

Data de publicação: 29 de Junho de 2018

Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q com nusinersen

Silvinato A¹, Bernardo WM²

1. Coordenador do Núcleo de Medicina baseada em Evidência da Unimed Regional da Baixada Mogiana.
2. Professor Livre Docente da FMUSP, Coordenador do Programa Diretrizes AMB; Fundador da Ebenezer Gestão em Saúde.

ELABORAÇÃO FINAL

5 de maio de 2018.

QUESTÃO CLÍNICA

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

OBJETIVO

O objetivo desta diretriz é fornecer recomendações que possam auxiliar na tomada de decisão, quanto ao uso do nusinersen em pacientes com AME 5q.

INTRODUÇÃO

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurodegenerativa com herança genética autossômica recessiva. É causada por uma deleção homocigótica 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 antisense que modifica o processamento pré-mRNA da SMN2 para promover o aumento da produção da proteína SMN de extensão total¹¹.

A incidência de AME é frequentemente citada como sendo aproximadamente 10 em cada 100.000 nascidos vivos. Uma revisão recente encontrou estimativa variando de 5,0 a 24 em 100.000 nascimentos. A prevalência estimada é de aproximadamente um a dois em 100.000 pessoas³.

A AME é diagnosticada por meio de testes genéticos. O teste inicial avalia a deleção homocigótica 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^{4,5}.

São classificados como tipo I (doença de Werdnig-Hoffman), tipo II (forma intermediária) e tipo III (doença de Kugelberg-Welander). O tipo I é fatal na infância, o tipo II tem 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 AME⁶. 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.⁷, 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 toda⁸. 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 principal característica desses pacientes é que eles conseguem andar independentemente, e a expectativa de vida é indefinida⁹.

QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

P: Atrofia Muscular Espinhal

I: Nusinersen

C: "Sham" (procedimento simulado)

O: Desfechos clínicos

BASES DE INFORMAÇÃO CIENTÍFICA CONSULTADAS

Medline/PubMed, Central (Cochrane) e Lilacs via BVS)

ESTRATÉGIA DE BUSCA - DATA DA BUSCA 27 DE ABRIL DE 2018

Revisão SISTEMÁTICA

Medline/PubMed:

(*Spinal Muscular Atrophies of Childhood OR Muscular Atrophy, Spinal*) AND (*nusinersen OR Oligonucleotides, Antisense*)

Recuperados: 188 trabalhos.

Central (Cochrane):

(*Spinal Muscular Atrophy OR Spinal Muscular Atrophy*) AND *nusinersen*

Recuperados: 10 trabalhos.

Lilacs via BVS

(*Spinal Muscular Atrophy OR Spinal Muscular Atrophy*) AND *nusinersen*

Recuperados: 45 trabalhos.

EVIDÊNCIA RECUPERADA – 1ª ETAPA DE ANÁLISE – CLASSIFICAÇÃO

- Só foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado;
- Foi aplicado na avaliação crítica o instrumento discriminatório GRADE¹⁰ (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), utilizando a evidência de qualidade moderada ou alta, para cada situação clínica. (ANEXOS, Tabelas 1, 2 e 3)
- Não foi utilizado o erro tipo II na seleção dos estudos, para não produzir uma limitação ainda maior na seleção.

Tipo de Publicação	Nº de trabalhos	Incluídos	Excluídos
Ensaio clínico randomizado	2	2	0

AVALIAÇÃO E FORÇA DA EVIDÊNCIA

- Os riscos de vieses identificados nos estudos incluídos avaliados foram a interrupção precoce do estudo por benefício, pacientes diferentes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos e falta de análise por intenção de tratamento. Os outros parâmetros avaliados para risco de viés foram adequados nos dois ECRs. (ANEXOS, Tabelas 1, 2 e 3).

DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

REFERÊNCIA ¹¹ QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA

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.

POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA

Critérios de inclusão: as crianças elegíveis tinham documentação genética de uma deleção homozigótica ou mutação no gene SMN1. Eles também tinham (99% dos pacientes) duas cópias do gene SMN2 e, por conseguinte, sendo considerados com maior probabilidade de desenvolverem AME do Tipo I; início de sintomas clínicos compatíveis com atrofia muscular espinhal aos 6 meses de idade ou mais jovem; tinham 7 meses de idade ou menos na triagem e não tinham baixa saturação periférica de oxigênio.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- 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.
- Qualquer história de terapia genética, tratamento prévio com oligonucleotídeo antisense (ASO) ou transplante celular.

MÉTODO DE RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Randomização estratificada de acordo com a duração da doença, mas não descrita.

Alocação – vendada.

INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E CEGAMENTO

Intervenção: administração intratecal de nusinersen (grupo nusinersen). A dose de nusinersen foi ajustada de acordo com o volume estimado de líquido cefalorraquidiano para a idade da criança, de tal forma que a criança recebeu o equivalente a uma dose de 12mg (em uma solução de 5ml) para um paciente de 2 anos de idade ou mais; assim, as crianças mais jovens foram injetadas com 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).

Controle: procedimento simulado (do inglês - grupo "Sham").

Cegamento: duplo cego (investigador e pais dos pacientes).

DESFECHO PRIMÁRIO E TEMPO DE SEGUIMENTO

Desfecho primário:

- Resposta marco motora avaliada de acordo com os resultados no *Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2* (HINE seção 2).

Foram considerados tendo resposta marco motora (Respondedores HINE seção 2) se atendessem aos dois critérios a seguir: melhoria em pelo menos uma categoria (isto é, aumento na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentado, engatinhando, em pé ou andando de ≥ 1 ponto, aumento na pontuação para chutar de ≥ 2 pontos, ou atingir a pontuação máxima para chutar) e mais categorias com melhoria do que as categorias com piora (ou seja, diminuição na pontuação para controle da cabeça, rolamento, sentado, rastejando, em pé ou andando de ≥ 1 ponto ou diminuição na pontuação para chutar de ≥ 2 pontos).

Os bebês que morreram ou foram retirados do estudo foram considerados como não tendo resposta, independentemente de terem participado do controle aos 6 meses.

- 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).

Seguimento: 13 meses/Análise interina aos 6 meses

Revisão SISTEMÁTICA



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 em 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.

Desfechos secundários

- Sobrevida global;
- Ventilação assistida permanente;
- Proporção de respondedores 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*));
- Eventos adversos.

CÁLCULO DA AMOSTRA E POPULAÇÃO RANDOMIZADA

Não houve cálculo amostral.

Significância: 5%.

Randomizados: 122.

ANALISADOS (INTERVENÇÃO E COMPARAÇÃO)

Intervenção = 81.

Comparação ("Sham") = 41.

PERDAS, MIGRAÇÕES E DIFERENÇAS PROGNÓSTICAS

Não houve ITT.

Diferenças prognósticas: 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.

RESULTADOS

Tabela 4 BENEFÍCIO E/OU DANO – DADOS ABSOLUTOS							
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	

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*).

BENEFÍCIO E/OU DANO

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^c).

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 $\leq 13,1$ meses, na comparação com aquelas com $> 13,1$ meses.

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 nusinersen.

Nota: 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). [veja em DESFECHOS SECUNDÁRIOS].

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 reduzido.

BENEFÍCIO E/OU DANO

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 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).

^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).

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA¹¹ EM CRIANÇAS

Com diagnóstico de AME tipo I o uso de nusinersen intratecal

A INTERVENÇÃO

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 12mg 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.

DESFECHO PRIMÁRIO

- Aumentou, em até 6 meses, 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% (Tabela 4).

Em uma análise por intenção de tratamento (AIT) o número de respondedores aumentou em 26%, IC95% 17 a 36; NNT = 4 IC95% 3 a 6 e o poder de 95,7%.

- Morte ou uso de ventilação assistida permanente tem 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.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

- O evento morte tem probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 63% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen.

- Não houve diferença entre os grupos na probabilidade do uso de ventilação assistida permanente em qualquer ponto do tempo.
- Aumentou em 68% a proporção de pacientes que conseguiram uma melhora de quatro ou mais pontos no Teste de Doença Neuromuscular para Lactentes do Hospital Pediátrico da Filadélfia (CHOP INTEND), em comparação com os pacientes alocados no grupo sham, (NNT = 1). Poder do estudo para IC95% bilateral é de 100% (Tabela 4).
Em uma AIT esta proporção aumentou em 63% com IC95% 51 a 74; NNT=2, IC95% 1 a 2 e o poder de 100%.

