

Revisão Rápida nº 05

Junho - 2021

Nusinersena

Eficácia, segurança e custo-efetividade
para o tratamento da Atrofia Muscular
Espinhal

NEV

Núcleo de
Evidências

SESAU

Secretaria Municipal
de Saúde



CAMPO GRANDE
PREFEITURA

Coordenação

Andressa de Lucca Bento

Equipe Técnica

Fauhber da Silva Cordeiro

Gabriel Valdes

José Hydemitsu Higa

Kassandhra Pereira Zolin

Luís Fernando Garcia da Silva

Saú Pereira Tavares de Oliveira

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
Tema.....	4
Contexto.....	4
Questão de Pesquisa.....	4
Resultados.....	4
1. INTRODUÇÃO A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL.....	5
2. MÉTODO DE PESQUISA.....	6
2.1 Pergunta de pesquisa.....	6
2.2 Critérios de inclusão.....	6
2.3 Fontes de informações e estratégias de busca.....	6
2.4 Seleção de Evidências.....	7
2.5 Extração de dados e avaliação de qualidade.....	9
3. EVIDÊNCIAS.....	10
3.1 Considerações gerais.....	10
3.1.1 Tipos de estudos.....	10
3.1.2 Avaliações econômicas.....	10
3.2 Abordagens clínicas para AME.....	11
3.3 Nusinersena.....	11
3.3.1 Eficácia.....	11
3.3.2 Segurança.....	12
3.3.3 Custo-utilidade.....	12
3.3.4 Registro nacional.....	13
3.3.5 Incorporação ao SUS.....	13
4. CONCLUSÃO.....	15
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
5.1 Limitações do estudo.....	15

5.2 Declaração de conflitos de interesse	15
Referências.....	16

RESUMO EXECUTIVO

Tema

As Atrofias Musculares Espinhas (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias raras (incidência de cerca de 1 para cada 11.000 nascidos vivos). Caracterizam-se pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva¹. As AME são categorizadas em subtipos clínicos (tipo I, II, III e IV) com base na idade de início dos sintomas e sua gravidade².

Contexto

A gestão municipal de saúde de Campo Grande-MS recebeu solicitação de acesso ao medicamento de alto custo Nusinersena (Spinraza®) para crianças diagnosticadas com AME. Diante da necessidade de aprofundamento dos conhecimentos acerca da doença e possibilidades de tratamento, a Secretaria Municipal de Saúde encomendou este estudo para elucidar melhor a tomada de decisão da gestão.

Questão de Pesquisa

O medicamento Nusinersena é eficaz, seguro e custo efetivo para o tratamento de pessoas com Atrofia Muscular Espinhal?

Resultados

Após busca sistematizada nos bancos de dados MedLine (via Pubmed), Cochrane Library, no Metabuscaador TripDatabase e nas publicações da Agencia Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INATHA), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Avaliação em Tecnologias em Saúde (INCT-IATS) e Conselho Nacional de Justiça (CNJ), foram identificados 38 estudos. No processo de triagem de leitura de título e abstract e de texto completo, 8 estudos atenderam aos critérios de inclusão para extração de dados, análise de conteúdo e síntese narrativa.

Estudos evidenciam que o Nusinersena prolonga a sobrevida livre de ventilação para portadores de AME tipo I e melhora a função motora para portadores de AME tipo I e II^{3,4}. Estas revisões indicam que a maior potencialidade da terapia ocorre nos estágios iniciais da doença pois existe uma janela de oportunidade para ação do medicamento com vistas a resgatar ou estabilizar a função do neurônio motor³. Ou seja, melhores respostas ocorreram em crianças mais novas⁵. No entanto, não há cura completa da doença, apenas melhora da sintomatologia⁵. Em abril de 2019, o Ministério da Saúde incorporou o medicamento Nusinersena para portadores de AME tipo I, ficando em aberto a cobertura dos tipos II, III e IV⁶.

O perfil de segurança e tolerabilidade do Nusinersena são aceitáveis, mas há escassez de dados sobre sua eficácia e desdobramentos a longo prazo⁷.

Devido aos custos extremamente elevados deste medicamento (análise baseada em preços oficiais) ele se tornou não custo-efetivo⁸. Em agosto de 2018, a CONITEC recomendou a não incorporação do medicamento ao SUS, porém a Advocacia Geral da União recomendou uma nova submissão, feita pela empresa produtora onde foi aprovada em março de 2019 (para portadores de AME tipo I). Não houve acréscimo de novas evidências ou redução de preço que justificassem a mudança de decisão⁹.

1. INTRODUÇÃO A ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL

As Atrofias Musculares Espinhas (AME) são um grupo de doenças neuromusculares hereditárias autossômicas recessivas caracterizadas pela degeneração dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Apesar dos dados epidemiológicos serem escassos e controversos, essas atrofias são consideradas a causa genética mais comum de mortalidade infantil¹.

A classificação dos tipos clínicos da AME é baseada na idade de início dos sintomas, sendo identificados quatro tipos:

- **Tipo I:** com início dos sintomas antes dos seis meses de idade configurando a forma mais grave de manifestação da doença, onde as crianças apresentam hipotonia severa e precoce, são incapazes de sentar sem apoio e tem expectativa de vida de 24 meses¹;
- **Tipo II:** com início dos sintomas entre seis e dezoito meses, que se configura por gravidade intermediária, onde os pacientes geralmente são capazes de sentar, mas não de andar com expectativa de vida até os 18 anos¹;
- **Tipo III:** com início dos sintomas a partir de 18 meses de idade, que se configura por pacientes capazes de andar até a vida adulta, onde perdem gradativamente essa habilidade com o aumento da idade. Cognição e expectativa de vida não são alteradas neste grupo e apresenta pouca ou nenhuma fraqueza respiratória^{1,10}.
- **Tipo IV:** com início dos sintomas entre a segunda ou a terceira década de vida, que se configura por apresentar manifestações mais brandas e tardias, com perda de função motora gradativa. Esses indivíduos conseguem andar normalmente e possuem uma expectativa de vida normal^{1,10}.

Por se tratar de uma condição clínica neurodegenerativa progressiva, os tratamentos atualmente disponíveis são paliativos, auxiliando no aumento da expectativa e qualidade de vida. Ainda não há consenso sobre o uso desses medicamentos, nem evidência científica suficiente para embasar a tomada de decisão de médicos, pacientes, familiares e gestores do sistema de saúde¹. Esta revisão rápida objetiva esclarecer, a partir da literatura científica, o contexto da doença bem como a eficácia e a segurança dos tratamentos atualmente disponíveis, principalmente acerca da medicação Nusinersena (Spinraza®)¹.

2. MÉTODO DE PESQUISA

Este estudo revisa sistematicamente a literatura científica adotando os atalhos metodológicos estudados e descritos por Haby e colaboradores¹¹ para a elaboração de Resposta Rápida.

2.1 Pergunta de pesquisa

"O medicamento Nusinersena é eficaz, seguro e custo efetivo para o tratamento de pessoas com Atrofia Muscular Espinhal?"

A pergunta de pesquisa foi construída usando o acrônimo PICOS, onde "P" corresponde à população estudada, "I" a intervenção proposta, "C" ao comparador, "O" ao desfecho (*outcome*) esperado e "S" (*study type*) para tipo de estudo. Para esta pesquisa utilizou-se:

P: Pessoas portadoras de Atrofia Muscular Espinhal;

I: Tratamento com Nusinersena (Spinraza®);

C: Nenhum tratamento; Placebo; Outros tratamentos;

O: Aumento da expectativa e qualidade de vida; melhora da função respiratória, nutricional e/ou motora; mortalidade;

S: Revisões sistemáticas; Avaliação econômica em saúde;

2.2 Critérios de inclusão

Os critérios foram definidos por consenso de pares para delimitação de relevância, abrangência e utilidade dos artigos para responder à pergunta, conforme quadro 1. Considerando o contexto que desencadeou a solicitação deste estudo, os critérios de inclusão abrangeram revisões sistemáticas e avaliações econômicas em saúde, especificamente relacionadas ao fármaco Nusinersena, identificados por buscas sistemáticas nas bases de dados e inclusão manual a partir do exame de listas de referências.

