

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE

STÉFANI SOUSA BORGES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO NUSINERSENA (SPINRAZA®) NO TRATAMENTO DE  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Goiânia,

2019

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico:  Dissertação     Tese

### 2. Identificação da Tese ou Dissertação:

Nome completo do autor: Stéfani Sousa Borges

Título do trabalho: Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática

### 3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento  SIM     NÃO<sup>1</sup>

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Data: 22/11/2019

Ciente e de acordo:

Stéfani Sousa Borges

Assinatura do(a) autor(a)

Shia

Assinatura do(a) orientador(a)

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

---

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR  
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES  
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o(a) autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

**1. Identificação do material bibliográfico:**      **Dissertação**      **Tese**

**2. Identificação da Tese ou Dissertação:**

Nome completo do(a) autor(a): Stéfani Sousa Borges

Título do trabalho: Avaliação da eficácia do nusinersena Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática

**3. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  **SIM**                      **NÃO**<sup>1</sup>

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

---

Assinatura do(a) autor(a)<sup>2</sup>

Ciente e de acordo:

---

Assinatura do(a) orientador(a)<sup>2</sup>

Data: 21 / 07 / 2022

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

<sup>2</sup> As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO EM SAÚDE

STÉFANI SOUSA BORGES

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO NUSINERSENA (SPINRAZA®) NO TRATAMENTO DE  
ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Assistência e Avaliação em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Alexander Itria

Goiânia,

2019

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Sousa Borges, Stéfani

Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática [manuscrito] / Stéfani Sousa Borges, Alexander Itria. - 2019.

113 f.

Orientador: Prof. Dr. Alexander Itria .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Goiânia, 2019. Anexos. Apêndice.

1. spinraza. 2. eficácia clínica. 3. atrofia muscular espinhal. I. Itria, Alexander . II. , Alexander Itria, orient. III. Título.

CDU 614



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA**  
**ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Ata nº 44 da sessão de Defesa de Dissertação de Stéfani Sousa Borges, que confere o título de Mestra em Assistência e Avaliação em Saúde, na área de concentração em **Assistência e Avaliação em Saúde**.

Ao primeiro dia do mês de novembro de dois mil e dezenove, a partir das 14:30 horas, no **auditório da Faculdade de Medicina**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada “**Avaliação da eficácia do nusinersena (Spinraza®) no tratamento de atrofia muscular espinhal: uma revisão sistemática**”. Os trabalhos foram instalados pelo Orientador, Professor Doutor Alexander Itria - FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Professora Doutora Gabriela Camargo Tobias - FASAM, membro titular externo; Professora Doutora Angela Adamski da Silva - FF/UFG, membro titular interno, Professor Doutor Walmirton Bezerra D'Alessandro - FF/UFG e Professora Doutora Karina Suzuki - FEN/UFG . Durante a arguição os membros da banca **NÃO FIZERAM** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Dissertação, tendo sido a candidata **APROVADA** pelos seus membros. Proclamados os resultados pelo Professor Doutor Alexander Itria, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, ao primeiro dia do mês de outubro de dois mil e dezenove.

**TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA**



Documento assinado eletronicamente por **STÉFANI SOUSA BORGES, Usuário Externo**, em 05/11/2019, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **GABRIELA CAMARGO TOBIAS, Usuário Externo**, em 11/11/2019, às 09:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexander Itria, Professor do Magistério Superior**, em 21/11/2019, às 14:26, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Angela Adamski Da Silva Reis, Professor do Magistério Superior**, em 21/11/2019, às 20:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0978197** e o código CRC **204D9105**.

/

Para Lázara (*in memoriam*).

Eu não parei, vó!

*Na ciência, o crédito vai para o homem que convence o mundo de uma ideia, não para aquele que a teve primeiro.*

William Osler

1849-1919

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e pela força que me concede para lutar pelos meus sonhos.

À minha mãe, Alda, por ser meu exemplo, por sempre acreditar em mim e por ser meu porto seguro quando não tive forças, desisti e depois retornei ao mestrado. Ao meu pai, Jânio, por financiar para mim um ensino básico de qualidade, o que com certeza me abriu as portas da universidade pública. Nunca serei grata o bastante pelo esforço que vocês despenderam em me educar.

À minha irmã, Gabriela, pelo companheirismo, pela paciência de lidar com o meu mau humor, por dividir os sofrimentos e ajudar a superá-los, e por vibrar pelas minhas conquistas como se fossem suas, por mais pequenas que fossem.

Ao meu melhor amigo e irmão de alma, Wolney Pires, por ser a primeira pessoa a me apoiar em minhas escolhas (ainda que eu esteja errada), por não medir esforços para me reerguer quando falho e por abrir mão do seu tempo para revisar esse trabalho comigo (para me ouvir reclamar dele também). Espero te reencontrar nas próximas mil vidas e realidades desse universo.

Ao meu orientador e professor Dr. Alexander Itria, por acreditar no meu potencial, por me acolher no mestrado quando decidi voltar, por indicar o caminho e me deixar trilhá-lo sem restrições e (muitas) cobranças.

À minha amiga e irmã de mestrado Lara Tomazinho, por compartilhar esse *perrengue* que é a pós-graduação, por ser meu exemplo de profissionalismo e dedicação, por acreditar no meu potencial e por insistir para eu explorar meus *talentos*.

Às amigas que o mestrado me deu Nathália Sardinha, a dona da sinceridade e Wandelisa Flores, a personificação da espontaneidade, meus mais profundos agradecimentos pela amizade, pelo companheirismo, pelos puxões de orelha, pela confiança e pela ajuda na hora de *remar esse barquinho*. Espero vocês na praia, ok?

À minha amiga Anália Milhomem, por aceitar o desafio de ser minha segunda revisora e fazê-lo com tanto carinho e dedicação.

Aos amigos e familiares que não foram particularmente citados, mas que torcem por mim e vibram pelas minhas conquistas.

A todos, o meu mais sincero obrigada!

## SUMÁRIO

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS .....	11
LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS .....	14
RESUMO .....	15
ABSTRACT .....	16
1 APRESENTAÇÃO .....	17
2 REFERENCIAL TEÓRICO .....	18
2.1 Evidência científica e a prática baseada em evidências .....	18
2.1.1 Revisão sistemática e tecnologias em saúde .....	20
2.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde .....	20
2.3 Atrofia muscular espinhal.....	23
2.3.1 Nusinersena no tratamento da AME .....	29
2.3.2 Custo do nusinersena .....	32
3 JUSTIFICATIVA.....	34
4 OBJETIVOS.....	35
4.1 Objetivo geral.....	35
4.2 Objetivos específicos .....	35
5 METODOLOGIA .....	36
5.1 Considerações éticas.....	36
5.2 Desenho do estudo.....	36
5.3 Estratégia de busca .....	37
5.4 Seleção das publicações .....	38
5.5 Extração de dados .....	38
5.6 Avaliação qualitativa .....	39
5.6.1 CONSORT .....	39
5.6.2 STROBE .....	39
5.6.3 Pontuação.....	40
6 RESULTADOS (forma clássica) .....	42
6.1 Qualidade metodológica .....	43
6.2 Informações gerais .....	46
6.2 Perfil da população .....	47
6.3 Desfechos dos artigos .....	50
7 DISCUSSÃO.....	59
7.1 Análise metodológica.....	59
7.2 Análise da população.....	61
7.3 Análise dos desfechos .....	62

7.4 Conclusão dos estudos.....	65
8 RESULTADOS (forma de artigo) .....	67
Abstract.....	67
Introduction .....	68
Methods .....	72
<i>Study design</i> .....	72
<i>Search strategy and article selection</i> .....	72
<i>Data extraction</i> .....	74
<i>Quality assessment</i> .....	74
Results .....	75
Discussion .....	81
<i>Methodology comparison between studies</i> .....	81
<i>Effectiveness analysis between studies</i> .....	82
Conclusion .....	84
References.....	85
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
9.1 Conclusões .....	93
9.2 Perspectivas .....	93
REFERÊNCIAS .....	94
APÊNDICE I .....	106
APÊNDICE II .....	107
ANEXO A.....	108
ANEXO B.....	110
ANEXO C.....	111
ANEXO D.....	112

## LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

♂/♀	Masculino/Feminino
ABRAME	Associação Brasileira de Amiotrofia Espinhal
AFM – Téléthon	French Muscular Dystrophy Association
AME	Atrofia Muscular Espinhal
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASO	Oligonucleotídeo antisense
ATMP	Advanced therapy medicinal products (Medicamento de Terapia Avançada)
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CHERISH	<i>Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy</i>
CHOP INTEND	<i>Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>
CMED	Câmara Reguladora do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRD	Centro de Revisão e Disseminação
CRO	<i>Contract-research organizations</i>
DGITS	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DOU	Diário Oficial da União
EA	Efeitos adversos
EAP	Expanded Access Program (Programa de Acesso Expandido)
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMA	European Medicine Agency
ENDEAR	<i>Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy</i>

FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HFMSE	<i>Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded</i>
HINE	<i>Hammersmith Infant Neurologic Examination</i>
HINE-2	<i>Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2</i>
hnRNP	<i>Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins</i> (Ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas)
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços
MFM 20	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders and the Motor Function Measure 20</i>
MFM 32	<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders and the Motor Function Measure 32</i>
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro ou RNA mensageiro
NHS	<i>National Health System</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIHR	Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBE	Prática Baseada em Evidências
PICO(S)	Acrônimo: população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> (desfechos) e <i>study</i> (tipo de estudo)
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register for Systematic Reviews</i>
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RS	Revisão Sistemática
RULM	<i>Revised Upper Limb Module</i>
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

SMN	<i>Survival Motor Neuron Protein</i> (Proteína de Sobrevivência do Neurônio Motor)
SMN1	<i>Survival Motor Neuron 1 gene</i> (Gene de Sobrevivência do Neurônio Motor 1)
SMN2	<i>Survival Motor Neuron 2 gene</i> (Gene de Sobrevivência do Neurônio Motor 2)
SMOs	<i>Site-management organizations</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
VNI	Ventilação não invasiva

## LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

<b>Figura 1</b> – Hierarquia de evidências .....	18
<b>Quadro 1</b> – Relação entre o desenho da pesquisa e a área de pesquisa em saúde.....	19
<b>Quadro 2</b> – Etapas da prática baseada em evidências.....	19
<b>Figura 2</b> – Aspectos da Avaliação de Tecnologias em Saúde .....	20
<b>Figura 3</b> – Processo de avaliação e disponibilização de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS).....	22
<b>Figura 4</b> – Localização dos neurônios motores na medula espinhal.....	24
<b>Figura 5</b> – Localização dos genes que codificam a proteína SMN no braço longo do cromossomo 5 .....	24
<b>Figura 6</b> – Produção da proteína SMN em indivíduo saudável <i>versus</i> indivíduo com AME .....	25
<b>Figura 7</b> – Genótipos de indivíduos saudáveis e indivíduos com AME Tipos I, II e III .....	26
<b>Figura 8</b> – Músculos proximais mais afetados pela atrofia da AME .....	27
<b>Quadro 3</b> – Classificação da AME, tipos e subtipos .....	27
<b>Figura 9</b> – Mecanismo de ação do nusinersena .....	29
<b>Quadro 4</b> – Acrônimo PICO(S) para estruturação da pergunta norteadora de pesquisa..	36
<b>Quadro 5</b> – Estratégia de busca aplicada na identificação dos artigos .....	37
<b>Quadro 6</b> – Critério de classificação de qualidade dos artigos .....	41
<b>Figura 10</b> – Diagrama de fluxo PRISMA .....	42
<b>Quadro 7</b> – Notação da avaliação qualitativa dos artigos de acordo com as recomendações CONSORT e STROBE .....	43
<b>Quadro 8</b> – Características básicas dos artigos incluídos na revisão .....	46
<b>Quadro 9</b> – Perfil da população dos artigos incluídos na revisão .....	48
<b>Quadro 10</b> – Funções motoras adquiridas, desfechos e conclusões dos artigos incluídos na revisão .....	50
<b>Tabela 1</b> – Eventos adversos descritos no estudo ENDEAR .....	57
<b>Tabela 2</b> – Eventos adversos descritos no estudo CHERISH.....	58

## RESUMO

A atrofia muscular espinhal (AME) é uma doença autossômica neurodegenerativa recessiva caracterizada por mutações ou deleções do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), o que leva à atrofia muscular grave e progressiva resultante da degeneração de neurônios motores da medula espinhal. O nusinersena, comercialmente conhecido como Spinraza<sup>®</sup>, foi aprovado e incorporado ao Sistema Único de Saúde como primeiro tratamento farmacológico para AME, no entanto, uma série de questões éticas têm sido levantadas, indicando a necessidade de mais estudos para confirmar a eficácia do medicamento. Nesse sentido, os objetivos desse estudo foram avaliar a eficácia do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) no tratamento da AME por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos de coorte e avaliar a qualidade metodológica dos estudos incluídos. A identificação e seleção dos estudos foram conduzidas por dois revisores, de forma cegada e independente, nas seguintes bases de dados: Cochrane Library, Embase, Lilacs (via Biblioteca Virtual em Saúde) e Medline (via Pubmed). Uma busca adicional nas referências dos artigos incluídos e na base de dados internacional de registros *Clinical Trials* foi realizada para capturar o máximo de publicações possíveis. Como critérios de inclusão, foram selecionadas as publicações disponíveis na íntegra, de estudos em seres humanos cujo(s) objetivo(s) foi avaliar a eficácia do nusinersena no tratamento da AME. Para avaliação da qualidade e identificação de vieses, os ECR incluídos foram avaliados de acordo com a Recomendação CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) e os estudos de coorte de acordo com a Recomendação STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). A busca nas bases de dados retornou 427 publicações, das quais 112 foram removidas por duplicação e 309 excluídas por não preencherem algum dos critérios de inclusão, totalizando seis publicações incluídas nessa revisão, sendo dois ECR e quatro estudos de coorte. A população total dos artigos analisados somou 461 indivíduos de ambos os sexos e diagnosticados com AME Tipos I, II ou III. As escalas de avaliação da melhora da função motora mais utilizadas entre os estudos foram a HINE-2 e o teste CHOP INTEND. A eficácia do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) foi comparada entre os estudos levando em consideração o desenho da pesquisa, a população incluída e os desfechos identificados com base no progresso dos escores das escalas de avaliação motora. A validade dos desfechos foi discutida de acordo com a qualidade de cada publicação e os riscos de vieses identificados segundo as Recomendações CONSORT e STROBE. O apoio financeiro pela indústria produtora do medicamento foi identificado como o principal viés entre os estudos. As evidências científicas analisadas demonstraram importante melhora na função motora em pacientes tratados com nusinersena, embora a combinação dos desfechos discutidos nessa revisão não seja considerada suficiente para confirmar aumento de sobrevida. Identificou-se que uma melhora dos padrões de conduta e relato dos estudos incluídos na revisão são importantes atitudes a serem adotadas.

**Palavras-chave:** Spinraza. Eficácia clínica. Atrofia muscular espinhal.

## ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive neurodegenerative disease characterized by mutations or deletions of the survival motor neuron 1 (SMN1) gene, which leads to degeneration of motor neurons of the spinal cord. Nusinersen, commercially known as Spinraza<sup>®</sup>, has been approved and incorporated into the Brazilian health system as the first pharmacological treatment for SMA, however, a number of ethical issues have been raised, indicating the need for further studies to confirm the drug's efficacy. In view of this, the objectives of this study were to assess the efficacy of nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) in SMA's treatment through a systematic review of randomized controlled trials (RCTs) and cohort studies, and to evaluate the methodological quality of the included studies. The identification and selection of the studies were conducted by two reviewers, blinded and independent in following databases: Cochrane Library, Embase, Lilacs (via Virtual Health Library) and Medline (via Pubmed). An additional search in references of the included articles and in the international database Clinical Trials was conducted to capture as many publications as possible. As inclusion criteria, were selected the full published full articles of human studies whose objective(s) was to evaluate the efficacy of nusinersena in SMA's treatment. For quality assessment and bias identification, included RCTs were assessed according to the CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) Recommendation and cohort studies in accordance with STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) Recommendation. The search in the databases returned 427 publications, of which 112 were removed by duplication and 309 excluded because they did not meet any of the inclusion criteria, totalizing six publications included in this review, of which two RCTs and four cohort studies. The total population of the analyzed articles yielded 461 both sexes individuals and diagnosed SMA Types I, II or III. The most used motor function improvement rating scales among the studies were HINE-2 and CHOP INTEND. The efficacy of nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) was compared between studies taking into account the research design, population included, and outcomes identified based on the progress of motor scale scores. The validity of the outcomes was discussed according to the quality of each publication and the risks of biases identified under the CONSORT and STROBE Recommendations. Financial support from the drug-producing industry was identified as the main bias in some of the studies. Scientific evidence has shown a significant improvement in motor function in patients treated with nusinersena, although the combination of the outcomes discussed in this review are not considered sufficient to confirm an increase in patient survival. It was identified that an improvement in the patterns of conduct and reporting of studies included in the review are important attitudes to be adopted.