SEGURANÇA (NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS) EM 13 MESES

Não houve diferença no número de eventos adversos relacionados ao tratamento entre os dois grupos (Tabela 4).

REFERÊNCIA¹² QUALIDADE DA EVIDÊNCIA MODERADA

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.

POPULAÇÃO INCLUÍDA E EXCLUÍDA

Critérios de inclusão:

O CHERISH (N = 126) foi um estudo randomizado de fase III, controlado por simulação (Sham), para pacientes com sintomas sugestivos de AME tipo II.

Documentação genética de deleção do gene homozigoto 5q SMA, mutação homozigótica ou heterozigoto composto.

Início dos sinais clínicos e sintomas compatíveis com AME aos > 6 meses de idade.

Idade entre 2 a 12 anos (a maioria dos pacientes neste estudo estava com idade abaixo dos 6 anos (84% dos pacientes incluídos no estudo).

Os pacientes podiam sentar de forma independente, mas nunca tiveram capacidade de andar de forma independente.

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).

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.

MÉTODO DE RANDOMIZAÇÃO E ALOCAÇÃO

Randomização adequada e estratificada.

Alocação vendada.

INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E CEGAMENTO

Intervenção: 12mg (em uma solução de 5 ml) de nusinersen administrado intratecal por punção lombar nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses).

Controle: Procedimento simulado (grupo "Sham" - do inglês).

Cegamento: Duplo cego (investigador e pais dos pacientes).

DESFECHO PRIMÁRIO E TEMPO DE SEGUIMENTO

Mudança da linha de base na pontuação HFMSE, que avalia a função motora aos 15 meses.

Seguimento: 15 meses/ O estudo CHERISH foi prematuramente concluído devido a razões éticas decorrentes dos resultados positivos gerados a partir da análise interina.

Na análise interina pré-especificada (31 de agosto de 2016), 54 crianças (43%) completaram a avaliação de 15 meses e todas as crianças tiveram uma pontuação HFMSE que foi obtida aos 6 meses

ou mais tarde.

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

- Porcentagem de crianças que obtiveram aumento de pelo menos 3 pontos na escala HFMSE da linha de base até 15 meses.
- Porcentagem de crianças que atingiram pelo menos um novo marco motor da Organização Mundial da Saúde (OMS), de um total de seis marcos.
- Mudança da linha de base na pontuação do *Revised Upper Limb Module* (RULM), que varia de 0 a 37, com pontuações mais altas indicando melhor função motora).
- Eventos adversos.

CÁLCULO DA AMOSTRA E POPULAÇÃO RANDOMIZADA

Houve cálculo amostral.

Significância; 5%.

Randomizados: 126.

ANALISADOS (INTERVENÇÃO E COMPARAÇÃO)

Intervenção = 84.

Comparação (“Sham”) = 42.

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 RULM. 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 controle.

PERDAS, MIGRAÇÕES E DIFERENÇAS PROGNÓSTICAS

Análise por ITT

Para os doentes sem uma visita do mês 15 os dados foram imputados utilizando o método de imputação múltipla.

Diferenças prognósticas: um 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 nusinersen 29% no controle com simulação) ou de andarem com apoio (24% dos doentes no grupo de nusinersen e 33% no controle).

RESULTADOS

Tabela 5 BENEFÍCIO E/OU DANO – EM 15 MESES

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

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

A percentagem 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]; $p = 0,08$).

SEGURANÇA

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 graves.

SÍNTESE DA EVIDÊNCIA MERCURI E, ET AL. 2018¹² EM CRIANÇA

Com diagnóstico de AME tipo II o uso de nusinersen intratecal

A INTERVENÇÃO

O uso de nusinersen intratecal na dose de 12mg (em uma solução de 5 ml), administrado nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses).

EM COMPARAÇÃO

Com um tratamento simulado.