Quadro 1: Critérios de Inclusão

Tema	Abrange o medicamento Nusinersena (Spinraza®) Pessoas portadoras de Atrofia Muscular Espinhal
Tipo de estudo	Revisão sistemática Avaliação econômica em saúde
Período	Qualquer período
Publicação	Texto completo disponível

2.3 Fontes de informações e estratégias de busca

Os descritores foram identificados a partir dos conceitos derivados da pergunta de pesquisa e verificados pelas ferramentas DeCS e MeSH. Buscas foram realizadas nos bancos de dados científicos da Medline (via Pubmed), Cochrane Library, no Metabuscador TripDatabase e nas publicações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INATHA), Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia

de Avaliação em Tecnologias em Saúde (INCT-IATS) e Conselho Nacional de Justiça (CNJ). As estratégias de busca utilizadas serão apresentadas no quadro 2.

Quadro 2 Estratégias de busca e resultados em 15 de março de 2021.

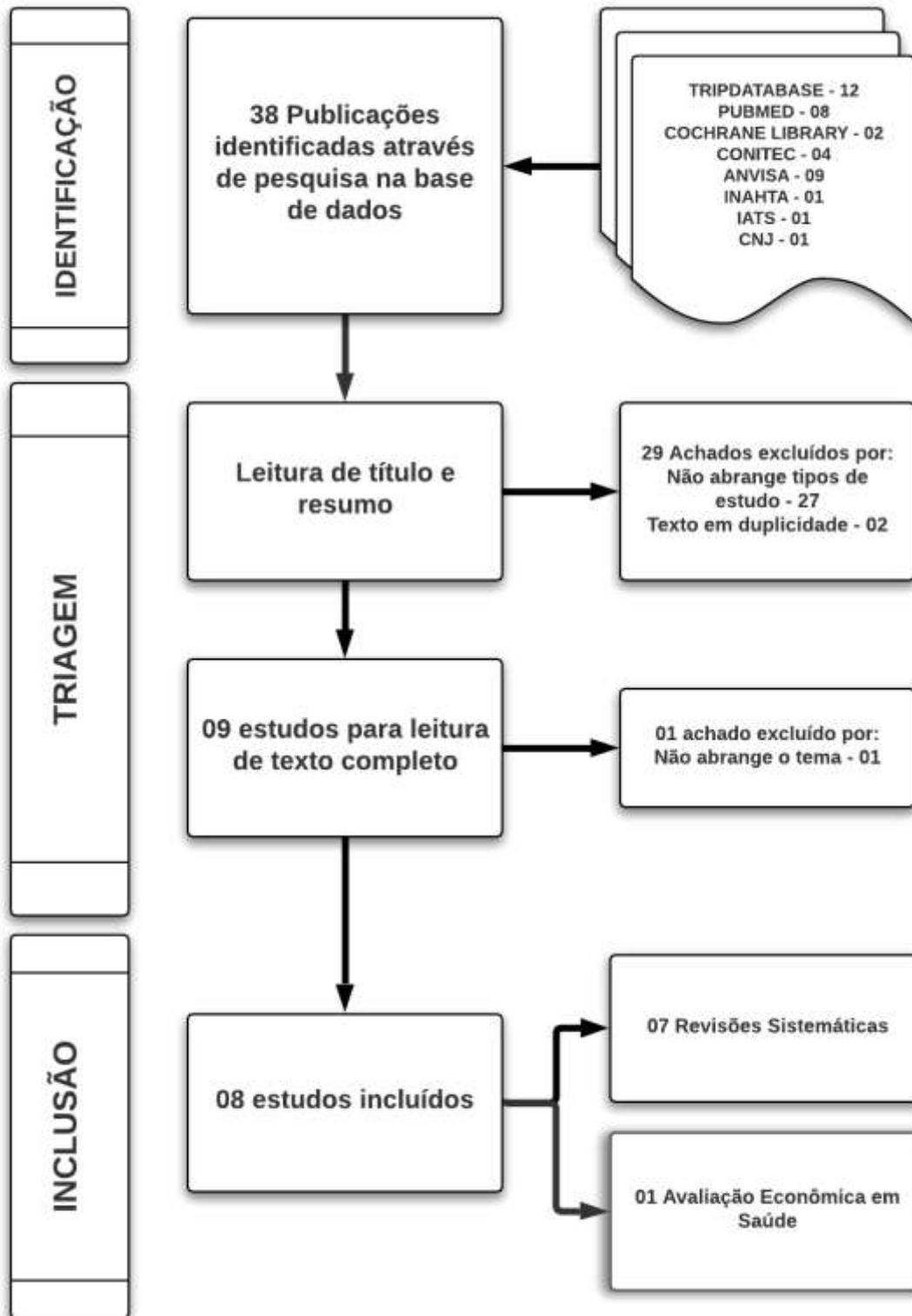
Base de dados	Estratégia utilizada	Achados (n)
TripDatabase	(Spinraza or Nusinersen) AND "Systematic Review"	12
PubMed	(Spinraza or Nusinersen)	08
CONITEC	Spinraza or Nusinersen	04
ANVISA	Spinraza or Nusinersen	09
INAHTA	Spinraza or Nusinersen	01
IATS	Spinraza or Nusinersen	00
	Atrofia Muscular Espinhal	01
CNJ	Spinraza or Nusinersen	01
Cochrane Library	Spinraza or Nusinersen	02
Total		38

2.4 Seleção de Evidências

Todas as 38 referências encontradas nos buscadores/metabuscadores foram triadas conforme os critérios de inclusão expostos no Quadro 1, através da avaliação de título e resumo (abstract). Dentre os estudos, 29 não contemplaram os critérios de inclusão para responder à questão de pesquisa. Destes, 09 estudos foram encaminhados para leitura de texto completo, onde apenas um fugiu do tema proposto. Estas etapas foram realizadas pelos pesquisadores JHH e ALB de forma não pareada. Os 08 estudos que contemplaram os critérios de inclusão foram analisados pelos pesquisadores, tendo os principais dados relativos à questão de pesquisa extraídos e sintetizados conforme interesse em matriz própria, apresentada no Apêndice A. O fluxograma de triagem e seleção dos estudos está descrito conforme Figura 1.

Foram analisados também, como material de apoio, 03 notas técnicas (Núcleo de Apoio Técnico do Poder Judiciário NAT-Jus JFRS, Tribunal de Justiça do CE, NAT-Jus Londrina), 01 relatório de recomendação (CONITEC), 01 parecer referencial de consultoria jurídica do Ministério da Saúde junto a Advocacia Geral da União (AGU e MS) um resumo do relatório público europeu (EPAR) de avaliação do Nusinersena e artigos jornalísticos no site Google (05 primeiras páginas).

Figura 1. Fluxograma de seleção de evidências



2.5 Extração de dados e avaliação de qualidade

Dos 08 estudos incluídos foram extraídos seus dados em tabela de confecção própria, onde constam: autor e ano de publicação, objetivos e tipos de estudo, características dos estudos primários, total de participantes, faixa etária dos participantes, conclusão da revisão e outras observações.