**Keywords:** Spinraza. Clinical efficacy. Spinal muscular atrophy.

## 1 APRESENTAÇÃO

No Brasil, há previsão constitucional para o acesso universal e igualitário das ações e serviços de saúde.<sup>(1)</sup> E, ainda, é abordado em legislações complementares o acesso específico às tecnologias em saúde, asseguradas por políticas de estado como a Política Nacional de Promoção da Saúde,<sup>(2)</sup> Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde<sup>(3)</sup> e a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.<sup>(4)</sup>

Ao passo em que a prática médica vem se confrontando com inovações nos âmbitos diagnósticos e terapêuticos na medida em que é pressionada pela transição epidemiológica, o conseqüente envelhecimento da população e a racionalização de recursos, constitui-se um grande desafio imposto aos gestores e aos sistemas sanitários atuais.<sup>(5-8)</sup> A par disso, fomenta-se debates éticos e políticos acerca de quais seriam as escolhas mais razoáveis, moralmente legítimas e politicamente aceitáveis a serem feitas no âmbito da saúde.<sup>(9)</sup>

Sobretudo, o contexto que adiciona dificuldades nesses processos é que a trajetória de uma tecnologia não é um fenômeno isolado.<sup>(10)</sup> Novas tecnologias podem substituir aquelas mais antigas na terapia de pacientes estabelecidos, manifestando o *efeito de substituição do tratamento*. O que leva mais pessoas a serem tratadas para doenças, resultando no *efeito de expansão do tratamento*. Considera-se ainda que o custo pode ser maior ou menor comparado às tecnologias que substituem, mas as melhorias que proporcionam à saúde são altamente valorizadas e são estas as quais se devem uma análise cuidadosa.<sup>(11)</sup>

De fato, há muito tempo observa-se casos em que tecnologias comprovadamente sem efeito, ou com efeito deletério, continuam sendo amplamente utilizadas, enquanto outras comprovadamente eficazes apresentam baixa utilização.<sup>(12)</sup> Outra questão bastante frequente é a utilização de tecnologias fora das condições nas quais se mostraram eficazes.<sup>(13,14)</sup>

Nesse contexto, a presente revisão sistemática, no âmbito da Avaliação de Tecnologias em Saúde, se incumbe de avaliar sistematicamente eventos (potenciais) ou efeitos, bem como os benefícios do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>), tecnologia de alto custo recém-incorporada (24 de abril de 2019) ao Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME). Adota-se aqui uma estratégia qualitativa descritiva, cujo objetivo é avaliar a eficácia dessa tecnologia, tomando por evidências científicas ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Evidência científica e a prática baseada em evidências

A *evidência científica* é o conjunto de elementos utilizados para apoiar ou refutar uma teoria científica e envolve o uso e aplicação de pesquisa como base para a tomada de decisões na assistência em saúde.<sup>(15)</sup> É possível identificar diferentes tipos de evidência científica, que possuem diferentes escalas de importância (**Figura 1**). O nível mais alto da hierarquia de evidências é ocupado pela revisão sistemática (RS) com ou sem metanálise, seguida de estudos primários do tipo ensaio clínico randomizado (ECR).<sup>(16)</sup>



**Figura 1** – Hierarquia de evidências

Fonte: Elaborado pelos autores

A decisão sobre a escolha do método de estudo a ser empregado depende da área de interesse da investigação e do estado de conhecimento a respeito da doença ou situação clínica em questão e de sua prevalência. De acordo com os critérios de classificação de cada delineamento, podem ser realizadas algumas correspondências (**Quadro 1**).

A expressão “medicina baseada em evidências” originou-se na década de 1980, na escola de medicina da *MacMaster University Medicine School*, como uma forma de descrever uma abordagem de aprendizagem baseada na avaliação crítica de problemas.<sup>(17)</sup> A *Prática Baseada em Evidências* (PBE) e os *cuidados de saúde baseados em evidências*

compreendem os mesmos conceitos e princípios, mas são aplicados ao contexto mais amplo da atenção à saúde por diferentes profissionais.<sup>(18)</sup>

**Quadro 1 – Relação entre o desenho de pesquisa e a área de pesquisa em saúde**

Desenho de pesquisa	Áreas de interesse
Ensaio clínico randomizado	Tratamento, prevenção
Estudo de coorte	Fatores de risco, etiologia, incidência, evolução, prognóstico
Estudo caso controle	Fatores de risco, etiologia, prevenção
Série/relato de caso	Quadro clínico (doenças raras)
Estudos transversais	Frequências

Fonte: Adaptação <sup>(19)</sup>

A PBE, por sua vez, é definida como a prática do uso consciente, explícito e criterioso da melhor evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas, não substituindo o raciocínio e a experiência do profissional de decidir qual intervenção é efetiva ou não para um paciente específico.<sup>(15,16)</sup> Apura metodologias e processos para a identificação de: (a) evidências de que um determinado tratamento ou meio diagnóstico é efetivo; (b) estratégias para avaliação da qualidade dos estudos, e; (c) mecanismos para a implementação na assistência<sup>(20)</sup> de forma sistematizada <sup>(21)</sup>. No **Quadro 2** são representadas as etapas da PBE; as etapas de 1 a 4 representam o desenvolvimento de uma RS.

**Quadro 2 – Etapas da Prática Baseada em Evidências**

1. Identificação do problema clínico	} Revisão Sistemática
2. Formulação da pergunta clínica a ser resolvida	
3. Busca pelas evidências científicas	
4. Avaliação crítica das evidências disponíveis	
5. Implementação das evidências no cuidado	
6. Avaliação dos resultados de todo o processo	

Fonte: Adaptação <sup>(21)</sup>

### 2.1.1 Revisão sistemática e tecnologias em saúde

A RS é considerada um recurso importante para guiar a prática profissional e identificar a necessidade de futuras pesquisas.<sup>(22)</sup> Sendo o ECR o tipo de estudo “padrão-ouro” na PBE para avaliar a eficácia de intervenções de saúde,<sup>(23)</sup> as RSs desse tipo de estudo tendem a disponibilizar evidências mais fortes, ou seja, mais adequadas para responder a perguntas sobre a eficácia de uma tecnologia ou intervenção em saúde.<sup>(16)</sup>

A eficácia de uma tecnologia em saúde diz respeito aos possíveis benefícios produzidos por sua aplicação em uma população definida, sob condições ideais e serve como parâmetro à efetividade para consideração do quanto os resultados observados se distanciam dos idealmente esperados.<sup>(24,25)</sup> Ao tempo em que tecnologias em saúde são medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizadores, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, que auxiliam na atenção e nos cuidados com a saúde prestados à população.<sup>(26)</sup>

O processo de tomada de decisão está sujeito a pressão das indústrias de insumos, com interesses na comercialização de produtos, assim como dos pacientes interessados na pronta disponibilização de novas tecnologias, em virtude disso, institui-se o uso da RS como método padrão de sistematização das evidências, o que minimiza a ocorrência de vieses e distorções na produção de informação para o processo decisório.<sup>(27)</sup>

## 2.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é uma ferramenta importante para a tomada de decisões baseada em evidências e constitui um subsídio técnico na difusão e incorporação de tecnologias em saúde.<sup>(13,28)</sup> Tem como objetivo principal avaliar a formulação de políticas relacionadas às tecnologias em saúde, baseada no diagnóstico situacional que investiga efetividade, custos e impactos, a fim de aprimorar a adoção e desestimular o investimento em tecnologias ineficazes ou obsoletas e prevenindo a incorporação de tecnologias que são de valor duvidoso para o Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>(29-31)</sup> Em resumo, a ATS é um processo multidisciplinar que integra informações de questões clínicas, sociais, econômicas e organizacionais (**Figura 2**) relacionadas ao uso da tecnologia em saúde de maneira robusta, imparcial, transparente e sistemática.<sup>(32)</sup>



**Figura 2 – Aspectos da Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Fonte: Adaptação <sup>(33)</sup>

Nesse sentido, as principais fontes de evidências científicas para a tomada de decisão são: (i) estudos clínicos: estudam uma intervenção a fim de avaliar seus efeitos; (ii) revisões sistemáticas de estudos clínicos: análise conjunta de diversos estudos que avaliam o mesmo efeito, permitindo análises em maior número e de maior confiança; e (iii) avaliações econômicas: estudos comparativos que analisam os valores dos recursos aplicados e dos resultados em saúde obtidos, ajudando nas decisões sobre o uso dos recursos.<sup>(32)</sup>

Em 2006, na Oficina de Prioridades de Pesquisa em Saúde, foi estabelecido que diretrizes metodológicas são fundamentais para padronizar e harmonizar a qualidade dos estudos de avaliação de tecnologias em saúde. Como resultado, em 2008, estruturou-se a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), regulamentada em 12 de dezembro de 2011, por meio da Portaria nº 2.915. Trata-se de uma organização constituída por grupos governamentais, acadêmicos e serviços de saúde, cujos objetivos consolidam uma ponte entre pesquisa, política e gestão em saúde.<sup>(34)</sup> Após sua consolidação, iniciou-se a produção de uma diretriz metodológica para elaboração de RS e metanálise voltadas para estudos de intervenção, estudos de acurácia diagnóstica e estudos sobre fatores de risco e prognóstico. Em 2012 a diretriz foi publicada.<sup>(22)</sup>

Ainda em 28 de abril de 2011, com a publicação da Lei nº 12.401, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS, foi instituída a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS),

essa comissão tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos de saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos ou diretrizes terapêuticas.<sup>(35)</sup>

Essa lei também fixou um prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, processo que deve considerar, necessariamente, as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, efetividade e segurança, e ainda os estudos de avaliação econômica comparando os benefícios e os custos da nova tecnologia em relação às anteriormente incorporadas (**Figura 3**).<sup>(27,35)</sup>



**Figura 3** – Processo de avaliação e disponibilização de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS)

Fonte: Adaptação <sup>(33)</sup>

Para regulamentar a composição da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. Segundo este, o funcionamento do órgão deve ser composto por dois fóruns: o Plenário e a Secretaria Executiva. O primeiro é o responsável pela emissão das recomendações sobre incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Esta última é responsável pela gestão e coordenação das atividades da CONITEC e emissão de relatórios técnicos considerando as evidências científicas, avaliação econômica e o impacto da incorporação de uma nova tecnologia no SUS.<sup>(36)</sup>

As recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando o prazo é de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) para a tomada de decisão. Dessa maneira, o Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.<sup>(36)</sup>

## 2.3 Atrofia muscular espinhal

A atrofia muscular espinhal (AME), descrita pela primeira vez ao final do século XIX,<sup>(37,38)</sup> é uma doença autossômica neurodegenerativa recessiva de prognóstico adverso, considerada principal causa genética de mortalidade infantil <sup>(39)</sup> e segunda maior causa de mortalidade resultante de desordem autossômica recessiva, atrás apenas da fibrose cística.<sup>(40,41)</sup>

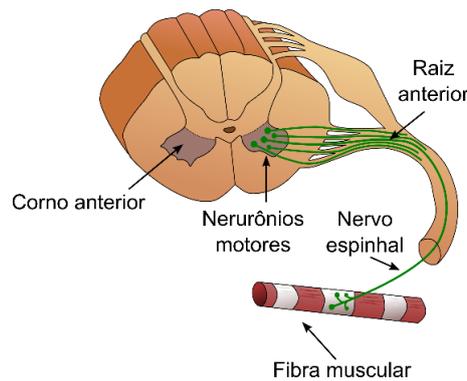
Mundialmente, a incidência da AME varia entre 1:6.000 e 1:10.000 nascidos vivos com herança autossômica recessiva. Enquanto a frequência de indivíduos portadores heterozigotos da doença é de 1:50 nascidos vivos, havendo um risco de 25% de ocorrência para futuros irmãos de pacientes com diagnóstico confirmado.<sup>(42-44)</sup> Também há evidências de que indivíduos do sexo masculino são frequentemente mais afetados pelos tipos severos da doença (tipos I e II).<sup>(45)</sup>

Ao examinar conjuntamente todos os tipos de AME é observada uma prevalência de cerca de 1-2 afetados a cada 100.000 indivíduos. Alguns estudos mostram uma prevalência pouco maior. Um estudo da Bolonha, Itália, em 1992, calculou uma prevalência de 6,56 a cada 100.000 pessoas com menos de 20 anos.<sup>(46)</sup> Três estudos na Escandinávia mostraram uma prevalência de 4,18 a cada 100.000 indivíduos com 18 anos ou menos,<sup>(47)</sup> 3,23<sup>(48)</sup> e 2,78<sup>(49)</sup> a cada 100.000 indivíduos com menos de 16 anos de idade. Entretanto, por se tratar de uma doença rara, não pode ser descartado que um erro na detecção do número de casos pode ter influenciado nas prevalências estimadas (viés da amostra).

Dados atualizados e referentes à epidemiologia da doença são bastante escassos, sendo que ainda não há estudos epidemiológicos da doença a nível mundial, tampouco nacional.<sup>(50,51)</sup> Porém, sabe-se que, de acordo com a Associação Brasileira de Amiotrofia

Espinal (ABRAME), no Brasil surgem cerca de 300 novos casos de AME Tipo I anualmente.<sup>(52)</sup>

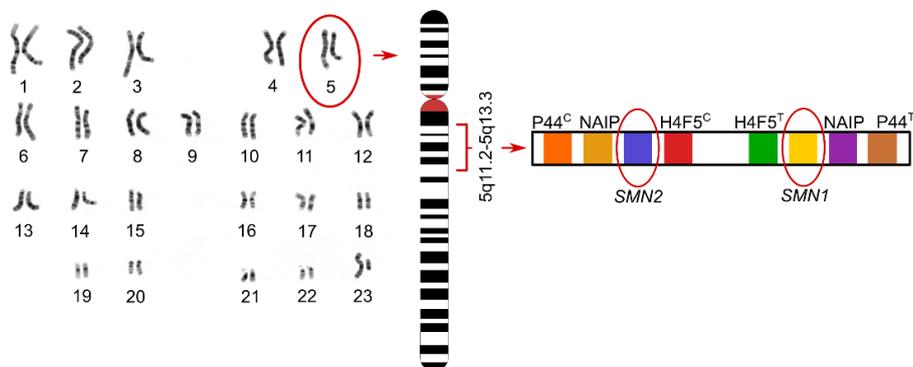
Caracterizada por resultar em atrofia muscular grave e progressiva (**Figura 4**), a AME é causada por mutações ou deleções homocigóticas do gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1), um dos genes responsáveis pela produção da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN), cuja função é crítica na manutenção de células nervosas especializadas chamadas neurônios motores.<sup>(39,41)</sup> Raros são os casos (~4%) em que a AME é causada por mutação em outro gene.<sup>(53,54)</sup>



**Figura 4** – Localização dos neurônios motores na medula espinal

Fonte: Adaptação <sup>(55)</sup>

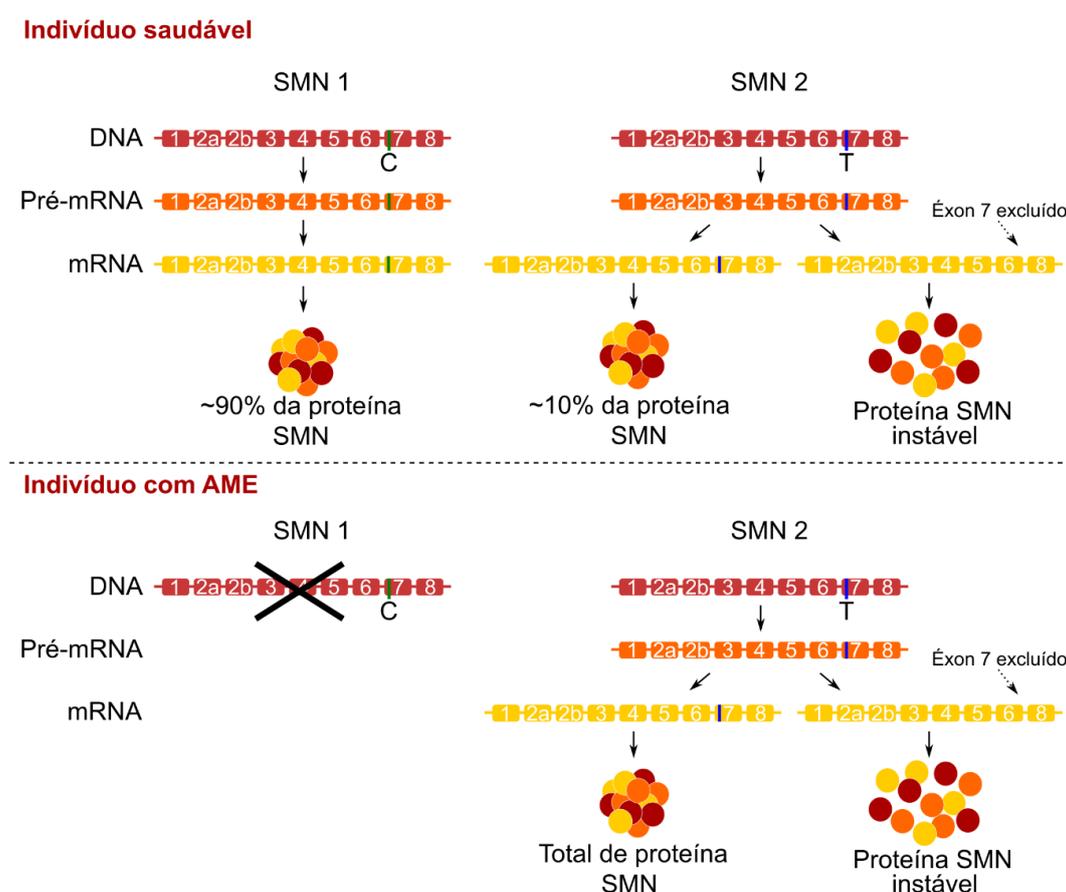
O gene SMN1, identificado em 1995 como determinante da AME, não é o único que codifica a proteína SMN.<sup>(41)</sup> Nos seres humanos, eles são localizados no braço longo (q) do cromossomo 5: o SMN1 telomérico e seu homólogo centromérico SMN2, identificados entre as regiões 5q.11.2 e 5q.13.3 (**Figura 5**).<sup>(56)</sup>