DESFECHO PRIMÁRIO - EM 15 MESES

Houve 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, $p < 0.0001$). Tabela 5

DESFECHOS SECUNDÁRIOS

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

Não houve diferença entre os grupos na porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS.

Houve melhora da função motora a partir da linha de base, no escore RULM, com o uso do nusinergen na comparação com o controle (diferença da média dos mínimos quadrados, $p < 0.0001$). Tabela 5

SEGURANÇA (NÚMERO DE EVENTOS ADVERSOS) EM 15 MESES

Não houve diferença no número de eventos adversos entre os dois grupos.

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA¹¹ – AME TIPO I

Qualidade da Evidência Moderada.

EM PACIENTES

Com AME tipo I, com documentação genética e início de sintomas clínicos compatíveis aos 6 meses de idade ou mais jovem; com 7 meses de idade ou menos e sem baixa saturação periférica de oxigênio.

A INTERVENÇÃO

Administração intratecal de nusinersen, com dose ajustada de acordo com o volume estimado de líquido cefalorraquidiano para a idade e administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e as doses de manutenção nos dias 183 e 302 (dose manutenção a cada 4 meses).

EM COMPARAÇÃO

Sham.

AUMENTA EM 6 MESES

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 de 98%.

REDUZ

- Morte ou uso de ventilação assistida permanente, com probabilidade de ocorrer, em qualquer

ponto do tempo, 47% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen. Este benefício é maior entre os pacientes com duração da doença $\leq 13,1$ meses.

- Morte com 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).

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA¹² – AME TIPO II

Qualidade da Evidência Moderada.

EM PACIENTES

Com sintomas sugestivos de AME tipo II; documentação genética de deleção do gene homozigoto 5q SMA, mutação homozigótica ou heterozigoto composto; início dos sinais clínicos e sintomas compatíveis com AME com mais de 6 meses de vida; idade entre 2 e 12 anos; que podiam sentar de forma independente, mas que nunca tiveram capacidade de andar de forma independente; com pontuação da função motora pela *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE)* ≥ 10 e ≤ 54 ; sem necessidade de auxílio respiratório, sem escoliose ou contraturas.

A INTERVENÇÃO

12mg (em uma solução de 5ml) de nusinersen administrado intratecal por punção lombar nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses).

EM COMPARAÇÃO

Sham.

MELHORA EM 15 MESES

A função motora (pontuação HFMSE) desde o início do estudo (diferença da média dos mínimos quadrados, p < 0.0001).

AUMENTA

A porcentagem de crianças que aumentaram o valor basal na pontuação HFMSE em pelo menos 3

pontos (57% vs. 26%, $p < 0,001$), no mês 15.

MELHORA

A função motora a partir da linha de base, no escore RULM (diferença da média dos mínimos quadrados, $p < 0.0001$).

NÃO HOUVE DIFERENÇA

Entre os grupos na porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS.

SEGURANÇA COM O USO DO NUSINERSEN IT NA AME TIPO I E TIPO II

Os dois estudos não mostraram diferença em relação aos eventos adversos comparando Nusinersen e tratamento simulado.

DISCUSSÃO

Dois ensaios clínicos fase III foram incluídos nesta diretriz. O primeiro estudo (Finkel RS, et al, 2017¹¹) 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 12mg 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.

Revisão SISTEMÁTICA



Um segundo ensaio clínico fase III (Mercuri E et al. 2018)¹², 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 12mg (em uma solução de 5ml) administrado nos dias 1, 29, 85 e 274. Houve 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. 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.
4. Prior TW. Spinal muscular atrophy diagnostics. *J Child Neurol.* 2007;22:952-6. Review.
5. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2011 2;6:71. PubMed PMID: 22047105.
6. Burlet P, Bürglen L, Clermont O, Lefebvre S, Violette 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.
7. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal muscular atrophy: from gene to therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:121-31. Review.
8. 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.
9. Russman BS. Spinal muscular atrophy: clinical classifications and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22:946-51.
10. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129(1):174-81. PMID: 16424429.
11. 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.
12. 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.