A avaliação de qualidade metodológica foi realizada através do instrumento AMSTAR-2 (Assessment of Multiple Systematic Reviews)¹². O quadro de extração de dados e avaliação de qualidade metodológica é apresentado no Apêndice A.

3. EVIDÊNCIAS

3.1 Considerações gerais

3.1.1 Tipos de estudos

Estudos primários correspondem a investigações originais em que os pesquisadores fazem as observações ou experimentos a fim de responder uma questão de pesquisa. Estudos secundários são compilações de estudos primários, categorizados como sistemáticos e não sistemáticos.

As revisões sistemáticas estão no topo das evidências científicas por incluírem a totalidade de estudos primários existentes, tanto com resultados positivos quanto negativos. Utiliza métodos sistemáticos e transparentes de inclusão e exclusão de estudos, realiza avaliação da qualidade dos achados e analisa a possibilidade de viés de publicação.

As avaliações econômicas em saúde compreendem análises comparativas de estratégias em termos de custos e desfechos em saúde, sendo utilizadas para apoiar a alocação correta dos recursos. A sistematização de evidências sobre custos e resultados torna-se questão-chave para possibilitar melhores decisões quanto aos investimentos a serem feitos pelas instituições de gestão em saúde.

3.1.2 Avaliações econômicas

A partir da Constituição de 1988 ficou determinado que é dever do Estado garantir saúde a toda a população, sem distinção de gênero, cor, classe social ou situação de emprego¹³. No entanto, é imperioso pressupor que os recursos são limitados para atendimento de toda população na área da saúde. Logo, fazermos uso das avaliações econômicas é condição *sine qua non* para uma tomada de decisão assertiva, a fim de melhorar a alocação de recursos cada vez mais escassos, possibilitando trazer mais saúde para a população de forma equitativa¹⁴.

A decisão sobre disponibilizar uma determinada tecnologia no sistema de saúde, por sua vez, envolve gestores, profissionais de saúde, fornecedores e usuários, os quais não estão isentos de potenciais conflitos de interesse. Uma forma de mitigá-los é por meio do uso de evidências de pesquisa de boa qualidade, respaldando cientificamente as políticas públicas¹⁴.

A análise de custo-utilidade de uma distribuição de recursos é determinada por comparação entre QALYs (anos de vida ajustados pela qualidade) gerados por uma intervenção e o custo associado a este resultado. O custo por QALY é calculado e comparado entre diferentes programas de saúde e/ou intervenções¹⁵.

Os QALY são uma medida de resultado em saúde, baseada em preferências sociais, utilizada nas avaliações econômicas de programas e de doentes que necessitam de cuidados de saúde. A vantagem dessa medida é que combina num simples índice numérico a quantidade de vida (mortalidade) e a qualidade de vida (morbidade)¹⁵.

Os economistas da saúde utilizam-se de análises de custo-utilidade como variante da análise de custo-efetividade, que utiliza os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como medida de benefício. Ela é importante porque permite que as medições sejam comparadas em todos os estudos. Logo, podemos determinar um limiar de custo-utilidade “aceitável” para as escolhas em saúde: ou seja, podemos definir um nível limite de custo por QALY¹⁵.

O limiar de custo-utilidade não é estipulado de maneira explícita no Brasil, o que facilitaria a tomada de decisão no processo de incorporação de novas tecnologias. Ele é definido de maneira

implícita ou seja, não reconhecida ou autorizada, mas que pode ser inferido pela análise do padrão das decisões anteriores de cobertura de um determinado sistema de saúde¹⁶.

3.2 Abordagens clínicas para AME

Foram identificadas 07 revisões sistemáticas^{2,5,7,8,17} e uma avaliação econômica em saúde¹⁸ no âmbito da utilização do Nusinersena. Estas revisões, em sua maioria, dispõem sobre parâmetros como expectativa de vida, qualidade de vida, sobrevida livre de ventilação permanente, ganho de função motora e respiratória. Tais revisões se baseiam em estudos primários como ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos observacionais (Coorte, Transversal) e instrumentos que mensuram qualidade de vida (QoL).

Ao abordar uma doença autossômica recessiva rara como a AME é necessário que se avalie, além do ganho em expectativa de vida da pessoa, também os aspectos relacionados à qualidade de vida, visto que as limitações motoras, respiratórias e nutricionais (próprias da morbidez da doença) impactam sua vida de maneira expressiva².

As revisões sistemáticas, de maneira pormenorizada, descreveram que o tratamento da AME envolve, além da intervenção medicamentosa, manejos nos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos. O suporte nutricional, por exemplo, se faz necessário, uma vez que as crianças com AME perdem ou não desenvolvem a capacidade de se alimentarem por via oral e podem apresentar vários problemas gastrointestinais, sendo o refluxo diretamente relacionado a morbimortalidade desses pacientes, por estar associado a aspiração silenciosa e consequente pneumonia^{1,18,19}.

No suporte ventilatório recomenda-se a avaliação respiratória contínua, pois os pacientes com AME tipo I apresentam um diafragma relativamente forte e músculos intercostais fracos, dificuldade de tossir e eliminar o muco, podendo resultar em hipoventilação (agravada durante o sono), atelectasia, depuração deficiente das secreções das vias aéreas e infecções recorrentes. A fisioterapia respiratória é essencial no cuidado dos pacientes com AME tipo I. Além disso, recomenda-se o uso de medidas para a remoção de muco e secreções aéreas^{1,19}.

No suporte ortopédico as condutas são destinadas à manutenção do movimento, prevenção e tratamento de fraturas, contraturas e deformidades pélvicas, torácicas, da coluna vertebral e dos membros inferiores. A escoliose é muito prevalente em pacientes com AME, assim como cifose torácica e deformidades do tórax. Para aqueles que não se sentam, as condutas dependem da sua estabilidade respiratória, digestiva e nutricional^{1,18,19}.

Como já mencionado, o tratamento de doentes de AME é multiprofissional e multidisciplinar, jamais devendo se resumir à prescrição e administração de Nusinersena^{1,18,19}. As terapias de suporte para as funções motoras, respiratórias, nutricionais apontam para necessidade de estudos mais prolongados e com maior amostragem populacional para comprovar seus efeitos¹.

3.3 Nusinersena

3.3.1 Eficácia

O Nusinersena é um oligonucleotídeo antisense que se liga ao RNAm transcrito do gene SMN2 e impede a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm do gene SMN2, o Nusinersena aumenta a produção de proteína SMN funcional e melhora as manifestações clínicas da doença¹⁸.

A posologia recomendada é de 12mg administrada por via intratecal (via subaracnóidea, administrada por médico em centro cirúrgico). O tratamento inicial requer quatro doses de ataque em 0, 14, 28 e 60 dias e após manter doses contínuas a cada 4 meses²⁰.

Para Wadman e colaboradores (2020), Nusinersena é a única terapia medicamentosa para AME para a qual há evidências de benefício. Essas evidências são classificadas como grau de certeza moderada, ou seja trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito podendo, inclusive modificar esta estimativa²¹. As novas terapias ou estratégias de tratamento devem, preferencialmente ser comparadas ao Nusinersena ou avaliadas como uma terapia adicional⁴.

Para Wadman e colaboradores (2019), com base na evidência limitada atualmente disponível em relação aos tratamentos medicamentosos para AME tipo I, o Nusinersena intratecal provavelmente prolonga a sobrevida livre de ventilação e global em bebês. Também é provável que uma porção maior de bebês tratados com Nusinersena quando comparados ao grupo controle atinja pontuações de resposta motora melhores quando avaliados pelos instrumentos de avaliação clínica. A proporção de crianças que apresentam eventos adversos com Nusinersena não foi maior do que com grupo controle, com base em evidências de certeza moderada³.