**Figura 5** – Localização dos genes que codificam a proteína SMN no braço longo do cromossomo 5

Fonte: Adaptação <sup>(56)</sup>

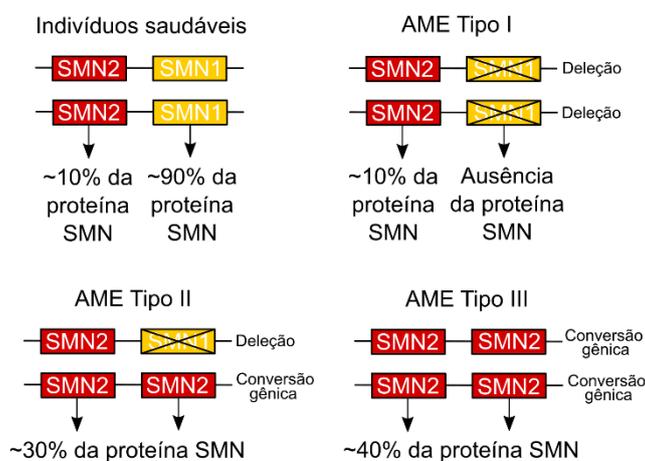
Estruturalmente, SMN2 difere de SMN1 nos pares de base da posição 840 (**Figura 6**), resultando na substituição de uma Citosina por uma Timina, o que exclui o *exon 7* de aproximadamente 85-90% das estruturas de RNAs mensageiros (mRNA) SMN2 resultando na tradução de uma proteína SMN instável que é rapidamente degradada, ou seja, cerca de 10% da proteína SMN funcional vem do gene SMN2.<sup>(57)</sup> Em indivíduos saudáveis, aproximadamente 90% da proteína SMN é um produto do gene SMN1, enquanto em indivíduos com AME, esse gene está ausente ou mutado, fazendo com que esses indivíduos codifiquem níveis baixos de proteína SMN apenas por meio do SMN2.<sup>(56)</sup>



**Figura 6** – Produção da proteína SMN em indivíduo saudável *versus* indivíduo com AME  
 Fonte: Adaptação <sup>(56)</sup>

Indivíduos saudáveis têm duas cópias do gene SMN1 e uma a duas cópias do gene SMN2 em cada célula do organismo. No entanto, o número de cópias do gene SMN2 varia, podendo algumas pessoas apresentar até oito cópias.<sup>(58,59)</sup> Alguns autores sugerem que a gravidade clínica da AME é inversamente proporcional ao número de cópias do gene SMN2, ou seja, um nível mais alto de proteína SMN resulta em um fenótipo menos grave

da doença,<sup>(41,59,60)</sup> um dos eventos responsável por esse fato é chamado de conversão gênica (**Figura 7**) que ocorre de diferentes maneiras em cada tipo da doença.<sup>(61–63)</sup>



**Figura 7** – Genótipos de indivíduos saudáveis e indivíduos com AME Tipos I, II e III

Fonte: Adaptação <sup>(42)</sup>

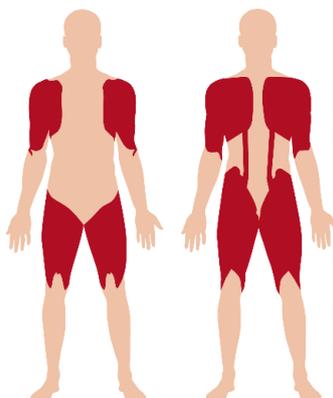
A proteína SMN está amplamente distribuída pelo organismo, presente tanto no citoplasma quanto no núcleo das células, sendo que, no núcleo, se une a determinadas estruturas envolvidas com a remoção de sequências não-codificantes (íntrons) do pré-mRNA. <sup>(64–66)</sup>

Estudos imuno-histoquímicos localizaram a SMN em dendritos, cones de implantação e axônios de neurônios motores, sugerindo um papel no transporte de RNA ao longo dos axônios, funcionando como um fator de especificidade impedindo a ligação de RNA não específico potencialmente deletério.<sup>(64,67)</sup> Por outro lado, a proteína também é encontrada pós-sinápticamente na junção neuromuscular e dentro das bandas Z do músculo estriado, indicando que a patogênese não envolve exclusivamente o corpo celular do neurônio motor, podendo afetar também a própria fibra muscular.<sup>(68)</sup>

Apesar dos avanços no conhecimento da bioquímica da SMN, não está claro como sua redução em todos os tipos celulares causa especificamente degeneração dos neurônios motores, levantando a questão da possibilidade da proteína apresentar uma função adicional restrita a essas células especializadas.<sup>(64)</sup>

De forma geral, a sintomática da AME se dá pela fraqueza muscular decorrente de atrofia, tendendo a ser mais severa nos músculos próximos ao centro do corpo (proximais), nos ombros, quadris, coxas e parte superior das costas, que em músculos afastados do

centro (distais), braços e pernas (**Figura 8**).<sup>(69)</sup> Outras manifestações clínicas características compreendem a hipotonia, paresia, arreflexia (ausência de reflexos) e miofasciculações (tremor involuntário dos músculos).<sup>(58,70)</sup>



**Figura 8** – Músculos proximais mais afetados pela atrofia da AME

Fonte: Adaptação <sup>(69)</sup>

Tipicamente a AME é classificada em quatro fenótipos, de acordo com os critérios clínicos: idade de início dos sintomas e função motora máxima atingida (**Quadro 3**).<sup>(71)</sup>

**Quadro 3** – Classificação da AME, tipos e subtipos

AME	Subtipo	Idade de início	Função motora máxima	nº de cópias SMN2	Vida útil
I	Ia	< 1 semana	Nunca senta	1	< 1 mês
	Ib	1 sem. a 3 mes.	Nunca senta	2 a 3	< 2 anos
	Ic	3 a 6 meses	Nunca senta	2 a 3	< 2 anos
II	IIa	6 a 15 meses	Senta sem apoio; perde a habilidade de sentar	2 a 4	> 2 anos
	IIb	6 a 15 meses	Senta sem apoio; mantém a habilidade de sentar	2 a 4	> 2 anos
III	IIIa	< 3 anos	Anda sem apoio	3 a 4	Adulto
	IIIb	> 3 anos	Anda sem apoio	3 a 4	Adulto
IV	-	> 21 anos	Anda sem apoio	4 a 5	Adulto

Fonte: Adaptação <sup>(72)</sup>

Alguns autores atribuem um quinto tipo, a AME Tipo 0, de severidade gravíssima, a essa classificação.<sup>(73-76)</sup> De início sintomático no período neonatal ou pré-natal, este é caracterizado pela diminuição dos movimentos fetais e uma expectativa de vida limitada ao nascer. Por outro lado, há argumentos de que se trata de uma das subclassificações do

Tipo I.<sup>(72,77)</sup> Na pesquisa científica subclassificações também são atribuídas aos Tipos II e III,<sup>(78)</sup> no entanto, nenhuma destas têm sido utilizadas na clínica médica, o que conduziu esse estudo a adotar a típica classificação de quatro fenótipos.

A AME Tipo I é classificada como a forma severa (aguda) infantil, ou, ainda, Doença de Werdnig-Hoffman e corresponde a 50% dos pacientes diagnosticados. Requerem cuidados mais intensivos, pois produzem pouca quantidade de SMN, o que resulta em hipotonia grave culminando em dificuldade de desempenhar funções orgânicas básicas como sentar, respirar e engolir.<sup>(79)</sup> A expectativa de vida é menor que dois anos de idade e está comumente associada à disfunção bulbar e complicações pulmonares.<sup>(42,77,80)</sup>

A Tipo II ou AME crônica, de severidade intermediária, é caracterizada pelo aparecimento de sintomas entre seis e 18 meses de vida, podendo se manifestar mais cedo. Os pacientes afetados são capazes de sentar sem apoio, mas poucos são capazes de se manter de pé e nenhum é capaz de andar independentemente. A fraqueza bulbar somada à dificuldade de deglutir resulta em dificuldade de ganho de peso, já a insuficiência respiratória é a causa frequente de morte durante a adolescência.<sup>(43,77,81)</sup>

Tipo III, AME juvenil, ou Doença de Kubelberg-Welander, é uma forma de severidade leve. É hereditária e acomete crianças após 18 meses de vida. A grande maioria dos pacientes desenvolve escoliose e durante a infância alguns podem precisar de cadeira de rodas. Tipicamente conseguem desenvolver a maior parte das atividades motoras na juventude, como andar de forma independente. Problemas na deglutição, tosse e hipoventilação noturna são menos comuns, mas podem ocorrer, ao passo em que dores musculares e sintomas de uso excessivo de articulações são recorrentes.<sup>(42,43,82)</sup>

Tipo IV ou AME adulta é caracterizada pelo aparecimento de fraqueza muscular por volta da segunda ou terceira década da vida. O comprometimento motor é leve e não há problemas respiratórios ou gastrointestinais.<sup>(42,43,77)</sup>

Outras formas de AME incluem: (i) atrofia muscular bulbar e espinhal ligada ao cromossomo X, também conhecida como Doença de Kennedy, um distúrbio neuromuscular gradualmente progressivo associado a sinais de insensibilidade andrógena que afeta homens adultos entre 20 e 50 anos e é caracterizado pela degeneração de neurônios motores inferiores, resultando em fraqueza muscular proximal, atrofia muscular, fasciculações e, frequentemente, ginecomastia, atrofia testicular e redução da fertilidade;<sup>(81)</sup> (ii) atrofia muscular espinhal com desconforto respiratório, um raro distúrbio do neurônio motor autossômico recessivo que afeta crianças e é caracterizado por paralisia

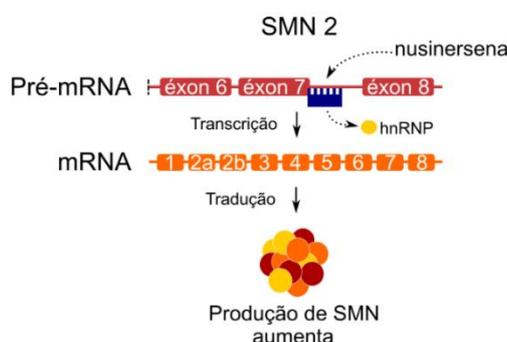
diafragmática, fraqueza muscular distal simétrica, atrofia muscular, neuropatia sensorial periférica e disfunção do nervo autonômico;<sup>(83)</sup> (iii) atrofia muscular espinhal distal, ou doença de Charcot-Marie-Tooth,<sup>(84)</sup> caracterizada por fraqueza e desgaste dos músculos distais das extremidades superior e inferior, seguidas pela fraqueza de outros grupos musculares;<sup>(81)</sup> dentre outras.

A base para o tratamento da AME, até meados de 2016, abrangia a terapia de suporte que envolve uma equipe multidisciplinar para cuidados nutricionais, respiratórios, ortopédicos e fisioterapêuticos, que impediam que o indivíduo tivesse prejuízo postural, decorrente do comprometimento motor e, ao mesmo tempo, não acelerasse a patogênese da doença, prolongando a vida do indivíduo.<sup>(42)</sup>

Várias abordagens farmacológicas foram exploradas como métodos potenciais para aumentar a produção de SMN pelo gene SMN2, em substituição do gene SMN1, deletado ou mutado.<sup>(39)</sup> No entanto, apenas em dezembro de 2016, surgiu a primeira droga para tratamento da AME, o nusinersena (do inglês *nusinersen*), comercialmente conhecido como Spinraza<sup>®</sup>.<sup>(39,85–87)</sup>

### 2.3.1 Nusinersena no tratamento da AME

O nusinersena, descoberto e co-desenvolvido sob licença exclusiva da *Ionis Pharmaceuticals* e Biogen, é um oligonucleotídeo *antisense* (ASO) *exon*-específico complementar a regiões do *exon 7* de SMN2. ASOs são pequenas sequências sintéticas de nucleotídeos projetadas para se ligar seletivamente ao RNA alvo e regular a expressão gênica. O mecanismo de ação do nusinersena consiste em deslocar ribonucleoproteínas nucleares heterogêneas (hnRP) alterando o *splicing* do pré-mRNA (mensageiro) SMN2, como resultado, a expressão de proteínas SMN aumenta (**Figura 9**).<sup>(79,88)</sup>



**Figura 9** – Mecanismo de ação do nusinersena

Fonte: Adaptação <sup>(56)</sup>

Disponível na forma de solução injetável de concentração 2,4mg/mL, o nusinersena é administrado via injeção intratecal, isto é, por punção lombar, levando o medicamento diretamente ao líquido cefalorraquidiano ao redor da medula espinhal, onde ocorre a degeneração dos neurônios motores.<sup>(89)</sup> O cronograma do tratamento inicia-se com três doses com intervalos de 14 dias, seguido por uma dose 30 dias depois e, a partir daí, mais uma dose a cada quatro meses.<sup>(90)</sup>

Aprovada em dezembro de 2016, pela *Food and Drug Administration* (FDA), como a primeira droga para tratamento da AME nos Estados Unidos.<sup>(91)</sup> Na Europa, em junho de 2017, a *European Medicine Agency* (EMA) aprovou e classificou a terapia *antisense* como Medicamento de Terapia Avançada (ATMP - *Advanced Therapy Medicinal Products*), coberta por um quadro regulatório com incentivos particulares.<sup>(92,93)</sup> Na Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) aprovou o uso restrito do nusinersena somente a pacientes com AME Tipo I sintomáticos, mediante um acordo de confidencialidade de preços que tornou a relação de custo-efetividade satisfatória para o *National Health System* (NHS) do país.<sup>(94)</sup> Na Inglaterra, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) continuava avaliando a aprovação do medicamento até a redação desse texto, em maio de 2019.<sup>(95)</sup>

Outros países que aprovaram a droga são: Canadá, onde a negociação de preços para o tratamento está em andamento; Nova Zelândia, onde um programa de acesso expandido (EAP) está em andamento e avaliações para a regulamentação do uso do medicamento estão decorrendo;<sup>(96)</sup> Austrália, que iniciou um EAP para fornecimento do medicamento a pacientes AME Tipo I enquanto os pedidos de revisão regulatória e aprovação de reembolso são realizados; e Japão.<sup>(97)</sup>

No Brasil, o processo de registro do medicamento recebeu prioridade de análise, nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada nº 37/2014. Assim que foi protocolado junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em abril de 2017, deu-se início à avaliação da documentação referente à segurança e eficácia, e ao dossiê de tecnologia farmacêutica. Adicionalmente, foram avaliados dados de controle de qualidade, validações analíticas, informações do fármaco, dos excipientes e estudos de estabilidades, dentre outros. Por fim, em 28 de agosto de 2017, a Anvisa publicou o registro do novo medicamento no Diário Oficial da União (DOU) nº 165.<sup>(98)</sup>

A análise das evidências fez-se de maneira célere, sendo gasto menos tempo que levou o processo no Canadá, por exemplo, onde o registro saiu após cerca de seis meses. No processo a Anvisa se apoiou principalmente em resultados de estudos controlados: ENDEAR (AME Tipo I) e CHERISH (AME Tipo II e III), que demonstraram resultados

positivos para o tratamento da doença. Porém, ambos os estudos, ensaios randomizados de fase III, foram finalizados antes do período previsto devido indícios de modificações significativas dos sintomas nos grupos de tratamento. Para comprovação de segurança e eficácia, foram apresentados, além do dossiê de registro do medicamento, relatórios de estudos não clínicos e relatórios de estudos clínicos fase I, II e III. <sup>(98)</sup> Estudos de longo prazo (fase IV) dos efeitos do nusinersena ainda não foram concluídos. <sup>(90)</sup>

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS- Resolução nº 1 de 29 de julho de 2005/ANVISA), a estabilidade do medicamento é a propriedade de um produto em preservar, dentro de limites estabelecidos e sob determinadas condições ambientais, as mesmas características físicas, químicas e farmacológicas, durante o seu período de vida útil. Nesse sentido, a sistematização dos estudos de eficácia do nusinersena é falha em considerar que as evidências apresentadas junto à Anvisa possam ser adequados para o Brasil, devido às alterações que podem ser causadas pela diferença climática, fatores demográficos e socioeconômicos. <sup>(99)</sup>

Em 02 de agosto de 2018, os membros do Plenário da 69ª Reunião Ordinária da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) indicaram à Consulta Pública o processo com a recomendação preliminar de não incorporação do nusinersena no SUS. Segundo essa recomendação, as evidências clínicas apresentadas eram frágeis e os resultados obtidos com o tratamento não demonstram aumento de sobrevida para além da expectativa de vida esperada para crianças com AME Tipo 1. <sup>(35)</sup>

Em 22 de janeiro de 2019 a CONITEC reiniciou a análise de incorporação diante de um novo relatório com evidências científicas submetido pela Biogen, detentora da patente do medicamento no Brasil. <sup>(100)</sup> De acordo com o novo relatório o nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) apresentou evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário plausíveis para o tratamento de indivíduos com AME.