ANEXOS

TABELA 1
RISCO DE VIÉS NOS ECRS INCLUÍDOS (GRADE¹⁰)

Parâmetros avaliados	Finkel RS ¹¹	Mercuri E ¹²
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)?	Não	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?	Sim	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 2: AVALIAÇÃO CRÍTICA COM O INSTRUMENTO DISCRIMINATÓRIO GRADE¹⁰ (ESTUDO FINKEL RS et al., 2017¹¹ – AME TIPO I)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delinea-mento do estudo	Risco de viés	Incon-sistên-cia	Evi-dência indireta	Impre-cisão	Outras conside-rações	Nusinersen intratecal	Sham	Risco Absoluto (95% CI)		
Respondedores HINE seção 2 (melhora na função motora) – (seguimento: variação 6 meses; avaliado com: Hammersmith Infant Neuro-logical Examination – HINE seção 2).											
Finkel RS ¹¹	Ensaio clínico randomi-zado	Grave a,b,c	Não gra-ve ^d	Não grave	Não grave	Nenhum	21/51 (41.2%)	0/27 (0.0%)	41,2% (27,7 a 54,7)	Moderada	Importante

IC = intervalo de confiança.

Explanations

- a. Interrupção precoce por benefício;
- b. Pacientes com fatores prognósticos diferentes no início do estudo, entre os grupos;
- c. Não houve análise por IT – perdas significantes;
- d. Não valioso.

TABELA 3: AVALIAÇÃO CRÍTICA COM O INSTRUMENTO DISCRIMINATÓRIO GRADE¹⁰ (ESTUDO MERCURI E et al., 2017¹² – AME TIPO II)

Certainty assessment						
Estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
Respondedores pela Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSE); seguimento 15 meses						
Mercuri E ¹²	Grave a,b	Não 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. Não valioso.

Sumário Executivo

Tratamento da Atrofia Muscular Espinhal 5q com nusinersen

Silvinato A¹, Bernardo WM²

1. Coordenador do Núcleo de Medicina baseada em Evidência da Unimed Regional da Baixada Mogiana.
2. Professor Livre Docente da FMUSP, Coordenador do Programa Diretrizes AMB; Fundador da Ebenezer Gestão em Saúde.

ELABORAÇÃO FINAL:

5 de maio de 2018.

QUESTÃO CLÍNICA

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

QUESTÃO CLÍNICA ESTRUTURADA

- P** Atrofia Muscular Espinhal;
- I** Nusinersen;
- C** "Sham" (procedimento simulado);
- O** Desfechos clínicos.

FONTE DE INFORMAÇÃO - DATA DA BUSCA 1 DE MAIO DE 2018

Medline/PubMed:

Recuperados: 188 trabalhos.

Central (Cochrane):

Recuperados: 10 trabalhos.

Lilacs via BVS

Recuperados: 45 trabalhos.

EVIDÊNCIA RECUPERADA - 1ª ETAPA DE ANÁLISE - CLASSIFICAÇÃO

Revisão SISTEMÁTICA

- Só foram incluídos os trabalhos com desenho de Ensaio Clínico Controlado Randomizado (ECR);
- Foi aplicado na avaliação crítica o instrumento discriminatório GRADE¹ (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), utilizando evidência de qualidade alta e moderada. (ANEXOS – Tabelas 1, 2 e 3).

ESTUDOS SELECIONADOS

Tipo de Publicação	Nº de trabalhos	Incluídos	Excluídos
Ensaio clínico randomizados	2	2	0

AVALIAÇÃO CRÍTICA E FORÇA DA EVIDÊNCIA

- Os riscos de vieses identificados nos estudos incluídos e avaliados foram a interrupção precoce do estudo por benefício, pacientes diferentes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos e falta de análise por intensão de tratamento. Os outros parâmetros avaliados para risco de viés foram adequados nos dois ECRs. (ANEXOS, Tabelas 1, 2 e 3).

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA² – AME TIPO I

Qualidade da Evidência Moderada.

EM PACIENTES

Com AME tipo I, com documentação genética e início de sintomas clínicos compatíveis aos 6 meses de idade ou mais jovem, com 7 meses de idade ou menos e sem baixa saturação periférica de oxigênio.

A INTERVENÇÃO

Administração intratecal de nusinersen, com dose ajustada de acordo com o volume estimado de líquido cefalorraquidiano para a idade e administradas nos dias 1, 15, 29 e 64 e as doses de manutenção nos dias 183 e 302 (dose manutenção a cada 4 meses).