Outras revisões para AME tipo I apontaram que os portadores desse subtipo, quando em uso de Nusinersena, desenvolveram redução no risco de morte ou utilização de suporte ventilatório permanente quando comparado ao grupo controle e melhora da função motora a longo prazo^{3,7,17,18}.

Para Wadman e colaboradores (2020), com base em evidências de certeza moderada, o Nusinersena intratecal melhorou a função motora em crianças com AME tipo II quando comparado ao grupo de procedimento simulado⁴. Outras revisões para AME tipo II e III, apontaram que os portadores desse subtipo, quando em uso de Nusinersena, desenvolveram melhora da função motora dos membros superiores, sem melhora significativa quanto a resposta motora de membros inferiores como por exemplo, ficar em pé sem auxílio^{7,17,18}.

Um ensaio clínico randomizado, apontado em três estudos secundários com 25 bebês pré-sintomáticos (bebês com diagnóstico genético documentado de AME e duas ou três cópias do gene SMN2, ou seja, bebês propensos a desenvolver AME tipo I ou II), apontou que apenas 16% das crianças que foram acometidas por alguma doença respiratória aguda receberam intervenção respiratória mas nenhuma precisou de ventilação permanente ou traqueostomia. Quanto à função motora deste mesmo grupo, 100% das crianças conseguiram sentar sem apoio, 88% conseguiram caminhar com ajuda, 68% conseguiram andar sozinhas^{5,8,18}.

3.3.2 Segurança

Quanto aos eventos adversos (EA), os mais comumente relatados foram: dor de cabeça, vômitos e dor lombar. A maioria dos EA foi reportada no período de 72 horas após o procedimento. A incidência e gravidade destes eventos foram relacionados à punção lombar e à administração intratecal. Não foram observadas complicações graves relacionadas (como infecções graves) durante os estudos clínicos¹⁹.

3.3.3 Custo-utilidade

Conforme revisão sistemática de Landfeldt e colaboradores (2018), nenhum estudo relatou alterações significativas na qualidade de vida dos pacientes após o uso da medicação Nusinersena. Estas avaliações foram realizadas pelos pacientes, cuidadores, familiares, clínicas, entre outros².

Segundo o *Institute for Clinical and Economic Review*(2019), o Nusinersena apresentou melhor custo-utilidade na população pré sintomática; no entanto, ainda assim seu limite de custo por QALY (anos de vida ganho ajustado pela qualidade) permanece alto. Para pacientes com AME tipo II, III e IV os benefícios do tratamento se traduzem em pequenas melhorias na qualidade de vida quando comparados a cuidados padrão¹⁸.

Em uma revisão de sistemática de avaliações econômicas, Dangouloff e colaboradores (2021) identificaram um custo substancial do tratamento para AME, e que o mesmo ainda não é custo-efetivo. O estudo fornece recomendações para preços alternativos baseados em análise de sensibilidade. Poucos estudos avaliando os custos e os benefícios econômicos da terapia foram conduzidos até a publicação do artigo, e há necessidade de mais estudos econômicos prospectivos e independentes em pacientes sintomáticos e pré-sintomáticos⁸.

Para CONITEC (2018) a análise de custo-efetividade mostra que o medicamento não apresenta resultados clínicos condizentes com o preço praticado para o medicamento no Brasil¹.

No contexto local, a Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande - MS possuiu orçamento anual de R\$ 17.401.000,00 (dezessete milhões, quatrocentos e um mil reais) para assistência farmacêutica de todos os medicamentos oferecidos no SUS²².

Segundo relatório de medicamentos de alto custo da Secretaria, o valor previsto unitário de Nusinersena é de R\$ 269.613,93 (duzentos e sessenta e nove mil, seiscentos e treze reais e noventa e três centavos), sendo o valor previsto referente a 8 ampolas de R\$ 2.156.911,44 (dois milhões, cento e cinquenta e seis mil, novecentos e onze reais e quarenta e quatro centavos), que representa 12,39% do orçamento anual para toda assistência farmacêutica municipal. Ainda assim, nenhum licitante encaminhou proposta de venda no preço previsto (pregão deserto).

3.3.4 Registro nacional

O medicamento Nusinersena (Spinraza[®]) possui registro na ANVISA desde 28/08/2017 sob o nº 169930008, com indicação prevista em bula para o tratamento da AME. Conforme informações de registro, o Nusinersena pertence à classe terapêutica “outros medicamentos para transtornos do sistema musculoesquelético”. Tem apresentação em solução injetável, de uso restrito a hospitais, e deve ser administrado por via intratecal²³.

Segundo publicação da Tabela de Preço Máximo de Medicamentos por Princípio Ativo - em 21 de abril de 2021, considerando a alíquota de 17% do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) aplicado em Mato Grosso do Sul - o valor da ampola com 2.4 mg/ml em apresentação de solução injetável de 5 ml é de R\$ 422.122,46 (quatrocentos e vinte e dois mil, cento e vinte e dois reais e quarenta e seis centavos)²³.

No contexto internacional houve registro do uso de Nusinersena para AME tipos I, II, III e IV nas instituições FDA (Food and Drug Administration) e EMA (European Medicines Agency)⁴.

3.3.5 Incorporação ao SUS

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) tem a função de assessorar o Ministério de Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica¹.

Em agosto de 2018 a CONITEC elaborou um relatório de recomendação sobre o tratamento com Nusinersena aos portadores de AME tipo I, onde aborda os estudos baseados em evidências científicas sobre a eficácia, segurança e custo efetividade desta nova tecnologia.

A conclusão deste relatório afirma:

"O Nusinersena apresenta resultados de eficácia modestos e incertos para o tratamento de crianças com AME 5q tipo I, portadoras de duas cópias do gene SMN2, e início do tratamento em até 6 meses de idade. Em um contexto de incorporação do Nusinersena, recomenda-se fortemente estabelecer Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, com critérios de inclusão e interrupção bem definidos, e adoção de programa de monitorização da efetividade clínica visando possibilitar a avaliação do desempenho da tecnologia para

reavaliação da decisão e renegociação de preços. A relação de custo-efetividade extrapola os precedentes históricos, fazendo-se estritamente necessário o uso de métodos mais precisos e uniformes de avaliação do desempenho do Nusinersena, de forma a se confirmar os resultados dos ensaios clínicos ¹⁴(p.7)

Portanto, o relatório indica que os resultados obtidos com o tratamento apresentam evidências clínicas frágeis e modesta eficácia quando comparado ao seu custo. Argumenta ainda que sua incorporação ao SUS acarretaria impacto orçamentário na ordem de 1 bilhão de reais, comprometendo assim a própria sustentabilidade do sistema de saúde¹.

Em abril de 2019, foi assinada a portaria de incorporação do medicamento Nusinersena ao Sistema Único de Saúde (SUS). É o medicamento mais caro já incorporado ao SUS, para uso no tratamento de AME tipo I. A incorporação é referida como um marco na tomada de decisão sobre novas tecnologias no SUS⁹.

Houve dois pedidos de incorporação do medicamento. O primeiro, submetido pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde, negado por unanimidade, em novembro de 2018. Seguiu-se o pedido do Secretário da SCTIE à Advocacia-Geral da União (AGU), para que pudesse decidir de forma contrária à recomendação do plenário da CONITEC. A AGU recomendou uma nova submissão, feita pela empresa produtora e aprovada por unanimidade, em março de 2019 (favorável à incorporação para portadores de AME do tipo I). Não houve acréscimo de novas evidências ou redução de preço que justificassem a mudança de decisão⁹.