Em 14 de março de 2019, o tema foi novamente submetido à Consulta Pública, com recomendação preliminar favorável da CONITEC à incorporação do medicamento. Ao fim da consulta e análises do formulário sobre experiência ou opinião (contribuição de pacientes, familiares, amigos, cuidadores, profissionais de saúde e pessoas interessadas no tema) e do formulário de contribuições técnico-científicas, realizou-se em 24 de abril de 2019, a 75ª Reunião Ordinária da CONITEC. Nessa reunião decidiu-se por unanimidade recomendar a incorporação nusinersena ao SUS, no tratamento de AME Tipo I. <sup>(100)</sup>

Ao tempo em que ocorria a consulta pública a favor da incorporação do medicamento, o Ministro da Saúde, Luiz Henrique Mandetta, anunciou em sessão solene na Câmara dos Deputados, em 27 de fevereiro de 2019, uma nova modalidade de compra de medicamentos de alto custo destinados ao tratamento de doenças raras. Esse modelo, chamado compartilhamento de risco, trata-se de uma modalidade em que o governo avalia o caso de cada paciente e arca com os custos do medicamento. Em casos de insucesso terapêutico o laboratório responsável pela produção faz o reembolso dos custos do tratamento para o programa de governo. Ainda em abril de 2019, logo após a incorporação no SUS, o compartilhamento de risco do Spinraza<sup>®</sup> foi implantado para os pacientes diagnosticados com AME Tipo I.<sup>(101)</sup>

Mais tarde, em 12 de junho de 2019, Mandetta assinou um novo modelo de compartilhamento de risco para a incorporação do Spinraza<sup>®</sup> para os tipos II e III de AME. O anúncio foi feito pelo secretário de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (MS), Denizar Vianna, na Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência, na Câmara dos Deputados, em Brasília. Com o novo projeto, a pasta passará a coletar evidências adicionais sobre o uso e a eficácia do medicamento no tratamento dos tipos II e III. Além disso, o MS também pretende fomentar novas pesquisas sobre a AME, para orientar políticas públicas de saúde no âmbito do SUS.<sup>(102)</sup> No parâmetro internacional, também há negociações de acesso e reembolso do fármaco em 42 países, como França, Itália, Portugal e Inglaterra.<sup>(95,103)</sup>

De acordo com o MS, a disponibilização do medicamento, para os três tipos de AME, está prevista para começar a partir de outubro de 2019, nos centros de referência para o tratamento da doença, juntamente com a disponibilização de cuidados multidisciplinares.<sup>(102)</sup>

### **2.3.2 Custo do nusinersena**

Em 2018, 90 pacientes foram atendidos a partir de demandas judiciais que solicitavam a oferta do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>), o que custou para o Ministério da Saúde R\$ 115,9 milhões, cada paciente representando, em média, um custo de R\$ 1,3 milhão. A medicação foi adquirida à época pela rede pública por até R\$ 420 mil a dose. Em abril de 2019, o Ministério da Saúde já havia atendido um total de 106 pacientes por meio de judicialização do medicamento.<sup>(104)</sup>

Com a recente incorporação do nusinersena, que garante uma compra anual centralizada pelo Ministério da Saúde, o valor pôde ser negociado com a empresa fabricante do produto. De acordo com a Câmara Reguladora do Mercado de Medicamentos (CMED), que regula as tabelas de “Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo de Venda ao Governo”, atualizadas em 06 de junho de 2019, o valor de venda informado, por dose do medicamento, representava um montante de R\$ 276.669,30 reais (ICMS 0% - Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços).<sup>(105)</sup>

Em termos de acessibilidade, esse valor de mercado suscitou, entre outras problemáticas, questões acerca de transparência e responsabilidade de uso, principalmente por se tratar de um medicamento ainda em fase de estudos, do mesmo modo em que ascendeu um descontentamento dos pacientes e familiares que não se enquadram nos requisitos para adesão do tratamento e, assim, questionam sua privação de direitos à saúde e à vida.

### 3 JUSTIFICATIVA

Quando uma nova tecnologia em saúde é eficaz, oferta-la para mais pessoas é de extrema importância política, pública e privada. Porém, avaliações tecnológicas e processos decisórios têm sido feitos de forma acrítica, sem rigor metodológico ou sistematização da análise das evidências acerca da segurança, eficácia, efetividade e eficiência da nova intervenção. <sup>(9,10,26,27)</sup>

Indubitavelmente, a recente incorporação do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) ao SUS é um importante avanço para o tratamento da AME,<sup>(86)</sup> mas, embora os dados dos estudos clínicos se mostrem bastante promissores, irromperam uma série de questões éticas e metodológicas a serem consideradas e melhor analisadas, tais como possíveis interesses por benefício econômicos das indústrias farmacêuticas ao financiar estudos de avaliação de eficácia do medicamento. <sup>(79)</sup> Além disso, poucos anos de experiência com a administração em seres humanos e incertezas sobre os reais benefícios da intervenção a longo prazo, visto que não há, outros tratamentos farmacológicos para estudo comparativo.<sup>(106)</sup>

Uma vez que a história natural da AME é complexa e variável,<sup>(90)</sup> e considerando que não está claro como o gerenciamento do tratamento com o nusinersena responderá a um preço tão elevado a longo prazo e que, até agora, demonstra incertezas dos seus benefícios, este projeto tem como principal interesse avaliar a eficácia clínica do nusinersena no tratamento de pacientes diagnosticados com AME, ponderando, caso seja possível, se as resoluções que Ministério da Saúde fez até o momento, acerca do medicamento, foram as melhores a serem atribuídas a essa população.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) no tratamento da AME por meio de uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

### 4.2 Objetivos específicos

- Avaliar a qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão por meio da recomendação CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*);
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos de coorte incluídos na revisão por meio da diretriz de avaliação STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*);
- Identificar os vieses dos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte selecionados para o estudo;
- Comparar os dados dos estudos selecionados por meio de estatística descritiva;
- Investigar se o nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) aumentou a sobrevida ou sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente) dos pacientes submetidos a tratamento;
- Identificar os eventos adversos relacionados ao uso do nusinersena (Spinraza<sup>®</sup>) no tratamento dos pacientes com AME;
- Ponderar se as decisões tomadas pelo Ministério da Saúde até o momento, acerca do medicamento, foram corretas.

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 Considerações éticas

O protocolo metodológico dessa revisão foi registrado sob o número CRD42018105252 na plataforma PROSPERO (*International Prospective Register for Systematic Reviews*), uma base de dados de livre acesso e registro de revisões sistemáticas, produzida pelo Centro de Revisão e Disseminação (CRD) e financiada pelo *National Institute for Health Research* (NIHR).

Por envolver apenas dados de domínio público não houve necessidade de aprovação desse estudo por parte de um Comitê de Ética em Pesquisa.

### 5.2 Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão sistemática, de síntese narrativa qualitativa, de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, conduzida conforme a metodologia da diretriz PRISMA<sup>(107)</sup> (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), composta de um checklist de 27 itens e um diagrama de fluxo de seleção de artigos de quatro fases (Anexo A).

De acordo com a estratégia PICO(S) (**Quadro 4**) foi estabelecida a pergunta norteadora de pesquisa: O medicamento ‘nusinersena’ é eficaz no tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME)?

**Quadro 4** – Acrônimo PICO(S) para estruturação da pergunta norteadora de pesquisa

<b>P</b>	População	Paciente diagnosticados com Atrofia Muscular Espinhal (AME)
<b>I</b>	Intervenção	Nusinersena ( <i>nusinersen</i> , Spinraza <sup>®</sup> )
<b>C</b>	Comparadores	Tratamento convencional (controle)
<b>O</b>	<i>Outcomes</i> (desfechos)	Sobrevida, sobrevida livre de evento (morte ou uso de ventilação mecânica permanente), qualidade de vida, eventos adversos
<b>S</b>	<i>Study</i> (tipo de estudo)	Ensaio clínico e estudo de coorte

Fonte: Elaborado pelos autores

### 5.3 Estratégia de busca

Dois revisores (SSB e ACM - Apêndice I), de forma independente, realizaram a busca e identificação das publicações nas bases de dados: Cochrane Library, Embase, Lilacs (via Biblioteca Virtual em Saúde) e Medline (via Pubmed). Adicionalmente, fez-se uma busca em todas as referências dos artigos incluídos e na base de dados internacional de registros *Clinical Trials* com intuito de capturar todas as publicações possíveis. Não foram restringidos idiomas ou intervalo de restrição temporal, visto a atualidade da temática. Os descritores *Mesh*, *DeCS* e *Emtree* utilizados, bem como a estratégia de pesquisa e respectivas datas de busca foram representados no **Quadro 5**.

**Quadro 5 – Estratégia de busca aplicada na identificação dos artigos**

Base de dados	Estratégia de pesquisa	Data de busca
Clinical Trials	Condition or disease: "Muscular Atrophy, Spinal" Intervention: "nusinersen" OR "spinraza" OR "ISIS 396443"	23/01/2019
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy] explode all trees #2 nusinersen #3 spinraza #4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4	20/12/2018
Embase	(spinal muscular atrophy/exp AND 'nusinersen'/exp) OR ((atroph* OR amyotroph*) AND spinal AND muscular OR 'kugelberg welanders disease' OR 'amyotrophic lateral sclerosis' OR 'primary lateral sclerosis' OR 'progressive muscular atrophy' OR spinalmuscularatrophy) AND ('nusinersen'/exp OR 'nusinersen' OR 'aso-10-27' OR 'isis-smn(rx)' OR 'isis-smnrx' OR 'isis 396443'/exp OR 'isis 396443' OR 'spinraza'/exp OR spinraza)	19/12/2018
Lilacs	(tw:("Muscular Atrophy, Spinal" OR "Muscular Atrophy, Spinal, Infantile" OR "Spinal Amyotrophy" OR "Hereditary Motor Neuronopathy" OR "Scapuloperoneal Form Of Spinal Muscular Atrophy" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy" OR "Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal" OR "Progressive Muscular Atrophy" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atrophy" OR "Bulbosspinal Neuronopathy" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy" OR "Muscular Atrophy, Adult Spinal")) AND (tw:("nusinersen" or "spinraza"))	23/01/2019
Pubmed	((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR (Muscular Atrophy, Spinal[Text Word]) OR (Atrophy, Spinal Muscular[Text Word]) OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbosspinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbosspinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbosspinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR (nusinersen[Text Word]) OR (ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word]))	31/01/2019

## 5.4 Seleção das publicações

Após a consulta às bases os revisores, independentemente, identificaram e excluíram as duplicatas dos estudos, por meio de leitura dos títulos.

Como critérios de inclusão dos artigos na pesquisa fez-se a leitura dos títulos e resumos aplicando a seguinte estratégia:

- (i) estudo com seres humanos;
- (ii) ensaio clínico randomizado (ECR) ou estudo de coorte (prospectivo), cujo(s) objetivo(s) foi avaliar a eficácia do uso do nusinersena no tratamento da AME;
- (iii) publicado na íntegra.

Nos casos em que a leitura do resumo não foi suficiente para estabelecer se o artigo deveria ser incluído, considerou-se a produção elegível até a próxima fase de seleção para determinar sua elegibilidade.

Em último momento, foram obtidas as versões integrais dos artigos previamente selecionados e por meio de leitura na íntegra confirmou-se sua elegibilidade considerando a estratégia de inclusão supracitada.

Um gerenciador de referências gratuito (Mendeley®, v.1.19.4) foi utilizado para a triagem dos artigos, contabilidade das duplicatas, organização das referências e otimização do tempo da pesquisa.

Discordâncias entre os resultados das triagens foram resolvidas por consenso entre os dois revisores, não houve necessidade da arbitragem do terceiro revisor supervisor A.I. (Apêndice I).

## 5.5 Extração de dados

Os dados dos artigos incluídos foram extraídos por dois revisores (SSB e ACM), utilizando um formulário elaborado para esta revisão, dividido em três seções (Apêndice II), contendo as seguintes informações:

- (1) Seção A: *Informações gerais* (autores, ano de publicação, local, horizonte temporal, desenho do estudo, nº de registro, financiamento);
- (2) Seção B: *Perfil da população* (tamanho da população, idade, sexo, tipo de AME, início dos sintomas);
- (3) Seção C: *Desfechos dos artigos* (comparador/controle, desfecho/eventos adversos e conclusões do estudo).

Este formulário foi previamente testado após extração. Os dados foram tabulados no programa Microsoft Excel® 2013 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) de forma a permitir uma análise comparativa entre os estudos, favorecendo a identificação da variabilidade entre eles.

A análise completa desses dados é tratada adiante, no tópico que corresponde aos resultados dessa revisão.

## 5.6 Avaliação qualitativa

Para considerar todas as possíveis fontes de viés e gerar resultados confiáveis nessa revisão, fez-se uma avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados de acordo com seu desenho de estudo.

### 5.6.1 CONSORT

A Recomendação CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)<sup>(108)</sup> consiste em uma diretriz formada por um fluxograma e um *checklist* de 25 itens (Anexo B) essenciais no relato de ensaios clínicos e estudos experimentais. Os itens da lista de verificação auxiliam os pesquisadores a elaborar relatórios completos e transparentes desses tipos de estudo científico, bem como auxiliam na avaliação e interpretação críticas dos mesmos por parte de outros pesquisadores.<sup>(108)</sup>

### 5.6.2 STROBE

A Recomendação STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>(109)</sup> é uma diretriz (Anexo C) formada por um *checklist* de 22 itens considerados essenciais no relato de um estudo de coorte, caso-controle ou transversal. Os itens da lista de verificação se dividem em seis seções: Título e resumo; Introdução; Métodos; Resultados; Discussão; e Outras Informações.

### 5.6.3 Pontuação

Dois revisores (SSB e ACM), independentemente, avaliaram cada item das listas de verificação (CONSORT e STROBE) de acordo com o tipo de estudo. Para cada item ou subitem, foram estabelecidos dois graus de classificação para a presença ou abstenção no relatório final: *Sim* ou *Não*. Aquele item ou subitem que não pôde ser avaliado, por se tratar de um item específico para outros desenhos de estudos, foi indicado por *Não se aplica (NA)* e subtraído um ponto da soma máxima total para o artigo. Ao final da avaliação foi estabelecido o valor relativo de um ponto (+) para cada *Sim* da lista e zero pontos (-) para cada *Não*. Quando houveram discordâncias a respeito da pontuação de cada item, estas foram resolvidas por discussão e consenso entre os revisores.

Considerando que ambas as listas possuem subitens, optou-se por pontuar cada um com um ponto (+), ao invés de distribuir décimos equivalentes à subdivisão de cada item inteiro, assim, os artigos receberam uma pontuação final em números absolutos, de acordo com essa distribuição:

- 0 a 34 pontos para estudos de coorte → ou seja, 22 itens + 12 subitens da recomendação STROBE;
- 0 a 37 pontos para ensaios clínicos randomizados → ou seja, 25 itens + 12 subitens da recomendação CONSORT.

As somas totais das pontuações foram representadas como frequências absolutas “*n*” (contagens brutas de observações) e frequências relativas “%” (proporções ou porcentagem do número total de observações) de acordo com cada variável analisada na Recomendação CONSORT, para os ECR, e na Recomendação STROBE, para os estudos de coorte. Considerando que cada item e subitem foi pontuado se identificado no artigo, uma adaptação <sup>(110)</sup> da pontuação foi adotada em termos relativos (**Quadro 6**).