EM COMPARAÇÃO

Sham.

AUMENTA EM 6 MESES

O número de pacientes "respondedores" (com melhora da função motora) em 41,2% sendo necessário tratar 2 pacientes para que um seja "responder" (NNT = 2) - análise com HINE seção 2. O poder do estudo para IC95% bilateral é de 98%.

REDUZ

- Morte ou uso de ventilação assistida permanente com uma probabilidade de ocorrer, em qualquer ponto do tempo, 47% menor no grupo de doentes tratados com nusinersen. Este benefício é maior entre os pacientes com duração da doença $\leq 13,1$ meses.
- Morte com 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; $p = 0,004$).

SÍNTESE GLOBAL DA EVIDÊNCIA³ – AME TIPO II

Qualidade da Evidência Moderada.

EM PACIENTES

Com sintomas sugestivos de AME tipo II: documentação genética de deleção do gene homozigoto 5q SMA, mutação homozigótica ou heterozigoto composto; início dos sinais clínicos e sintomas compatíveis com AME com mais de 6 meses de vida; idade entre 2 e 12 anos; que podiam sentar de forma independente, mas que nunca tiveram capacidade de andar de forma independente; com pontuação da função motora pela *Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE)* ≥ 10 e ≤ 54 ; sem necessidade de auxílio respiratório, sem escoliose ou contraturas.

A INTERVENÇÃO

12mg (em uma solução de 5ml) de Nusinersen administrado intratecal por punção lombar nos dias 1, 29, 85 e 274 (dose de manutenção a cada 6 meses).

EM COMPARAÇÃO

Revisão SISTEMÁTICA

Sham.

MELHORA EM 15 MESES

A função motora (pontuação HFMSE) desde o início do estudo (diferença da média dos mínimos quadrados, $p < 0.0001$).

AUMENTA

A porcentagem de crianças que aumentaram o valor basal na pontuação HFMSE em pelo menos 3 pontos (57% vs. 26%, $p < 0,001$), no mês 15.

MELHORA

A função motora a partir da linha de base, no escore RULM (diferença da média dos mínimos quadrados, $p < 0.0001$).

NÃO HOUVE DIFERENÇA

Entre os grupos na porcentagem de crianças que alcançaram pelo menos um novo marco motor da OMS.

SEGURANÇA COM O USO DO NUSINERSEN IT NA AME TIPO I E TIPO II

Os dois estudos não mostraram diferença em relação aos eventos adversos comparando nusinersen e tratamento simulado.

Revisão SISTEMÁTICA

REFERÊNCIAS

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. Chest 2006;129(1):174-81. PMID: 16424429.
2. 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.
3. 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.

ANEXOS

TABELA 1
RISCO DE VIÉS NOS ECRS INCLUÍDOS (GRADE¹)

Parâmetros avaliados	Finkel RS ²	Mercuri E ³
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 2: AVALIAÇÃO CRÍTICA COM O INSTRUMENTO DISCRIMINATÓRIO GRADE¹⁰ (ESTUDO FINKEL RS et al., 20172 - AME TIPO I)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito	Certainty	Importância
Estudo	Delimitação 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 RS2	Ensaio clínico randomizado	Grave ^{a,b,c}	Não grave ^d	Não grave	Não grave	Nenhum	21/51 (41.2%)	0/27 (0.0%)	41,2% (27,7 a 54,7)	Moderada	Importante

IC = Intervalo de Confiança.

Explanations

- a.** Interrupção precoce.
- b.** Pacientes diferentes quanto aos fatores prognósticos previamente conhecidos.
- c.** Não houve AIT.
- d.** Não valioso.

TABELA 3: AVALIAÇÃO CRÍTICA COM O INSTRUMENTO DISCRIMINATÓRIO GRADE¹⁰ (ESTUDO MERCURI E et al., 20173 - AME TIPO II)

Certainty assessment						
Estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence
Respondedores pela Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded (HFMSE); seguimento 15 meses						
Mercuri E ³	Não grave ^{a,b}	Não 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.** Não valioso.