A portaria nº 24 de 24 abril de 2019 tornou pública a decisão de incorporar o Nusinersena para AME tipo I, em pacientes com diagnóstico genético confirmado que não estejam em ventilação permanente⁶. Em junho de 2019, a portaria 1.297 instituiu projeto piloto para oferecer acesso ao medicamento Nusinersena para o tratamento da AME tipos II e III, devendo ser reavaliado em 3 anos. Portanto, a questão da incorporação do Nusinersena para os tipos II, III e IV ainda está em aberto no Brasil²⁴.

4. CONCLUSÃO

A atrofia muscular espinhal é uma doença genética neuromuscular rara (prevalência de 1 caso a cada 100.000 pessoas) que causa danos irreversíveis. Logo, traz em seu curso limitações comuns aos estudos de doenças raras, quais sejam: pequena amostragem populacional, estreitos critérios de elegibilidade e falta de dados a longo prazo¹⁸.

O medicamento de escolha para seu tratamento é o Nusinersena, onde estudos apontam perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis⁷. Registrado no Brasil em agosto de 2017, é o primeiro medicamento para tratamento da doença disponível no país. As terapias não farmacológicas atualmente disponíveis são paliativas e restringem-se aos cuidados nutricionais, respiratórios e ortopédicos¹.

Estudos evidenciam que o Nusinersena prolonga a sobrevida livre de ventilação para portadores de AME tipo I e melhora a função motora para portadores de AME tipo I e II. Estas revisões indicam que a maior potencialidade da terapia ocorre nos estágios iniciais da doença pois existe uma janela de oportunidade para ação do medicamento com vistas a resgatar ou estabilizar a função do neurônio motor^{3,4}. Ou seja, melhores respostas ocorreram em crianças mais novas⁵. No entanto, não há cura completa da doença, apenas melhora da sintomatologia. Em abril de 2019, o Ministério da Saúde incorporou o medicamento Nusinersena para portadores de AME tipo I, ficando em aberto a cobertura dos tipos II, III e IV⁶.

Quanto à avaliação econômica dessa tecnologia, os custos extremamente elevados do Nusinersena demonstram valores não custo-efetivos⁸. Em agosto de 2018, a CONITEC recomendou a não incorporação do medicamento ao SUS, porém a Advocacia Geral da União recomendou uma nova submissão, feita pela empresa produtora onde foi aprovada em março de 2019. Não houve acréscimo de novas evidências ou redução de preço que justificassem a mudança de decisão⁹.

Há necessidade de mais estudos econômicos, prospectivos e independentes para avaliar os benefícios e custos do tratamento com Nusinersena⁸.

Nusinersena é a única terapia medicamentosa para AME para a qual há evidências de benefício. Essas evidências são classificadas como grau de certeza moderada, ou seja trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito podendo, inclusive modificar esta estimativa²¹.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

5.1 Limitações do estudo

Trata-se de uma resposta rápida realizada em 40 dias úteis, adotando atalhos metodológicos explícitos para produção de conhecimento em tempo oportuno ao apoio decisório. Podem haver evidências não publicadas, em bases de dados secundárias ou em literatura cinza que alterem a conclusão deste estudo.

5.2 Declaração de conflitos de interesse

Os responsáveis por esta resposta rápida possuem vínculo estatutário e recebem salário pela Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura Municipal de Campo Grande. Os mesmos declaram isenção e imparcialidade no desenvolvimento deste manuscrito, aferíveis pela transparência no relato dos passos executados e pela reprodutibilidade do método.

Referências

1. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. Relatório Recom [Internet]. 2018;56. Available at: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_nusinersena_5q_tipo_I_2018_CP.pdf
2. Landfeldt E, Edström J, Sejersen T, Tulinius M, Lochmüller H, Kirschner J. Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* maio de 2019;23(3):347–56.
3. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(12).
4. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(1).
5. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. *Dan Med J.* agosto de 2020;67(9).
6. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 24, de 24 de abril de 2019 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 p. 52. Available at: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-nº-24-de-24-de-abril-de-2019-85049724>
7. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg.* dezembro de 2019;119(4):523–33.
8. Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hilgsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. *Orphanet J Rare Dis.* janeiro de 2021;16(1):47.
9. Caetano R, Hauegen RC, Osorio-De-Castro CGS. A incorporação do nusinersena no Sistema Único de Saúde: uma reflexão crítica sobre a institucionalização da avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 29 de agosto de 2019 [citado 24 de junho de 2021];35(8). Available at: <http://conitec.gov.br>
10. Brasil. Ministério da Saúde. Advocacia Geral da União. PARECER REFERENCIAL n. 00016/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU. Brasília: Advocacia Geral da União; 2017. p. 24.
11. Haby MM, Chapman E, Clark R, Barreto J, Reveiz L, Lavis JN. Designing a rapid response program to support evidence-informed decision-making in the Americas region: Using the best available evidence and case studies. *Implement Sci* [Internet]. 2016;11(1):1–12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-016-0472-9>
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 21 de setembro de 2017 [citado 22 de junho de 2021];358:4008. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008><http://www.bmj.com/>
13. Ministério da Saúde. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2009. 150 p.
14. Silva EN da, Silva MT, Pereira MG. Estudos de avaliação econômica em saúde: definição e aplicabilidade aos sistemas e serviços de saúde. *Epidemiol e Serv saude Rev do Sist Unico*

Saude do Bras. 2016;25(1):205–7.

15. Pinho MM, Veiga PACV. Cost-utility analysis as a mechanism for allocation of health care resources: A review of the debate. *Cad Saude Publica*. 2009;25(2):239–50.
16. Neto GB. Limite de Custo-Efetividade: Teoria e Evidências.
17. Michelson D, Ciafaloni E, Ashwal S, Lewis E, Narayanaswami P, Oskoui M, et al. Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy. *Am Acad Pediatr*. 2018;923–33.
18. Institute for clinical and economic review. Spinraza[®] and Zolgensma[®] for Spinal Muscular Atrophy : Effectiveness and Value. *Comp Eff public Advis Council*. 2020;2019:224.
19. Ministério da Saúde. MINISTÉRIO DA SAÚDE [Internet]. 2019 [citado 9 de março de 2021]. Available at: <http://portalms.saude.gov.br/protocolos-e-diretrizes>,
20. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde incorpora nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal (AME) [Internet]. 25 de abril de 2019. 2019 [citado 9 de março de 2021]. p. 01. Available at: <http://conitec.gov.br/ministerio-da-saude-incorpora-nusinersena-para-atrofia-muscular-espinhal-ame>
21. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. *Cirurgía Española (English Ed)*. 1 de fevereiro de 2014;92(2):82–8.
22. Prefeitura Municipal de Campo Grande - MS. Lei nº 6.536, de 07 de janeiro de 2021. Campo Grande: Câmara Municipal de Campo Grande; 2021 p. 1–139.
23. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-CMED Secretaria Executiva [Internet]. [citado 30 de abril de 2021]. Available at: <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/f6>
24. Ministério da Saúde. PORTARIA Nº 1.297, DE 11 DE JUNHO DE 2019 [Internet]. 112 2019. Available at: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948>