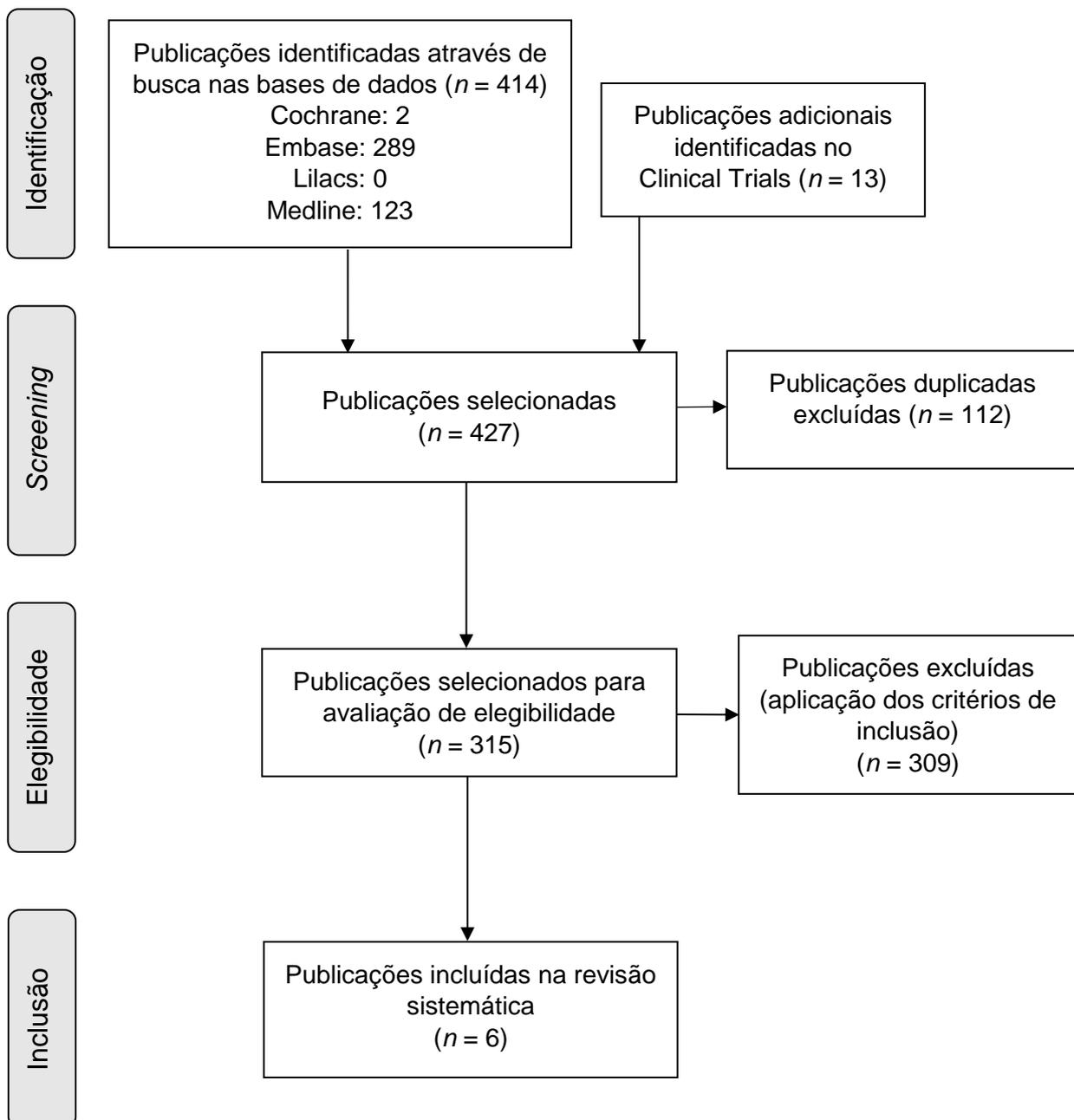
**Quadro 6 – Critério de classificação de qualidade dos artigos**

Classificação	Pontuação (CONSORT)	Pontuação (STROBE)
Excelente	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$
Boa/moderada	50% a 79%	50% a 79%
Fraca	$\leq 49\%$	$\leq 49\%$

Fonte: Adaptação <sup>(110)</sup>

## 6 RESULTADOS (forma clássica)

A estratégia de busca nas bases de dados retornou 427 publicações, das quais 112 foram removidas por duplicação e 309 excluídos por não preencherem algum dos critérios de inclusão, totalizando seis publicações incluídas nessa revisão sistemática (**Figura 10**), das quais duas são ECRs e quatro são estudos de coorte.



**Figura 10** – Diagrama de fluxo PRISMA

## 6.1 Qualidade metodológica

A análise metodológica ilustrou que a qualidade geral do relato dos ECRs e dos estudos de coorte foi de moderada ( $n = 5$ ) à excelente ( $n = 1$ ) (**Quadro 7**), de acordo com os critérios de pontuação estabelecidos.

**Quadro 7** – Notação da avaliação qualitativa dos artigos de acordo com as recomendações CONSORT e STROBE.

CONSORT Item nº	Finkel et al. <sup>(111)</sup>	Mercuri et al. <sup>(112)</sup>	STROBE Item nº	Aragon- Gawinska et al. <sup>(113)</sup>	Farrar et al. <sup>(97)</sup>	Pane et al. <sup>(114)</sup>	Pechmann et al. <sup>(115)</sup>		
1a	-	-	1a	+	+	-	+		
1b	+	+	1b	+	+	+	+		
2a	+	+	2	+	+	+	-		
2b	-	+	3	+	+	+	-		
3a	+	+	4	+	+	+	+		
3b	-	-	5	+	+	+	+		
4a	+	+	6a	+	+	+	+		
4b	+	+	6b	NA	NA	NA	NA		
5	+	+	7	+	+	+	+		
6a	+	+	8	+	+	+	+		
6b	-	-	9	-	-	-	-		
7a	-	+	10	-	-	-	-		
7b	+	+	11	+	+	+	+		
8a	+	+	12a	+	+	+	+		
8b	+	+	12b	+	+	+	+		
9	+	+	12c	+	-	-	+		
10	+	-	12d	-	-	-	+		
11a	+	+	12e	-	-	-	-		
11b	+	+	13a	+	+	+	+		
12a	+	+	13b	-	+	+	-		
12b	-	-	13c	-	-	-	-		
13a	+	+	14a	+	+	+	+		
13b	-	+	14b	-	-	-	-		
14a	+	+	14c	+	+	+	+		
14b	+	+	15	+	+	+	+		
15	+	+	16a	-	+	+	+		
16	+	+	16b	+	+	+	+		
17a	+	+	16c	NA	NA	NA	NA		
17b	-	-	17	-	+	-	+		
18	+	-	18	+	+	+	+		
19	+	+	19	+	+	-	+		
20	-	+	20	+	+	+	+		
21	+	+	21	+	-	-	-		
22	+	+	22	+	+	+	+		
23	+	+							
24	+	+							
25	+	+							
Total	n %	28/37 75,68	30/37 81,08	Total	n %	23/32 71,88	24/32 75,00	21/32 65,63	23/32 71,88

Fonte: Elaborado pelos autores. Legenda: NA = Não se Aplica; n = número absoluto/número total de itens pontuados

Nos dois ECRs,<sup>(111,112)</sup> que investigam a eficácia clínica do nusinersena, a composição dos itens da Recomendação CONSORT pouco se diferenciam. As principais deficiências identificadas no estudo de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup>, que respondeu a 75,68% dos itens do *checklist*, foram: *identificar no título como um estudo clínico randomizado* (item 1a), que deve ser facilmente reconhecido por um termo comumente utilizado na indexação desse tipo de estudo nas bases de dados;<sup>(116)</sup> *a falta de informação sobre os métodos usados para definir a hipótese* (item 2b) e *as alterações dos métodos e desfechos após o início do estudo* (itens 3b e 6b), *quais foram os critérios adotados para definição do tamanho da amostra* (item 7a), a falta de *dados sobre os métodos utilizados nas análises de subgrupo* (item 12b) e *quais as limitações do estudo* (item 20), abordando as potenciais fontes de vieses e imprecisão das análises.

No estudo de Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup>, que apresentou melhor qualidade metodológica entre os artigos selecionados, respondendo a 81,08% dos itens do *checklist*, também foram identificadas a falta de *identificação no título como um estudo clínico randomizado* (item 1), *de informação acerca das alterações nos métodos* (como critérios de elegibilidade) e nos *desfechos após ter iniciado o estudo clínico* (itens 3b e 6b), bem como a identificação de *quem gerou a sequência de alocação randomizada* e atribuiu as intervenções aos participantes da pesquisa (item 10).

Entre os quatro estudos de coorte, as deficiências em comum identificadas de acordo com o *checklist* STROBE foram: *descrever todos os esforços para abordar possíveis fontes de viés* (item 9), pois estudos tendenciosos (enviesados) produzem resultados que diferem sistematicamente da verdade;<sup>(117)</sup> *explicar como o tamanho da amostra foi alcançado* (item 10), *descrever as análises de sensibilidade* (item 12e), que são úteis para investigar se os principais resultados são consistentes com aqueles obtidos com estratégias de análise alternativas;<sup>(118)</sup> *considerar o uso de um fluxograma* dos participantes da pesquisa (item 13c) e *indicar o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse* (item 14b).

Além disso, na coorte de Pane *et al.*<sup>(114)</sup>, o artigo que menos pontuou o *checklist*, respondendo um total de 65,63% (21/32) das questões, também foram identificadas as demais deficiências metodológicas de pesquisa: *a falta de identificação do desenho do estudo no título ou no resumo* (item 1a), *esclarecer como os dados ausentes foram abordados (missing data)* (item 12c), pois é comum a restrição de indivíduos com dados incompletos para lidar com as análises, já que é a partir daí que os vieses surgem, o que resulta em uma análise tendenciosa e sempre ineficiente;<sup>(119)</sup> *perda de acompanhamento*

*dos dados* (item 12d), em coortes abertas, a população do estudo é dinâmica, as pessoas entram e saem da população em diferentes pontos no tempo, fator que deve ser acompanhado para que não prejudique a validade interna do estudo;<sup>(120)</sup> *detalhar como foram feitas as análises de subgrupos* (item 17), pois há uma tendência muito grande entre os pesquisadores de procurar evidências de associações específicas de subgrupos, ou modificação de medidas de efeito, quando os resultados gerais parecem sugerir pouco ou nenhum efeito, o que pode resultar em análises infundadas e de baixa sensibilidade;<sup>(121)</sup> *considerar quais foram as limitações do estudo e possíveis fontes de vieses da pesquisa* (item 19), é importante identificar as fontes de viés e confusão que poderiam ter afetado os resultados, e além disso discutir a importância e a provável direção que o viés dá à pesquisa;<sup>(117)</sup> e *discutir a generalização ou validade externa dos resultados do estudo* (item 21), o que significa discutir até que ponto os resultados do estudo podem ser aplicados a outras circunstâncias ou condições claramente especificadas.<sup>(122)</sup>

Em sequência aparecem as coortes de Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> e Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup>, ambos respondendo a um total de 71,88% dos itens do *checklist* STROBE. No primeiro também foram deficiências metodológicas: como a *perda de acompanhamento dos dados* foi tratada (item 12d), *detalhar os motivos para a não participação* de algum indivíduo (item 13b), explicar as razões pelas quais os indivíduos deixaram de participar do estudo é um fator que ajuda a avaliar se a população do estudo era representativa da população-alvo e se algum viés foi possivelmente introduzido à pesquisa;<sup>(120)</sup> e falta de *detalhar como foram feitas as análises de subgrupos* (item 17). Nesse último, foram identificados ainda: a *falta de fundamentação científica e justificativa para a investigação, objetivos e hipóteses* (itens 2 e 3), *detalhar os motivos para a não participação* de algum indivíduo (item 13b) e *discutir a generalização ou a validade externa dos resultados do estudo* (item 21).

Na coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> que pontuou 75% (24/32) dos itens do *checklist*, e portanto representa a coorte de melhor qualidade metodológica dessa revisão, as demais questões que não foram respondidas se resumem em: *esclarecer como os dados ausentes foram abordados (missing data)* (item 12c), como a *perda de acompanhamento dos dados* foi tratada (item 12d) e *discutir a generalização ou a validade externa dos resultados do estudo* (item 21).

Em uma outra análise, constatou-se que os dois ECRs <sup>(111,112)</sup> foram financiados pela indústria fabricante do medicamento, enquanto no estudo de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> onze autores declararam receber honorários da indústria (Biogen) e no estudo de Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> os fisioterapeutas participantes da pesquisa realizaram *workshops* financiados pela Biogen. O

que levanta questões éticas em detrimento do retorno financeiro que essa indústria recebe em troca da boa performance do seu medicamento.

## 6.2 Informações gerais

Dentre os artigos selecionados, um foi publicado em 2017 e os demais no ano de 2018 (**Quadro 8**). O menor horizonte temporal de tratamento identificado foi de seis meses, enquanto o maior completou um total de 16 meses.

**Quadro 8** – Características básicas dos artigos incluídos na revisão

Autor	Ano	Horizonte temporal	Local	Tipo do estudo	Registro	Financiamento
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> <sup>(113)</sup>	2018	6 meses	Multinacional	Estudo de coorte prospectivo (EAP)	NCT02865109	Association Institute of Myology e AFM-Téléthon
Farrar <i>et al.</i> <sup>(97)</sup>	2018	10 meses	Austrália	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico	NI	Motor Neurone Disease Research Institute da Austrália e Biogen
Finkel <i>et al.</i> <sup>(111)</sup>	2017	13 meses	Multinacional	ECR - Fase 3, randomizado	ENDEAR; NCT02193074	Biogen e Ionis Pharmaceuticals
Mercuri <i>et al.</i> <sup>(112)</sup>	2018	16 meses	Multinacional	ECR - Fase 3, randomizado	CHERISH; NCT02292537	Biogen e Ionis Pharmaceuticals
Pane <i>et al.</i> <sup>(114)</sup>	2018	6 meses	Itália	Estudo de coorte prospectivo (EAP)	NI	Famiglie SMA Italy
Pechmann <i>et al.</i> <sup>(115)</sup>	2018	6 meses	Alemanha	Estudo de coorte prospectivo longitudinal (EAP)	NI	German Association for Neuromuscular Diseases

Fonte: Elaborado pelos autores. Legenda: NI = Não Informado

Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> conduziram um estudo de coorte prospectivo, parte de um Programa de Acesso Expandido (*Expanded Access Program* - EAP) multinacional, que avaliou pacientes com AME Tipo 1 em três momentos: antes da administração do nusinersena, aos dois meses e aos seis meses após o início do tratamento. O estudo, identificado pelo número de registro NCT02865109 no *Clinical Trials*, foi financiado pelas

instituições francesas: *Association Institute of Myology* e *French Muscular Dystrophy Association (AFM - Téléthon)*.

Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> avaliaram, por meio de um estudo de coorte prospectivo multicêntrico, pacientes que receberam o nusinersena anteriormente, por meio de um EAP da Austrália. O estudo recebeu apoio financeiro da australiana *Motor Neurone Disease Research Institute* e do laboratório Biogen, fabricante e detentor da patente do nusinersena no Brasil.

O estudo de coorte prospectivo de Pane *et al.*<sup>(114)</sup> avaliou a função motora de pacientes submetidos à administração do nusinersena em um EAP que envolveu cinco centros da Itália, sendo a instituição *Famiglie SMA Italy* a financiadora do estudo.

Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> conduziram uma coorte prospectiva e longitudinal de pacientes tratados com nusinersena em um EAP em sete centros neuromusculares da Alemanha. A *German Association for Neuromuscular Diseases* se destaca como o principal apoio financeiro desse estudo.

Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> descreveram que o estudo foi iniciado em agosto de 2014 e finalizado em novembro de 2016, entretanto, de acordo com o protocolo registrado no *Clinical Trials*, trata-se do período em que houve o primeiro contato com o primeiro paciente, até o contato com o último paciente. O ciclo completo de tratamento para cada paciente durou no máximo 13 meses.

Ambos, Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> e Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup> representam os ensaios clínicos randomizados de fase 3 incluídos no estudo. O primeiro, denominado ENDEAR e registrado no *Clinical Trials* sob o número NCT02193074, desenvolveu uma análise de desfechos e efeitos adversos resultados do tratamento com o nusinersena em pacientes com sintomática de início precoce em 31 centros. O segundo, identificado CHERISH e registro NCT02292537, desenvolveu a mesma análise em 24 centros de diferentes países, mas com pacientes com sintomática de início tardio. Ambos os ECR foram financiados pela *Ionis Pharmaceuticals* e Biogen.

## 6.2 Perfil da população

A população total dos artigos analisados somou 461 indivíduos de ambos os sexos, dos quais 83 corresponderam aos grupos controle identificados nos ECRs (**Quadro 9**).

**Quadro 9** – Perfil da população dos artigos incluídos na revisão

Autor	Amostra	Idade média	Sexo ♂/♀	Tipo de AME	Início dos sintomas	Comparador
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> <sup>(113)</sup>	33	21,3(8,3 – 113,1) meses	18/15	AME 1	até 6 meses	Diferentes números de cópias do gene SMN2
Farrar <i>et al.</i> <sup>(97)</sup>	16	2,5 meses a 35 anos	8/8	AME 1	até 6 meses	Não possui
Finkel <i>et al.</i> <sup>(111)</sup>	121	Até 7 meses	54/67	AME 1	até 6 meses	Grupo controle (41/121)
Mercuri <i>et al.</i> <sup>(112)</sup>	126	2-12 anos	59/67	AME 2 e 3	após 6 meses	Grupo controle (42/126)
Pane <i>et al.</i> <sup>(114)</sup>	104	3 meses a 19,9 anos	NI	AME 1	até 6 meses	Não possui
Pechmann <i>et al.</i> <sup>(115)</sup>	61	1 e 93 meses	31/30	AME 1	até 6 meses	Não possui

Fonte: Elaborado pelos autores. Legenda: NI = Não Informado

Na coorte de Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> a idade média dos pacientes quando reportados os primeiros sintomas da doença foi de 4 (1,5 – 6) meses de vida, enquanto a idade média no momento da primeira injeção de nusinersena foi de 21,3 (8,3 – 113,1) meses. Foi adotado como comparador o diferente número de cópias do gene SMN2 (2 cópias ou 3 cópias), a investigação buscou avaliar o sucesso terapêutico do nusinersena e sua relação com o número de cópias desse gene.

Farrar *et al.*<sup>(97)</sup>, Pane *et al.*<sup>(114)</sup> e Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> conduziram estudos de coorte do tipo *open-label*, isto é, sem um braço de comparação ou grupo controle.

Na coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> a população foi analisada em dois subgrupos de acordo com o tempo de diagnóstico da doença. Aqueles que tiveram o diagnóstico de AME confirmado durante a realização do EAP tinham uma idade média de 2,8 (1 – 5) meses quando surgiram os primeiros sintomas da doença e em média 7,5 (2,5 – 11,9) meses quando iniciaram a administração de nusinersena. Já os pacientes que tiveram o diagnóstico da doença confirmado antes do início do estudo tinham idade média de 5,1 (3 – 5,9) meses quando surgiram os primeiros sintomas e em média 102,4 (27,9 – 433,8) meses quando da primeira injeção do medicamento. Foi realizada uma análise de

correlação entre a idade de início e o tempo para o diagnóstico em pacientes com deleções homozigóticas de SMN1.

Pane *et al.*<sup>(114)</sup> conduziram uma investigação preliminar em um total de 104 pacientes, 95 dos quais possuíam mais que sete meses de idade, submetidos à avaliação motora durante tratamento com o nusinersena. Também foi avaliado se havia algum efeito positivo relacionado à idade dos pacientes em resposta ao medicamento e se esta associação seria suficiente para justificar os custos do tratamento. Os subgrupos analisados foram divididos em três: *uma cópia do gene SMN2* (n = 3), *duas cópias do gene SMN2* (n = 65) e *três cópias do gene SMN2* (n = 24). Em 12 pacientes o número de cópias de SMN2 não foram identificadas. Nesse estudo foi utilizada a classificação decimal de Dubowitz<sup>(71)</sup>, que identifica subcategorias para os tipos principais da AME e possibilita correlacionar a expressão gênica da doença e sua sintomática de acordo com cada subdivisão.

Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> conduziram uma coorte também com uma análise subgrupos de acordo com o número de cópias do gene, sendo estes:  $\leq 2$  cópias de SMN2 e  $\leq 3$  cópias de SMN2. Em três pacientes o número de cópias do gene era desconhecido. Foram considerados elegíveis os pacientes com início de sinais e sintomas antes dos seis meses de vida – média de 2,78 (0 – 6) meses – e incapacidade de sentar sem apoio. À época da primeira punção lombar para administração do nusinersena, a idade média dos pacientes era de 21,8 (1 – 93) meses de vida.

Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> conduziram um ECR de fase III controlado por simulação, duplo-cego e multicêntrico em 121 pacientes AME tipo 1 com início dos sintomas até os seis meses de idade e duas cópias de SMN2, além de deleção/mutação no gene SMN1.

Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup> desenvolveram, em 24 centros diferentes, um ECR de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado em 126 pacientes diagnosticadas com AME, que nunca andaram de forma independente, com número de cópias de SMN2 variando de dois a quatro e sintomas de início tardio (após seis meses de idade). Nesse sentido, considerando a classificação da AME, considera-se que os pesquisadores desse ECR incluíram na pesquisa pacientes diagnosticados com AME 2 ou 3, tipos infantis da doença com sintomática tardia.

Para garantir o equilíbrio entre os grupos de tratamento do estudo, os pacientes estratificados de acordo com a idade em: <6 anos *versus* 6 anos e, em seguida foram aleatoriamente randomizadas, em uma proporção 2:1. O nusinersena foi administrado por

punção lombar, via intratecal, nos dias 1, 29 e 85, e uma dose de manutenção foi administrada no dia 274; o procedimento simulado do grupo controle foi realizado nos mesmos dias.

Esses ECRs utilizaram 41 (Finkel *et al.*<sup>(111)</sup>) e 42 (Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup>) pacientes como grupos controle, respectivamente. O procedimento simulado a que os grupos controles foram submetidos consistiu em uma pequena picada de agulha na pele sobre a coluna, na região lombar, posteriormente coberta com uma bandagem para simular a aparência de uma injeção de punção lombar, procedimento adotado para a administração do nusinersena.

### 6.3 Desfechos dos artigos

Foram coletados os dados referentes às funções motoras adquiridas pelos pacientes, os desfechos do tratamento, bem como as conclusões dos estudos em relação à eficácia do nusinersena no tratamento da AME (**Quadro 10**).

**Quadro 10** – Funções motoras adquiridas, desfechos e conclusões dos artigos incluídos na revisão

Autor	Funções motoras adquiridas	Desfechos	Conclusão
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> <sup>(113)</sup>	- aumento de 1,5 pontos na escala HINE-2 (n=30); - 5 pacientes adquiriram habilidade de sentar (>30"); - 4,0 na escala CHOP INTEND; 1,7 pontos na escala MFM	17 hospitalizações (n = 9): 13 por eventos respiratórios e 3 por insuficiência respiratória; outros EA: febre, vômito, gastroenterite e gastrostomia; 8 pacientes iniciaram VNI	o medicamento é eficaz para pacientes com AME1
Farrar <i>et al.</i> <sup>(97)</sup>	- 16 pacientes (100%) tiveram alguma melhora ou estabilização do escore HINE-2 após o dia 60: controle da cabeça, chutar horizontalmente, rolar, sentar, engatinhar - tratamento:	não houve necessidade de suporte ventilatório; 3 pacientes com duas cópias de SMN2 e sintomática precoce necessitaram de nutrição suplementar	resultados insuficientes para atestar eficácia do medicamento
Finkel <i>et al.</i> <sup>(111)</sup>	22% dos bebês atingiram o controle total da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% puderam sentar-se e 1% conseguiu se levantar; - controle: nenhum paciente atingiu esses marcos	16% de óbitos no grupo nusinersena contra 39% no grupo controle; 31% do grupo nusinersena e 48% do grupo controle receberam VNI ao final do estudo	o medicamento é eficaz

*continuação*

conclusão

Autor	Funções motoras adquiridas	Desfechos	Conclusão
Mercuri <i>et al.</i> <sup>(112)</sup>	- tratamento: aumento médio $\geq 3$ pontos HFMSE (57%) - controle: aumento médio $\geq 3$ pontos HFMSE (26%)	EA 5% maiores no grupo tratamento	o medicamento é eficaz
Pane <i>et al.</i> <sup>(114)</sup>	progresso médio de 4 pontos na escala CHOP INTEND e $\geq 2$ pontos na escala HINE-2	1 óbito nos primeiros seis meses de tratamento	resultados sugerem melhora funcional em pacientes AME 1
Pechmann <i>et al.</i> <sup>(115)</sup>	aumento de até 4 pontos na escala CHOP INTEND; escore médio do HINE-2 aumentou 1,4 $\pm$ 2,1 pontos; 4 pacientes (6,6%) adquiriram controle total da cabeça; 2 (3,3%) conseguiram sentar; nenhum ficou de pé ou andou sozinho	1 óbito; 9,8% aderiram a VNI por 16 h/dia; 31,1% não necessitaram de suporte ventilatório; 54,7% adquiriram EA graves	resultados sugerem melhora funcional segundo escala CHOP INTEND

Fonte: Elaborado pelos autores. Legenda: VNI = ventilação não invasiva; EA = efeitos adversos;

Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> avaliaram os marcos motores em resposta ao tratamento com o nusinersena de acordo com a escala HINE-2 (*Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2*), o teste CHOP INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*), e as escalas de Medida de Função Motora ajustadas à idade dos pacientes: MFM 20, para pacientes de 2 a 5 anos de idade, e MFM 32, pacientes acima de 5 anos de idade, (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders and the Motor Function Measure 20 and 32*). O quadro respiratório do paciente também foi classificado como: sem suporte, suporte para <16 h/dia ou suporte permanente.

O aumento médio do escore no HINE-2 foi de 1,5 pontos no sexto mês (n = 30), independentemente do número de cópias de SMN2. Cinco pacientes (16,6%, n = 30) adquiriram uma posição sentada estável, sem suporte, por mais de 30 segundos. O progresso médio na escala CHOP INTEND (n= 17) foi de quatro pontos no sexto mês de tratamento, enquanto, na escala MFM 20 houve um aumento de quase 1,7 pontos. Considerando que havia apenas um paciente maior de cinco anos no mês seis, não houve aumento estatisticamente significativo na escala MFM 32.

Quanto aos desfechos secundários: nove pacientes registraram 17 hospitalizações, 13 relacionados a eventos respiratórios e três à insuficiência respiratória, dentre outros eventos, como: febre, vômito, gastroenterite e inserção de gastrostomia. Também foi

identificado, no sexto mês, que houve um aumento significativo do uso de suporte ventilatório, que passou de 17 indivíduos com necessidade de ventilação no primeiro mês, para 23 neste último, sendo três deles do tipo ventilação invasiva. 57% dos pacientes que aderiram à ventilação possuíam duas cópias do gene SMN2, enquanto os demais, três cópias. Não foi reportada mudança significativa no suporte nutricional dos pacientes. Os autores concluíram, de acordo com os desfechos identificados e, principalmente, as funções motoras adquiridas, que o medicamento é eficaz para tratamento de pacientes com AME Tipo I.

Na coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> os desfechos avaliados foram a sobrevida livre de eventos, como a adesão à ventilação mecânica permanente (>16 h/dia) ou morte, e o progresso do escore na escala HINE-2. Oito pacientes foram diagnosticados antes do início do EAP e os oito restantes foram diagnosticados durante o programa. O tempo médio de duração da doença até o diagnóstico foi de cinco meses e 50% dos pacientes incluídos apresentavam três cópias de SMN2. Nenhum paciente necessitava de suporte ventilatório, um usava sonda nasogástrica e cinco eram gastrostomizados ao início do estudo.

Após o dia 60 do estudo, constatou-se que todos os pacientes tiveram melhora ou estabilização do escore HINE-2. Dentre os pacientes diagnosticados durante o EAP, três pacientes com duas cópias de SMN2 (n = 4) e início dos sintomas antes de três meses de idade necessitaram de nutrição enteral suplementar via sonda nasogástrica ou gastrostomia, enquanto os quatro pacientes com três cópias de SMN2, com início sintomático após três meses de idade, permaneceram se alimentando por via oral.

Diante dos desfechos identificados Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> concluíram que os resultados apresentados são insuficientes para atestar a eficácia do medicamento, uma decisão considerada sensata, visto que os pacientes avaliados nessa coorte possuíam idades bastante heterogêneas e tempo de acompanhamento de tratamento diferentes, consideradas limitações para extrapolação dos desfechos identificados.

No estudo de Pane *et al.*<sup>(114)</sup> foram avaliadas as funções motoras adquiridas durante o tratamento com o nusinersena por meio das escalas CHOP INTEND e HINE nos meses de acompanhamento seis e nove. No início do estudo, os escores do CHOP INTEND variaram entre 0 e 52 (média: 15,08; desvio padrão (DP): 13,53), após seis meses variaram entre 0 e 56 (média: 19,59, DP: 16,37). Apenas dois pacientes tiveram alterações negativas (-3 e -7 pontos), 44 mantiveram-se estáveis ou apresentaram melhora de um ponto, e o restante melhorou dois ou mais pontos.

Dos nove pacientes com menos de sete meses, sete tiveram uma melhora de mais de quatro pontos. Nos 95 com mais de sete meses, 45 (47,36%) tiveram melhora de mais de dois pontos e 37 (38,94%) mais de quatro pontos. Setenta e um pacientes tinham mais de dois anos: 26/71 tiveram uma melhora de mais de dois pontos (36,6%) e em 20 (28,16%) houve um progresso de mais de quatro pontos na escala CHOP INTEND. Vinte pacientes tinham mais de 10 anos: sete tiveram melhora de mais de dois pontos (35%) e seis (30%) mais de quatro pontos.

Na escala HINE o escore médio variou de 0 a 7 (média: 0,82; DP: 1,58) no início do estudo, após 6 meses a variação foi entre 0 e 12 (média: 2,08; DP: 3,07) ( $p < 0,001$ ). Sete pacientes (6,7%) melhoraram dois pontos e 21 (20,19%) mais de dois pontos.

Visto os resultados alcançados no estudo, os autores concluíram que uma melhora funcional de pacientes diagnosticados AME Tipo I é possível diante do tratamento com o nusinersena.

Na coorte de Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> a administração do nusinersena foi realizada nos dias 1, 15, 30, 60 e 180. Antes da aprovação do medicamento na Alemanha, foram consideradas as doses: 9,6 mg (0-90 dias); 10,3 mg (91-182 dias); 10,8 mg (183-365 dias); 11,3 mg (366-730 dias) e 12 mg (>731 dias). Após o registro, a dose administrada foi de 12 mg para todos os pacientes, independentemente da idade, seguindo a recomendação da bula.

Como desfecho primário do estudo definiu-se: o progresso no escore de acordo com a escala CHOP INTEND da linha de base aos dias 60 e 180 do tratamento. A média geral de performance no sexto mês de tratamento foi de  $31,2 \pm 16,2$  com uma melhora de 1 a 4 pontos. Sendo, 17 pacientes (27,9%) apresentando uma média de  $9,0 \pm 8,0$  pontos, oito pacientes (13,1%) apresentando melhora de 5 a 9 pontos, 16 (26,2%) de 10 a 14 pontos e 11 pacientes (18,0%) uma melhora  $\geq 15$  pontos nessa escala.

O número de cópias do gene SMN2 pareceu interferir na pontuação da escala CHOP INTEND. Entre os pacientes que tinham 2 cópias ou mais de SMN2 pontuaram  $19,5 \pm 12,8$ , enquanto pacientes com 3 cópias ou mais SMN2 apresentaram uma média de  $27,7 \pm 15,1$  na escala CHOP INTEND da linha de base ao mês seis de tratamento. Entretanto, não foi verificada diferença significativa entres esses grupos no final do estudo.

Na análise de subgrupo, com relação à idade ao início do tratamento, foi observado um progresso maior na escala CHOP INTEND em pacientes com idade  $\leq 7$  meses ( $\leq 7$

meses:  $14,4 \pm 9,2$ ; >7 meses de idade:  $7,0 \pm 6,6$ ;  $p < 0,05$ ), sugerindo que a idade no início do tratamento pode ser um determinante na melhora do escore das escalas motoras.

Além disso, os pacientes que necessitavam de suporte ventilatório permanente ou traqueostomia antes do tratamento apresentaram menores escores CHOP INTEND na linha de base ( $9,4 \pm 9,1$ ) e, conseqüentemente, menor melhora ao final do estudo ( $5,6 \pm 7,5$ ).

Quanto aos desfechos secundários, estes foram analisados pelo progresso da resposta motora na escala HINE-2 e alterações na função respiratória/estado nutricional, onde foram consideradas as avaliações clínicas e a impressão dos pais sobre a melhora ou piora das crianças de acordo com a escala de *Likert* (que possui cinco categorias de avaliação: melhora acentuada, melhora leve, sem alterações, leve agravamento e piora acentuada). Os pacientes foram considerados responsivos quando apresentaram melhora em pelo menos uma das sete categorias da seção 2 da escala HINE-2 e quando a soma de todas as categorias tenha apresentado melhora superior à piora.