APÊNDICE A – TABELA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Wadman et al., 2020 ⁴	Avaliar se o tratamento medicamentoso é capaz de retardar ou interromper a progressão da doença de AME tipos II e se essa terapia pode ser administrada com segurança.	Revisão Sistemática	01 ECR que aferiu mudança na pontuação de deficiência avaliada com: Expansão da escala do motor funcional de Hammersmith (HFMSE).	126	AME tipo II	Não reportado	Com base em evidências de certeza moderada, o Nusinersen intratecal melhorou a função motora (deficiência) em crianças com SMA tipo II, com uma melhora de 3,7 pontos no grupo nusinersen na escala expandida de HammersmithFunctional Motor Scale (HFMSE; faixa de pontuações possíveis de 0 a 66) , em comparação com um declínio de 1,9 ponto no HFMSE no grupo de procedimento simulado (P <0,01; n = 126). Em todas as escalas de função motora usadas, pontuações mais altas indicam melhor função. Nusinersen é a única terapia medicamentosa para AME para a qual há evidências de benefício com certeza moderada. As novas terapias ou estratégias de tratamento devem, preferencialmente, ser comparadas ao nusinersen ou avaliadas como uma terapia adicional ao nusinersen.	Alta	Esta revisão possui um nível de alta qualidade quando avaliada sua metodologia por AMSTAR-2, sendo incluídos de modo satisfatório, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, heterogeneidade, enviesamento de relatórios, fontes de financiamento, conflitos de interesse entre outros.
			01 ECR que aferiu mudança na pontuação de deficiência (mudança de 3 pontos) avaliada com: Expansão da escala do motor funcional de Hammersmith; (HFMSE).	126	AME tipo II	Não reportado			
			01 ECR que aferiu adquirir a capacidade de ficar em pé ou andar avaliada com critérios da OMS Motor Milestone.	126	AME tipo II	Não reportado			
			01 ECR que aferiu eventos adversos relacionados ao tratamento.	126	AME tipo II	Não reportado			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Wadman et al., 2019 ³	Avaliar a eficácia e segurança de terapia medicamentosa projetada para retardar ou interromper a progressão da atrofia muscular espinhal (AME) tipo I.	Revisão Sistemática	01 ECR que aferiu tempo desde o nascimento até a morte ou ventilação em tempo integral com Nusinersen injetado intratecal	121	AME tipo I	Não reportado	Com base na evidência limitada atualmente disponível em relação aos tratamentos medicamentosos para SMA tipo I, o Nusinersen intratecal provavelmente prolonga a sobrevivência livre de ventilação e global em bebês com SMA tipo I. Também é provável que uma porção maior de bebês tratados com nusinersen quando comparados ao grupo controle atinge pontuações de resposta motora melhores aos instrumentos de avaliação clínica (HINE - 2 e CHOP INTEND). A proporção de crianças que apresentam eventos adversos com Nusinersen não foi maior do que com grupo controle, com base em evidências de certeza moderada.	Alta	Esta revisão possui um nível de alta qualidade quando avaliada sua metodologia por AMSTAR-2, sendo incluídos de modo satisfatório, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, heterogeneidade, enviesamento de relatórios, fontes de financiamento, conflitos de interesse, entre outros.
			01 ECR que aferiu aquisição do controle de cabeça dentro de um ano após o início do tratamento com Nusinersen injetado intratecal	110	AME tipo I	Não reportado			
			01 ECR que aferiu aquisição da capacidade de sentar dentro de um ano após o início do tratamento com Nusinersen injetado intratecal	110	AME tipo I	Não reportado			

			01 ECR que aferiu aquisição da capacidade de ficar em pé dentro de um ano após o início do tratamento com Nusinersen injetado intratecal	110	AME tipo I	Não reportado			
			01 ECR que aferiu mudança na pontuação de deficiência motora - resposta no HINE - 2 dentro de um ano após o início do tratamento com Nusinersen injetado intratecal	110	AME tipo I	Não reportado			
			01 ECR que aferiu eventos adversos atribuíveis ao tratamento com Nusinersen injetado intratecal	121	AME tipo I	Não reportado			
			01 ECR que aferiu eventos adversos graves atribuíveis ao tratamento com Nusinersen injetado intratecal	121	AME tipo I	Não reportado			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Albrechtsen <i>et al.</i> , 2020 ⁵	Avaliar eficácia do tratamento com Nusinersen em pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME)	Revisão sistemática	01 Coorte que acompanhou bebês geneticamente diagnosticados em tratamento com Nusinersen por um período médio de 2,9 anos (De Vivo <i>et al.</i> , 2019)	25	Pré sintomático	3 a 40 dias	A revisão preocupou-se em avaliar a eficácia do Nusinersen em crianças portadoras de AME tipo I, II, III. Concluiu-se que a medicação foi aparentemente eficiente em todos os fenótipos de AME, com evidência mais forte encontrada em crianças mais novas. As crianças portadoras de AME que foram tratadas antes da aparição dos sintomas neurológicos tiveram desenvolvimento	Moderada	Esta revisão sistemática possui como limitação estudos com critérios de inclusão e desfechos heterogêneos, dificultando o agrupamento dos dados. Acrescenta-se o fato de que na maioria dos estudos primários incluídos, não havia um grupo controle, e ainda, alguns estudos foram financiados por empresas farmacêuticas, podendo causar superestimativas sobre o tratamento. Estes
			01 Coorte que acompanhou bebês em tratamento com Nusinersen por um período médio de 07 meses (Vill <i>et al.</i> , 2019)	6	Pré sintomático	15 a 35 dias			
			01 Coorte que acompanhou bebês em tratamento com Nusinersen de 2 a 32 meses, com grupo controle de história natural da doença (Finkel <i>et al.</i> , 2016)	20	AME tipo I	36 a 210 dias			
			01 Ensaio Clínico Randomizado que acompanhou o tratamento com Nusinersen de 6 a 13 meses (Finkel <i>et al.</i> , 2017)	121	AME tipo I	30 a 262 dias			
			01 Coorte que acompanhou o tratamento com Nusinersen por 06 meses e comparou os	61	AME tipo I	1 a 93 meses			

		resultados com o estado basal dos mesmos (Pechmann et al., 2018)				<p>motor próximo ao normal. Para AME tipo I, houve melhora da sobrevida sem suporte ventilatório permanente e melhora da função motora. Para AME tipo II o Nusinersena estabilizou ou melhorou a função motora. Nusinersena aumentou a sobrevida sem suporte ventilatório em portadores de AME tipo I. As melhorias nos tipos II, III foram menos evidentes. Concluiu-se também que crianças mais novas e com menor duração da doença tiveram respostas melhores ao tratamento, principalmente antes do aparecimento dos sintomas.</p>	<p>apontamentos apresentam-se como importantes fatores para risco de viés nos resultados apresentados.</p>
		01 Coorte que acompanhou o tratamento com Nursinersen por 06 meses e comparou com o estado basal dos mesmos pacientes antes do tratamento (Aragon Gawinska et al., 2018)	33	AME tipo I	8 a 113 meses		
		01 Coorte que acompanhou o tratamento médio de 5 meses (1-11) com Nursinersen, em comparação ao estado clínico basal dos pacientes (Farrar et al., 2018)	16	AME tipo I	3 a 434 meses		
		01 Coorte que acompanhou o tratamento com nursinersen por uma média de 11 meses (2,5-19) e comparou os resultados com o estado clínico basal (Olsson et al., 2019)	12	AME tipo I	1 a 92 meses		
		01 Coorte que acompanhou o tratamento com Nursinersen por 12 meses e comparou os resultados com o estado clínico basal dos pacientes (Pane et al., 2019)	85	AME tipo I	2 a 191 meses		
		01 Coorte que acompanhou o tratamento com nursinersen de 12 a 16 meses e comparou os resultados com o estado basal dos pacientes (LoMauro et al., 2019)	27	AME tipo I	5 a 9 meses		
		01 Ensaio Clínico Randomizado que comparou o tratamento de 15 meses com Nursinersen com um grupo controle de tratamento simulado por placebo (Mercuri et al., 2018)	126	AME tipo II,III	2 a 9 anos		
		01 Coorte que analisou a melhoria no quadro clínico de pacientes tratados com Nursinersen por três anos, os resultados foram comparados com o estado basal dos mesmos pacientes (Darras et al., 2019)	28	AME tipo II,III	2 a 15 anos		
		01 Coorte que acompanhou a melhoria clínica em pacientes após 10 meses de tratamento com Nursinersen (Walter et al., 2019)	19	AME tipo II, III	18 a 59 anos		