Em relação aos marcos motores (HINE-2), 21 pacientes (34,4%) mostraram um progresso  $\geq 1$  nas categorias: controle da cabeça, rolar, sentar, engatinhar, ficar de pé ou andar, ou se levantar. Cinco pacientes (24,6%) mostraram uma melhora de 2 a 4 pontos, enquanto quatro (6,6%) mostraram uma melhora  $\geq 5$  pontos. Após seis meses de tratamento o escore médio do HINE-2 chegou a  $2,5 \pm 3,3$ , com melhora média de  $1,4 \pm 2,1$  pontos em relação à linha de base.

Quatro pacientes (6,6%) alcançaram o controle total da cabeça e dois (3,3%) conseguiram sentar-se de forma independente. Entretanto, nenhum dos pacientes conseguiu ficar de pé ou andar de forma independente até o sexto mês de tratamento. Constatou-se que pacientes com 3 cópias ou mais do gene SMN2 atingiram escores mais altos no HINE-2 (média de  $0,5 \pm 1,7$  em  $\leq 2$  SMN2 contra média de  $1,4 \pm 1,9$  em  $\geq 3$  SMN2).

Quanto à função respiratória, 19 pacientes (31,1%) não necessitaram de suporte ventilatório, seis (9,8%) iniciaram ventilação não invasiva (VNI) por <16 horas/dia, três (4,9%) foram traqueostomizados e quatro (6,6%) precisaram de VNI >16 horas/dia ao fim do estudo. Mais tarde uma melhora foi relatada em quatro desses pacientes: três tiveram o tempo do ventilador reduzido para oito horas por dia e em um, de fenótipo mais brando, a VNI foi terminada após o dia 30 de tratamento.

Sobre o estado nutricional, cinco pacientes foram gastrostomizados (8,2%) durante o EAP, enquanto 24 (39,3%) não precisaram de nenhum suporte nutricional após seis meses de tratamento.

A análise da percepção dos pais em relação à melhora ou piora da função motora e das funções respiratórias após seis meses de tratamento constatou que: pais de 28 pacientes (45,9%) relataram melhora acentuada e pais de 29 crianças (47,5%) uma leve melhora na função motora, enquanto três pais (4,9%) não observaram alterações e apenas um dos pais (1,6%) observou piora leve. Uma melhora da função motora foi reportada em apenas 16 pacientes (26,2%). Entre eles, quatro pais (6,6%) indicaram uma melhoria acentuada. Quarenta pais (65,6%) não observaram nenhuma mudança e cinco (8,2%) reportaram uma piora das funções respiratórias. Quando em análise de correlação entre a percepção dos pais em relação à função motora e a mudança na pontuação do CHOP INTEND na linha de base não revelou resultados significativos (coeficiente de correlação 0,313;  $p = 0,015$ ).

No que se refere aos EA, um total de 53 eventos foram reportados durante o estudo. Entre eles, 29 (54,7%) foram classificados como graves (morte, hospitalização ou hospitalização prolongada), sendo as infecções do trato respiratório os eventos mais observados (58,5%). Além disso, insuficiência respiratória aguda (15,1%), outras infecções (7,5%), reações cutâneas (5,7%), crises epiléticas (1,9%), hipoglicemia aguda (1,9%), neutropenia (1,9%) ou edema e queda de cabelo (1,9%) também foram reportados. Como EA relacionado ao procedimento, a síndrome de punção pós-lombar ocorreu em três pacientes (4,9%).

Embora tenham sido identificados EA graves, Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> sugerem que, A melhora adquirida nas funções motoras de acordo com a escala CHO INTEND demonstra uma resposta positiva importante para pacientes submetidos ao tratamento com o nusinersena.

No ECR de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> (ENDEAR) foram considerados como desfechos primários: o progresso do score na escala HINE-2 e a sobrevida livre de evento, definido como tempo de vida sem a necessidade de ventilação mecânica permanente (traqueostomia ou suporte ventilatório por período > 16 h/dia por mais de 21 dias consecutivos) ou morte. A melhora em pelo menos quatro pontos da escala CHOP INTEND, a sobrevida global, a porcentagem de pacientes que não necessitaram de ventilação permanente e a melhora ou a manutenção no potencial de ação muscular composta foram considerados como desfechos secundários alcançados em tratamento.

Duas análises foram realizadas no ENDEAR: uma interina (em junho de 2016) e uma final (em dezembro de 2016). Na análise interina, apenas o desfecho primário de resposta da escala HINE-2 foi analisado, resultando em um número estatisticamente maior de

pacientes do grupo nusinersena apresentando resposta (41% versus 0%,  $p < 0,001$ ). Na análise final, esse progresso se manteve, com um maior número de pacientes do grupo nusinersena apresentando resposta à essa escala do que o grupo controle (51% versus 0%). Entre os pacientes do grupo tratamento, 22% alcançaram o controle da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% podiam sentar sozinhos e 1% conseguia ficar em pé nessa análise final. Por outro lado, no grupo controle, nenhum participante atingiu qualquer um desses marcos motores.

A sobrevida livre de eventos foi significativamente maior no grupo nusinersena que no grupo controle (razão de risco, 0,53; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,32-0,89;  $p = 0,005$ ), sendo que 39% das crianças do grupo nusinersena e 68% do grupo controle receberam ventilação mecânica permanente ou, em alguns casos, óbito. O tempo mediano até esses desfechos foi de 22,6 semanas. Considerando os desfechos primários, o risco de morte ou o uso de ventilação mecânica permanente foi 47% menor no grupo nusinersena do que no grupo controle.

Dentre os desfechos secundários, o progresso médio na escala CHOP INTEND foi significativamente maior no grupo nusinersena que no grupo controle (71% contra 3%,  $p < 0,001$ ). Um aumento de pelo menos um ponto em relação ao valor basal na pontuação do CHOP INTEND foi observado em 73% dos pacientes no grupo nusinersena *versus* 3% no grupo controle; uma diminuição na pontuação foi observada em 7% contra 49%.

Uma porcentagem menor de óbitos foi identificada no grupo nusinersena (16%) em relação ao grupo controle (39%). Um total de 15% dos pacientes do grupo nusinersena e 8% do grupo controle receberam ventilação mecânica permanente no terceiro mês de tratamento, enquanto 31% e 48%, respectivamente, receberam ventilação mecânica permanente ao 13º mês.

Os eventos adversos incluíram todos os eventos indesejáveis ocorridos durante o período de teste (**Tabela 1**). A incidência global de eventos adversos foi semelhante no grupo nusinersena e no grupo controle (96% e 98%, respectivamente).

**Tabela 1 – Eventos adversos descritos no estudo ENDEAR**

	Grupo tratamento (n = 80)	Grupo controle (n = 41)
<b>Eventos</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Qualquer evento adverso	77 (96)	40 (98)
Evento adverso que levou à descontinuação do tratamento	13 (16)	16 (39)

*continuação*

Eventos	conclusão	
	Grupo tratamento (n = 80) n (%)	Grupo controle (n = 41) n (%)
Evento adverso severo	45 (56)	33 (80)
Evento adverso importante	61 (76)	39 (95)
Evento adverso grave com desfecho fatal	13 (16)	16 (39)
Distúrbio respiratório	7 (9)	12 (29)
Desordem cardíaca	2 (2)	3 (7)
Desordem geral	2 (2)	1 (2)
Distúrbio do sistema nervoso	2 (2)	0

Fonte: Reprodução de Finkel *et al.* <sup>(111)</sup>

Não obstante os EA identificados, o ECR de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> concluiu pela eficácia do nusinersena no tratamento da AME.

No ensaio de Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup> (CHERISH) foram reportados como desfechos primários da pesquisa: a melhora da função motora, por meio do progresso médio no escore HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded*), enquanto os desfechos secundários foram determinados pelo progresso de três ou mais pontos na escala HFMSE, pelo progresso de pelo menos um novo marco motor (de um total de seis marcos) na escala de marcos motores da OMS e uma mudança no escore da escala RULM (*Revised Upper Limb Module*) que varia de 0 a 37 pontos, com pontuações mais altas indicando melhora significativa na função motora dos pacientes.

Na análise interina do CHERISH, apenas o desfecho primário foi analisado e houve uma diferença estatisticamente significativa no progresso médio do escore da escala HFMSE para o grupo nusinersena (4,0 *versus* -1,9;  $p < 0,001$ ). Na análise final houve um aumento de 3,9 pontos no grupo tratamento em relação à linha de base e queda de um ponto no grupo controle, porém os autores não analisaram se essa diferença foi estatisticamente significativa, sob a alegação de que uma significância estatística já havia sido alcançada na análise interina. A proporção de crianças que alcançaram a capacidade de ficar de pé sozinhas ou andar com assistência também não diferiu significativamente entre os grupos. No entanto, o progresso no escore da linha de base para o mês 15 na escala de HFMSE revelou melhoras maiores em crianças mais jovens e naqueles que receberam tratamento mais cedo no curso da doença, respectivamente.

A incidência global de eventos adversos foi semelhante entre o grupo tratamento (93%) e o grupo controle (100%), sendo que 17% dos pacientes do grupo tratamento

relataram eventos adversos graves contra 29% no grupo controle. Alguns dos eventos relatados podem estar relacionados ao curso comum da doença (AME) e podem não refletir, necessariamente, efeitos adversos do nusinersena (**Tabela 2**).

**Tabela 2 – Eventos adversos descritos no estudo CHERISH**

Eventos	Grupo tratamento	Grupo controle
	(n = 80) <i>n</i> (%)	(n = 41) <i>n</i> (%)
Qualquer evento adverso	78 (93)	42 (100)
Qualquer evento adverso moderado ou grave	39 (46)	23 (55)
Qualquer evento adverso grave	4 (5)	3 (7)
Qualquer evento adverso grave	14 (17)	12 (29)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do tratamento	0	0
Qualquer evento adverso que leve à retirada do estudo	0	0
Eventos adversos com maior incidência		
Pirexia	36 (43)	15 (36)
Infecção do trato respiratório superior	25 (30)	19 (45)
Dor de cabeça	24 (29)	3 (7)
Vômito	25 (29)	5 (12)
Dor nas costas	21 (25)	0
Tosse	22 (25)	9 (21)
Nasofaringite	20 (24)	15 (36)

Fonte: Reprodução de Mercuri *et al.* <sup>(112)</sup>

Nenhum paciente interrompeu o tratamento ou foi retirada do estudo devido a um evento adverso. Episódios de pirexia (elevação da temperatura corporal), dor de cabeça, vômitos, dor nas costas e epistaxe (sangramento no nariz) foram pelo menos 5% maiores no grupo nusinersena do que no grupo controle. Além disso, complicações relacionadas à punção lombar (dor nas costas, dor de cabeça e vômitos) foram mais expressivas no grupo tratamento que no grupo controle, em até 72 horas pós procedimento de punção. Enfim, concluiu-se que o nusinersena é eficaz no tratamento da AME.

## 7 DISCUSSÃO

A atualidade das publicações analisadas (2017 e 2018) na presente revisão justifica-se no fato de que a AME é a principal causa genética de mortes infantis atualmente e que o nusinersena é a primeira e única tecnologia aprovada para o tratamento da doença.

### 7.1 Análise metodológica

A análise metodológica de acordo com as recomendações CONSORT e STROBE ilustrou uma qualidade geral satisfatória em ambos os tipos de estudos avaliados. Entretanto, essas recomendações fornecem diretrizes sobre como a pesquisa deve ser relatada e não como a pesquisa deve ser avaliada, assim, não é possível refutar a hipótese de possíveis vieses, como o viés de seleção, viés de informação, viés diagnóstico, entre outros.<sup>(123)</sup>

A padronização do relato desses estudos por meio do uso de uma ferramenta validada e melhor adaptada à funcionalidade dos estudos de eficácia permitiria uma interpretação mais adequada das informações disponíveis e uma melhor percepção das limitações dos dados analisados e da validade interna desses estudos. No entanto, as recomendações CONSORT e STROBE serviram ao propósito dessa revisão sistemática por serem constituídas de *checklists* de verificação bem detalhados e, não somente, constituídas de uma ferramenta limitada à classificação da força de evidência.

Evidências empíricas indicam que não relatar as informações incluídas nesses *checklists* pode resultar, principalmente, em estimativas enviesadas do efeito do tratamento,<sup>(109,124,125)</sup> e considerando que essas informações são essenciais para julgar a confiabilidade, a interpretação e relevância dos resultados, é possível afirmar que o uso dessas recomendações na avaliação da qualidade do relato dos artigos selecionados para essa revisão se fez uma ferramenta de mais alta importância, consideradas as limitações comparativas entre ambas, dados os diferentes tipos de estudo.

Yoon *et al.*<sup>(124)</sup> também concordam que o uso substancial e abrangente das recomendações CONSORT e STROBE pode aumentar a qualidade da comunicação da pesquisa científica, enquanto Fung *et al.*<sup>(125)</sup> distinguem, na melhora dos padrões de

conduta e relato dos estudos, uma meta realista e importante a ser alcançada pela comunidade científica.

É importante também considerar que a validação interna de cada estudo é o principal foco da análise da qualidade metodológica em uma revisão sistemática, e justifica-se sob a perspectiva de que sem validade interna, a validade externa ou generalização dos dados desses estudos seria irrelevante ou enganosa, se não impossível.<sup>(126)</sup> Considerando as falhas metodológicas analisadas, foi possível identificar limitações pontuais na validade interna dos estudos analisados que podem influenciar a interpretação dos seus resultados, ou ainda, conduzir a achados tendenciosos, que colocam ameaçam a credibilidade das evidências apresentadas.

Como exemplo, no âmbito da pesquisa clínica, o chamado *interesse secundário* da indústria farmacêutica ao financiar os estudos avaliados, foi identificado como viés para a validade interna por ser bastante persuasivo e ser constituído de motivações suficientes para gerar evidências clínicas de eficácia, efetividade e tolerabilidade de uma nova tecnologia.<sup>(127,128)</sup> Essa conjectura corrobora com um caso em que estudos com fármacos antineoplásicos apresentam resultados mais desfavoráveis quando realizados por centros de pesquisas sem fins lucrativos (39%) do que quando realizados sob o patrocínio da indústria farmacêutica (5%). A indústria contrata pesquisadores para elaborar e interpretar os estudos com medicamentos, por intermédio de organizações orientadas de pesquisas como o *contract-research organizations* (CRO) e *site-management organizations* (SMOs), que enviam relatórios para a empresa patrocinadora que executa a análise de dados.<sup>(129)</sup>

De acordo com Scott <sup>(130)</sup>, a indústria tem amplas possibilidades de influenciar, direta ou indiretamente, a maneira como os estudos são concebidos, analisados e publicados.

Jasny *et al.*<sup>(131)</sup> apontaram que entre os principais aspectos que enfraquecem as colaborações entre indústria e academia vem o desincentivo para o compartilhamento de informações. Para a indústria, a publicação do conhecimento não é uma prioridade, os objetivos são focados na oferta de um produto (seja de bens ou serviços) que superará os concorrentes e proporcionará recompensas monetárias aos investidores. Além disso, a necessidade de proteger a propriedade intelectual também surge como um dos motivos que envolve essa problemática.

Enfim, a preocupação em torno desses conflitos de interesse econômico na pesquisa clínica, principalmente nos ECRs de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> e Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup>, diz respeito primariamente aos beneficiários da tecnologia em saúde, os pacientes e seus familiares,

em vista do risco inerente de serem afetados pelas consequências da ilegitimidade dessa droga.<sup>(128)</sup>

## 7.2 Análise da população

No estudo de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> os critérios de inclusão e exclusão limitaram a população a uma seleção de indivíduos com fenótipos menos graves da AME Tipo I. Esse fator é confirmado por muitos estudos, que indicam que um número de cópias de SMN2 pode estar diretamente relacionado com a expressão de formas mais leves da doença.<sup>(59,132,133)</sup>

Além disso, esse mesmo estudo acompanhou os pacientes por 13 meses, de modo que, ao término do tratamento, a idade dos pacientes variou de 18 a 24 meses, coincidindo com a expectativa máxima de vida para esse fenótipo da doença (até 2 anos de idade),<sup>(72)</sup> o que questiona a eficácia do nusinersena na redução da progressão da AME em pacientes maiores de dois anos de idade.

Em um outro extremo, sabe-se que os tipos tardios da AME podem acometer o paciente até a fase adulta. Entretanto, a maior parte da população (84%) avaliada no estudo de Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup>, que investigava a eficácia do nusinersena em pacientes com AME de tipo tardio, possuía menos de seis anos de idade. Somada à essa limitação, na análise de subgrupos a estratificação ainda foi realizada por idade, em que, de um lado são pacientes <6 anos contra pacientes de 6 anos ou mais, o que limitou a extrapolação dos dados à uma população mais velha.