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Institute for Clinical and Economic Review, 2019 ¹⁸	Avaliar o custo-utilidade das medicações Nusinersena e Zolgensma em comparação aos cuidados de suporte em pacientes com AME de todos os tipos e de todas as idades	Avaliação Econômica em Saúde	01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (ENDEAR). Intervenção: Nursinersenmulti dose 12mg	122	AME tipo I	1 a 8.6 meses	Os ensaios de Nusinersen e Zolgensma mostraram sobrevida prolongada e função motora melhorada em comparação a grupos controles. Porém permanecem incertezas importantes devido ao tamanho limitado da amostra e estreitos critérios de elegibilidade. Assim, é mister ainda salientar que os pacientes que ficaram fora dos estudos (inelegíveis) estão mais gravemente doentes ou tem um perfil genético diferente daqueles selecionados para os ensaios clínicos. Além disso faltam dados sobre a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo tanto no uso do Nusinersen quanto no uso de Zolgensma.	Moderada	Esta avaliação econômica nos relata como fatores limitantes do estudo: - Não haver acompanhamento de longo prazo para nenhum dos tratamentos, resultando em considerável incerteza relacionada ao prognóstico dos pacientes com AME. - Dificuldade em avaliar os efeitos adversos das medicações dada a natureza da AME. - Dificuldade em avaliar os custos do tratamento, onde o preços estabelecidos foram padronizados no valor limite. - Pouca confiabilidade nos instrumentos utilizados quanto a capacidade de avaliar a sobrecarga do cuidador ao longo dos anos, a medida em que os pacientes tratados tem um ganho na expectativa de vida.
			01 ECR aberto dose escalonado em pacientes com AME tipo I. (CS3A) Intervenção: Nursinersenmulti dose 6, 12mg	21	AME tipo I	3 a 6 meses			
			01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (CHERISH). Intervenção: Nursinersenmulti dose 12mg	126	AME tipo I, II	2 a 12 anos			
			01 ECR aberto com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo, dose multipla em pacientes com AME tipo II,III. (CS2/CS12) Intervenção: Nursinersenmulti dose 3, 6, 9, 12mg	81	AME tipo I, II	2 a 15 anos			
			01 ECR aberto de segmento unico em presintomaticos AME (NURTURE). Intervenção: Nursinersenmulti dose 12mg	25	Pré sintomático	14.3 a 34.3 meses			
			01 ECR com grupo controle que recebe tratamento simulado por placebo em pacientes AME tipo I, II, III (EMBRACE). Intervenção: Nursinersenmulti dose 12mg	21	AME tipo I, II, III	16 a 19 meses			

		01 ECR aberto com os pacientes que participaram e completaram os ensaios clínicos acima citados (SHINE). Intervenção: Nursinersen multi dose 12 mg	274	AME tipo I, II, III, pré sintomático	1 mês a 15 anos	vida ganho ajustado pela qualidade) permanece alto. Para pacientes com AME tipo tardia os benefícios do tratamento se traduzem em pequenas melhorias na qualidade de vida quando comparados a cuidados padrão. Os valores de custo do tratamento com Zolgensma também não atendem aos padrões de limite de custo por QALY. O que significa que os benefícios em sobrevida e qualidade de vida são muito pequenos em comparação ao alto custo de ambas as medicações.		
		03 coortes com pacientes AME tipo I. Intervenção: Nursinersen multi dose 12 mg	121	AME tipo I	Não foi reportado			
		02 coortes com pacientes AME tipo II. Intervenção: Zolgensma - Dose baixa 6.7×10^{13} vg/kg e dose alta 2.0×10^{14} vg/kg	15	AME tipo II	0.9 a 7.9 meses			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Meylemans; Bleecker, 2019 ⁷	Levantar as evidências atuais de eficácia do Nusinersen intratecal na melhoria da função motora e sobrevida de pacientes com AME, em comparação aos cuidados médicos padrão.	Revisão sistemática	01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (CHERISH). Intervenção: Nusinersen multi dose 12mg	126	AME tipo I, II	2 a 12 anos	Esta revisão dispõe sobre tratamento com Nusinersen intratecal em pacientes com AME tipo I (precoce) II, III, IV (tardio). Refere que o tratamento oferece melhora significativa da função motora mas não restaura a função completa para a idade. A melhora clínica do paciente acentuada está diretamente ligada ao início do tratamento mais precoce, resultando em sobrevida prolongada em paciente com AME tipo I (moderada). O Nusinersen tem perfil de segurança e tolerabilidade aceitável. Serão necessários estudos adicionais para comprovar efeitos clínicos a longo prazo e aspectos de segurança.	Moderada	Esta revisão sistemática tem como limitação não incluir registros de estudos, opinião de especialista ou literatura cinzenta. A busca, extração de dados e avaliação dos estudos não foi pareada, limitando assim a confiabilidade dos resultados.
			01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (ENDEAR). Intervenção: Nusinersen multi dose 12mg	122	AME tipo I	1 a 8.6 meses			
			01 ECR aberto dose escalonado em pacientes com AME tipo I. (CS3A) Intervenção: Nusinersen multi dose 6, 12mg	21	AME tipo I	3 a 6 meses			
			01 ECR aberto dose escalonado (Chiriboga et al.) Intervenção: Nusinersen dose única 1, 3, 6 e 9mg	28	AME tipo I, II, III	2 a 14 anos			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Landfeldt et al., 2019 ²	Revisar sistematicamente a literatura sobre qualidade de vida de pacientes com AME	Revisão sistemática	01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Abresch et al., 2002)	97	AME tipo II, III	Não foi reportado	Esta revisão sistemática indica que a Qualidade de Vida do paciente (mensurada quando na utilização de instrumentos de avaliação) está prejudicada na amiotrofia espinhal principalmente devido ao comprometimento da saúde física, e revela também que pouco se sabe sobre o impacto da doença em diferentes fenótipos e intervenções clínicas. Nenhum estudo relatou alterações significativas na qualidade de vida após o uso das medicações Nusinersen, Olesoxima, L-carnitina e Ácido Valprórico. Estas avaliações são realizadas pelos pacientes, cuidadores, familiares, clínicas, entre outros.	Moderada	Esta revisão sistemática aponta limitações pois há poucos estudos disponíveis sobre o impacto do tratamento com Nusinersen que mensuram qualidade de vida dos pacientes com AME. Informa também que o acompanhamento realizado dos pacientes é relativamente curto, cerca de 85 dias, para uma aferição mais fidedigna do resultado.
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida nos EUA (Bach et al., 2003)	46	AME tipo I	Não foi reportado			
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (LannacconeandHynan, 2003)	33	Não reportado	2 a 17 anos			
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Lannacconeat al., 2009)	125	Não reportado	Não foi reportado			
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Swoboda et al., 2010)	61	AME tipo II, III	2 a 9 anos			
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes no Brasil (Araújo, 2011)	33	AME tipo II,III	Não foi reportado			
			01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Kissel et al., 2011)	33	AME tipo III	Não foi reportado			

		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Kaufmann et al., 2012)	57	AME tipo II, III	Não foi reportado			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes Tchecos (Kovoca et al., 2014)	35	AME tipo I, II, III	3 a 18 anos			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Montes et al., 2014)	14	AME tipo III	10 a 48 anos			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes nos EUA (Chiriboga et al., 2016)	28	AME tipo II, III	2 a 14 anos			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes na Alemanha (Klug et al., 2016)	189	AME tipo I, II, III	0 a 73 anos			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes na Holanda (Kruitwagen-Van Reenen et al., 2016)	62	AME tipo I, II, III	Não foi reportado			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes na Bélgica, França, Alemanha, Itália, Países Baixos, Polônia e Reino Unido (Bertini et al., 2017)	160	AME tipo II, III	3 a 27 anos			
		01 estudo que aplica instrumentos de avaliação de qualidade de vida em pacientes na Espanha (Lopez-Batista et al., 2017)	81	AME tipo I, II, III	Não foi reportado			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Michelson et al., 2018 ¹⁷	Identificar o nível de evidência para o uso de nusinersen para tratar atrofia muscular espinhal e revisar as considerações clínicas a respeito	Revisão sistemática	01 ECR aberto dose escalonado (Chiriboga et al., 2016) Intervenção: Nursinersen dose única 1, 3, 6 e 9mg	28	AME tipo II, III	2 a 14 anos	Os estudos indicam maior eficácia para o tratamento de AME com início infantil em fases sintomáticas iniciais e intermediárias. Evidências de classe III em bebês apontaram melhora da sobrevida de ventilação. O tratamento iniciado em indivíduos em menos de 07 meses apontou melhora no marco motor e maiores taxas de sobrevida livre de eventos. Em crianças de 2 a 12 anos com início dos sintomas de após 06 meses de idade, nusinersen resultou em melhora da função motora após 15 meses de tratamento.	Baixa	Não houve qualquer tipo de avaliação quanto ao risco de viés. O AMSTAR-2 indica baixa qualidade metodológica da revisão
			01 ECR aberto dose escalonado em pacientes com AME tipo I. (Finkel et al. 2016 - CS3A) Intervenção: Nursinersen multi dose 6, 12mg	21	AME tipo II, III	3 a 7 meses			
			01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (Finkel et al., 2017 - ENDEAR/CS3B). Intervenção: Nursinersen multi dose 12mg	264	AME tipo I, II	> 7 meses			
			01 ECR com grupo controle separado que recebe tratamento simulado por placebo (Mercuri et al., 2018 - CHERISH/CS4). Intervenção: Nursinersen multi dose 12mg	126	AME tipo I, II	2 a 12 anos			
			01 Revisão do Food and Drug Administration (FDA) que identifica diferentes estudos	34	AME tipo I, II	2 a 15 anos			

Autor, ano	Objetivos	Tipo de estudo	Características dos estudos primários	Total de participantes	Tipo da doença	Faixa etária dos participantes do estudo	Conclusão da revisão	Qualidade metodológica do estudo (AMSTAR-2)	Observações
Dangouloff et al. 2021 ⁸	Avaliar o impacto econômico da atrofia muscular espinhal e dos tratamentos aprovados até o momento (Nursinersen e Zolgesma)	Revisão sistemática	01 Estudo de custo transversal retrospectivo e prospectivo que avaliou os custos com assistência médica (saúde direta e cuidados) dos pacientes com AME nos EUA de 2003 a 2012 (Armstrong et al.)	239	AME	Média de idade de 7,5 meses	O estudo revelou um custo substancial do tratamento para AME e alta relação custo-utilidade dos medicamentos aprovados. Reintera também que os tratamentos para AME ainda não são custo-efetivos. Os estudos fornecem recomendações para preços alternativos baseados em análise de sensibilidade. Poucos estudos avaliando os custos e os benefícios econômicos da terapia foram conduzidos até a publicação do artigo, e há necessidade de mais estudos econômicos prospectivos e independentes em pacientes sintomáticos e pré sintomáticos.	Criticamente baixa	Esta revisão sistemática possui como limitação a utilização de apenas dois bancos de dados (Medline e Scopus) reduzindo significativamente e o número de referências.
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que avaliou os custos sociais e de saúde em pacientes na Austrália entre 2016 e 2017 (Chambers et al.)	40	AME tipo I, II, III	1 a 12 anos			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que analisou os custos com saúde direta (assistência médica e cuidados), na Espanha, de 2014 a 2016 (Darba et al.)	396	AME tipo I, II, III, IV	Não foi reportado			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que observou os custos de assistência a saúde nos EUA, entre 2016 e 2018 (Droege et al.)	6,526	AME tipo I, II, III, IV	9 meses a 30.9 anos			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que avaliou os custos sociais e de assistência a saúde em pacientes na Alemanha em 2013 (Klug et al.)	189	AME tipo I, II, III	<1 a 73 anos			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que analisou os custos dos cuidados em saúde de pacientes nos EUA, no período de 2005 a 2013 (Lee et al.)	229	AME tipo I	< 1 ano			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que analisou os custos sociais e de saúde, nos EUA, em 2008 (Lewin Group.)	745	AME tipo I, II, III, IV	<1 a 65 anos			
			01 Estudo de custo transversal retrospectivo que analisou os custos sociais de saúde em pacientes na Espanha em 2015 (Lopez Batisda et al.)	81	AME tipo I, II, III	Média de idade de 7,2 anos			
			01 Estudo de custo transversal prospectivo que analisou os custos sociais e de saúde na França, Alemanha e Reino Unido em 2015 (Pena-Longo-bardo et al.)	86	AME tipo I, II, III	Média de idade de 6.9 anos			
			01 Avaliação econômica realizada no Canadá em 2018 , apontou um custo por QALY de: \$66.570,00 para o AME tipo I, \$ 2,1 milhões para o AME tipo II e de \$ 2,9	Não foi reportado	AME tipo I, II, III	Não foi reportado			

		milhões para o AME tipo III. O estudo conclui que o custo-utilidade da droga é muito alto (CADTH)						
		01 Avaliação econômica realizada na Inglaterra em 2018 apontou um custo por QALY de \$709.000,00, excedendo em muito os limites usuais de custo-efetividade. Para portadores de AME tipo I o custo por QALY ganho foi de \$ 243.000,00. (ICER)	Não foi reportado	AME tipo I, II, III, pré sintomático	Não foi reportado			
		01 Avaliação econômica realizada nos EUA em 2020, apontou altos custos por QALY do tratamento de pacientes pré-sintomáticos e com AME tipo I com Nursinersen (entre \$330.000,00 e \$ 508.481,00). Os autores concluem que para que o tratamento fosse custo-efetivo a medicação deveria custar cerca de \$ 23.361,00 por dose, ou seja, menos de 1/5 do preço praticado à época do estudo, que era de \$ 125.000,00. (Jalali)	Não foi reportado	AME tipo I, pré-sintomático	Não foi reportado			
		01 Avaliação econômica realizada nos EUA em 2019, comparou os custos por ano de vida ganhos das medicações Onasemnogeneabeparvovec (Zolgesma) e Nursinersen (Spinraza). O custo do tratamento por ano de vida ganho, por paciente foi de \$ 4.2-6.6 milhões para o Zolgesma e de \$ 6.3 milhões para o Nursinersen. Indicando um custo-efetividade apenas para o Zolgesma quando o custeio do tratamento foi menor ou igual a \$ 5 milhões (Malone et al.)	Não foi reportado	AME tipo I	Não foi reportado			
		01 Avaliação econômica Irlandesa, de 2017, que concluiu que no preço praticado à época da pesquisa o Nursinersen não era custo-efetivo e que o tratamento deveria alcançar o custeio de \$ 45.000,00/QALY para ser custo-efetivo. (National Center for pharmacoeconomics)	Não foi reportado	AME tipo I, II, III, IV	Não foi reportado			
		01 Avaliação econômica realizada na Suécia, em 2018, apontou, para AME tipo I um custo de \$ 544.000,00 por QALY ganho (do paciente e do cuidador) e para AME tipo II de \$ 308.000,00 por QALY ganho (Zuluaga-Sanchez et al.)	Não foi reportado	AME tipo I, II	Não foi reportado			