No estudo de Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> a análise de subgrupos de acordo com o número de cópias do gene SMN2 possibilitou identificar a resposta motora em diferentes fenótipos da AME Tipo I, porém, o tempo de seguimento de apenas seis meses foi um fator limitante da pesquisa. Tendo a primeira administração do nusinersena ocorrido quando a idade média dos pacientes era de 21,8 (1 – 93) meses de vida, os desfechos identificados após seis meses de seguimento tendem a ser reprodutíveis apenas em populações mais velhas de pacientes diagnosticados, o que não corresponde à expectativa de vida da AME Tipo I – < 2 anos ou 24 meses.<sup>(72)</sup>

A coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> apresentou uma amostra pequena e heterogênea, com um tempo médio de tratamento de 5,1 meses e acompanhamento de seis meses. Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup>, cuja população não ultrapassou uma média de 53 meses de idade; e

Pane *et al.*<sup>(114)</sup>, em que a proporção de pacientes menores de sete meses é bem menor que as mais velhas, também indicaram um período de acompanhamento de no máximo seis meses. A literatura indica que este curto período de acompanhamento pode ser um fator limitante para a extrapolação dos desfechos identificados em um estudo, principalmente a longo prazo.<sup>(134)</sup>

No geral, houve uma deficiência importante na representatividade da população entre os estudos analisados. E sendo este um dos múltiplos fatores que integram a conceitualização de uma análise de eficácia, essencial na adoção de uma nova tecnologia, protocolo ou programa em saúde, a inconsistência ou irreprodutibilidade dos desfechos dessas análises fragilizam a força de sua evidência.<sup>(135)</sup>

### 7.3 Análise dos desfechos

Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> identificaram uma importante melhora das funções motoras em todas as escalas de avaliação, independente do efeito significativo da idade, o tamanho da amostra e a heterogeneidade da população. O aumento médio do escore HINE-2 no sexto mês (n = 30), e a habilidade sozinho de sentar adquirida por 16,6% dos pacientes também se reproduz na coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> ainda no dia 60, independentemente do número de cópias de SMN2 expressadas pelos pacientes.

Apesar disso, essas melhoras põem em dúvida que a quantidade de cópias do gene SMN2 esteja diretamente relacionada à gravidade da doença como fator de proteção, pois na coorte de Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> três pacientes com duas cópias de SMN2 (n = 4) necessitaram de nutrição enteral suplementar via sonda nasogástrica ou gastrostomia, enquanto os quatro pacientes com três cópias de SMN2 permaneceram se alimentando por via oral. Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> também reportaram um aumento significativo da adesão ao suporte ventilatório, que passou de 17 indivíduos no primeiro mês, para 23 no último, sendo que 57% desses pacientes possuíam duas cópias do gene SMN2.

Em 2002, Harada *et al.*<sup>(136)</sup> realizaram um ensaio quantitativo por meio de reação em cadeia da polimerase (PCR) baseado em fluorescência do número de cópias de SMN2 em 27 pacientes diagnosticados com AME (11 tipo I e 16 tipo II e III). Nesse ensaio eles chegaram à conclusão de que embora haja um consenso de que um maior número de cópias de SMN2 resulte na expressão de fenótipos menos graves da doença, alguns elementos concomitantes devem ser considerados para determinar tal fator.

Prova disso é que os 11 pacientes com AME Tipo I, forma mais severa da doença, carregavam 3 cópias de SMN2. Nesse caso pôde-se identificar por PCR transcriptase reversa, que um desses pacientes possuía um rastro de espécies de mRNA (mensageiro) de comprimento total de SMN2 sem o éxon 7, o que em outras palavras confirmou que os alelos de SMN2 não são funcionalmente equivalentes entre os pacientes com AME. Gennarelli *et al.*<sup>(137)</sup> já haviam comprovado que enquanto SMN1 produz quase 100% do mRNA com comprimento total, SMN2 produz principalmente transcritos sem o éxon 7.

Há na literatura diversas opiniões a respeito do papel de SMN2 na AME. Wirth *et al.*<sup>(60)</sup> acrescentaram um novo aspecto a essa discussão com um estudo de análise genotípica e fenotípica de 111 pacientes AME Tipo II, III e IV. Os dados resultantes dessa pesquisa confirmaram com significância estatística que o papel modificador de SMN2 na doença pode resultar em um início mais tardio e a um melhor prognóstico. Nessa população 62% dos pacientes do tipo IIIa carregavam duas ou três cópias de SMN2, 65% dos pacientes do tipo IIIb carregam quatro ou cinco cópias de SMN2, enquanto 75% dos pacientes com tipo IV carregam quatro cópias de SMN2.

Além disso, Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> destacaram que a média de idade dos pacientes ao receber o nusinersena e diagnosticados antes do EAP era significativamente maior (11,6 anos ou 139,4 meses) do que a dos pacientes diagnosticados durante o EAP (5,7 meses). Fator que pode sugerir que o medicamento não apresenta resultados satisfatórios em pacientes mais velhos.

No EAP de Pane *et al.*<sup>(114)</sup> a proporção de pacientes com AME Tipo I menores de sete meses foi bem menor que a de pacientes mais velhos. Foi constatado um progresso significativo das funções motoras na escala CHOP INTEND assim como na HINE-2 e apenas um paciente foi a óbito, pois seus pais recusaram suporte ventilatório ou nutricional. Seriam necessárias mais investigações para confirmar, mas as suspeitas relacionadas à piora respiratória podem não estar relacionadas exclusivamente à administração do medicamento, senão ao curso natural da doença. O tempo de acompanhamento (seis meses) dessa população também é muito limitado para se fazer inferências sobre os resultados apresentados.

Uma boa resposta ao tratamento com nusinersena também foi observada na coorte de Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> tanto na escala CHOP INTEND quanto na HINE-2, pelo menos até os sete meses de idade desses pacientes, o que limita a extrapolação desses resultados. Além disso, todos os desfechos definidos para o estudo foram de menor relevância à

análise de eficácia do medicamento, considerando os EA graves identificados. O desfecho *sobrevida livre de evento* diminuiu expressivamente, visto a adesão desses pacientes a suportes de ventilação mecânica e de alimentação. A reversibilidade desses eventos após a cessação do tratamento ainda é desconhecida.<sup>(85)</sup>

De acordo com a análise interina de Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> não foram identificadas preocupações de segurança na administração do nusinersena, entretanto também foram significativas as ocorrências de EA após a última dose do medicamento. Uma limitação que deve ser destacada foi a posologia utilizada nesse estudo, que difere daquela prevista em bula. Os autores relataram que as doses do nusinersena foram administradas nos dias 1, 29 e 85, com uma dose de manutenção administrada no dia 274. No entanto, a bula orienta que as três primeiras doses devem ser administradas em intervalos de 14 dias, ou seja, nos dias 0, 14 e 28, com uma quarta dose 35 dias após a terceira dose, ou seja, no dia 63. A partir daí as doses de manutenção devem ser administradas uma vez a cada quatro meses.<sup>(138)</sup>

Uma preocupação quanto à integridade dos dados coletados nesse estudo, se refere ao modo como foram realizadas as coletas desses eventos, por meio de ligações telefônicas, relatos diários dos pais e registros hospitalares. Conduta com grande potencial de enviesar as análises e os resultados, mas que não é uma prática isolada desse estudo.<sup>(60)</sup>

Nesse cenário, a análise mostrou uma avaliação de risco-benefício em favor do nusinersena, porém, esse mesmo resultado levou ao término antecipado do estudo. Em sequência, os pacientes que completaram o estudo foram convidados a se inscrever no estudo de extensão aberta SHINE (NCT02594124).

Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup> não analisaram estatisticamente os desfechos primários do estudo sob a alegação de que a significância estatística já tinha sido alcançada na análise interina. No entanto, como na análise final houve diminuição da melhora no grupo intervenção e diminuição da piora no grupo controle, pode-se confirmar que não é prudente fazer inferências sobre essa diferença sem a análise estatística. Nessa perspectiva, Cook e Campbell<sup>(139)</sup> argumentam que quando o interesse de um pesquisador é principalmente teórico, a inferência da validade externa é de pouca importância, podendo ser sacrificada em favor de abordar ameaças à validade interna e dos construtos da pesquisa.

Em todo o contexto, os EA graves mais comuns identificados entre os estudos analisados foram o desconforto, insuficiência respiratória ou infecções respiratórias,

eventos comuns em pacientes com AME e provavelmente relacionados à doença, e não ao tratamento medicamentoso.<sup>(140)</sup>

#### 7.4 Conclusão dos estudos

Apesar da piora respiratória observada, que sugere uma ação mais lenta do nusinersena sobre sintomas respiratórios,<sup>(113)</sup> a maioria dos estudos concorda que a administração do medicamento para o tratamento da AME é uma medida eficaz, que resulta em melhora motora e conseqüentemente maiores chances de sobrevivida.

Aragon-Gawinska *et al.*<sup>(113)</sup> concluíram que o nusinersena é eficaz no tratamento de pacientes AME Tipo I, porém admitem que algumas melhorias relatadas pelos pais durante o tratamento não foram capturados pelas medidas pré-definidas na coleta de dados, como aumento da resistência física e aumento da voz. Ademais, assumem que o período de seguimento do estudo foi limitado, a heterogeneidade da população e a existência de outros modificadores de doenças (como número de cópias de SMN2) ainda não identificados podem ter limitado a interpretação dos desfechos a longo prazo.

Farrar *et al.*<sup>(97)</sup> coletaram resultados insuficientes para atestar eficácia do medicamento no tratamento da AME Tipo I e deduziram que os benefícios terapêuticos completos do nusinersena não serão alcançados por algum tempo, o que se deve a sua ação de acordo com a idade, as funções cognitivas, as necessidades de ventilação permanente, dentre outros preditores de resposta próprios de cada paciente.

Finkel *et al.*<sup>(111)</sup> concluíram que o nusinersena é eficaz para o Tipo I da doença, mas que possivelmente as predefinições da análise podem ter mascarado o efeito do tratamento sobre o uso da ventilação mecânica permanente.

Mercuri *et al.*<sup>(112)</sup> concordaram com a eficácia e segurança do medicamento no tratamento de pacientes com AME dos tipos tardios, mesmo tendo identificado efeitos adversos severos em ambos os grupos de pacientes (17% no grupo tratamento contra 29% no grupo controle). Os autores argumentam que alguns dos eventos relatados podem estar plausivelmente ligados à AME e não necessariamente refletir efeitos adversos da droga.

Pane *et al.*<sup>(114)</sup> sugerem, de acordo com os seus resultados, que uma melhora terapêutica é possível em pacientes AME Tipo I mesmo após os primeiros sete meses de tratamento, e ainda que a consistência da resposta ao tratamento seja muitas vezes menor

do que as observadas com uma intervenção precoce. Os autores indicam que um acompanhamento mais longo permitirá estabelecer e quantificar melhor a magnitude e a frequência das alterações motoras durante uma exposição mais longa ao tratamento.

Uma janela terapêutica estreita também foi confirmada por um ensaio clínico recente, sugerindo que a intervenção é mais eficaz quando realizada nos primeiros meses de diagnóstico.<sup>(141)</sup>

Pechmann *et al.*<sup>(115)</sup> reafirmam que embora o estudo não forneça evidências comparáveis a um ECR, seus resultados assinalam que, mesmo em estágios avançados da AME Tipo I, o nusinersena pode levar à melhora da função motora, comprovada pelo progresso médio na escala motora CHOP INTEND. Em análises futuras, os autores se propuseram a coletar mais dados para avaliar se o tamanho do efeito aumenta com períodos de tratamento prolongado e até que ponto essas mudanças afetariam a qualidade e sobrevida dos pacientes.

Em suma, as evidências científicas apresentadas pelos estudos analisados demonstraram importante melhora na função motora de pacientes com AME tratados com nusinersena, o que indica a eficácia do medicamento, embora não sejam suficientes para confirmar aumento de sobrevida dos pacientes, considerando as deficiências metodológicas identificadas que prejudicam a validade interna desses resultados tão diretamente.

Quanto aos demais desfechos que foram investigados, como a sobrevida livre de evento e melhora da qualidade de vida, não foi possível identificar evidências suficientes para uma análise detalhada da sua resposta em relação ao tratamento.

Desse modo, melhorar os padrões de conduta e relato dos estudos são atitudes importantes a serem adotadas para preencher as lacunas de validade externa de avaliação da eficácia do nusinersena, o que exige, a longo prazo, mais esforços da comunidade científica.

A impossibilidade de avaliar um número maior de estudos, devido à atualidade do assunto e escassez de evidências, a limitação de cobrir mais combinações de cenários para análise de outros desfechos, a heterogeneidade da população, o delineamento das análises dos estudos e deficiências pontuais na metodologia dos artigos analisados foram consideradas limitações para completude da análise nessa revisão sistemática. Uma futura metanálise, impossibilitada nesse projeto pelo conjunto dessa falta de padronização, poderá combinar melhor as estimativas dos resultados a longo prazo.

## 8 RESULTADOS (forma de artigo)

### Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) effectiveness assessment in spinal muscular atrophy treatment: a systematic review

Effectiveness assessment: a systematic review

Stéfani Sousa Borges<sup>1</sup>, Anália Cirqueira Milhomem<sup>2</sup>, Alexander Itria<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pharmacy Faculty, Federal University of Goiás, Goiás, Brazil

<sup>2</sup> Institute of Tropical Patology and Public Health, Federal University of Goiás, Goiás, Brazil

<sup>3</sup> Management and Technology Science Center, Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil

**FUNDING:** The authors received no specific funding for this work.

#### **Abstract**

##### ***Objectives***

Nusinersen (Spinraza<sup>®</sup>) has been incorporated into the Brazilian Unified Health System as the first pharmacological treatment for spinal muscular atrophy (SMA). This study aimed systematically review randomized controlled trials and cohort studies to find this drug's effectiveness evidences and also to assess its methodological quality.

##### ***Methods***

The selection of the studies were conducted by two reviewers, blinded and independent, in following databases: Cochrane Library, Embase, Lilacs and Medline. An additional search in the international database Clinical Trials. Study inclusion criteria were: (1) fully published human studies, (2) randomized controlled trials or cohort studies, (3) assessment of nusinersen for the treatment of SMA's. A qualitative analysis was performed according to CONSORT and STROBE checklists.

##### ***Results***

Six studies (total n = 427) met the inclusion criteria. Methodological quality ranged from moderate (83.3%) to excellent (16.7%) according to the checklists. The total population included 461 patients. An increase of 1.5 to 2.0 points according to HINE-2 and a progress of at least 4.0 points according

to CHOP INTEND in motor function improvement from baseline to the sixth month of treatment was reported by four studies. Financial support from the pharmaceutical industry was identified as bias in 66.7% studies.

### ***Conclusion***

Evidence suggests a significant improvement in motor function in patients treated with nusinersen, albeit the outcomes are not enough to confirm drug effectiveness and an increase in patient survival, considering important deficiencies found through methodological analysis. Steps should be taken in an effort to improve the way research is conducted and reported.

### **Introduction**

Spinal muscular atrophy (SMA) [1,2] is a neurodegenerative disease considered to be the leading genetic cause of infant deaths [3] and the second most common fatal autosomal-recessive disorder after cystic fibrosis [4,5]. It is characterized by severe and progressive muscle atrophy [3,5].

Incidence ranges from 1:6,000 to 1:10,000 live births, with autosomal recessive inheritance, while the incidence in heterozygous carriers is around 1:50 live births and the risk for affected patients future siblings is 25% [6–8]. There is also evidence that males are often more affected by severe SMA types [9].

SMA epidemiology data are scarce, and there are no worldwide studies [10,11]. However, it is known in Brazil there are about 300 new cases of SMA type I per year, according to the Brazilian Association of Spinal Amyotrophy [12]. In most cases, SMA is caused by a homozygous mutation or deletion of the motor neuron survival gene 1 (SMN1), identified as a SMA determinant [3,5]. In rare cases, the disease is caused by mutation in another gene (~ 4%) [13,14].

In humans, there are two SMN genes located in the long arm (q) of chromosome 5, the telomeric SMN1 and its centromeric homolog, SMN2, with both being responsible for encoding the SMN protein whose function is to maintain motor neurons [5]. SMN2 differs from SMN1 at base pair

position 840, resulting in a cytosine to thymine substitution, which excludes exon 7 from approximately 85–90% of the SMN2 messenger RNA (mRNA) structures, translating an unstable SMN protein. In other words, approximately 10% of the functional SMN protein comes from the SMN2 gene [15]. In healthy individuals, almost 90% of the SMN protein is a SMN1 product, whereas in SMA, this gene is absent or mutated resulting in low levels of the SMN protein only encoded by SMN2 [16].

The SMN protein is widely present in both the cytoplasm and cell nucleus. In the nucleus, this protein attaches to certain structures involved in removing pre-mRNA non-coding sequences (introns) [17–19]. Immunohistochemical studies suggests SMN plays a role in RNA transport along axons, acting as a specificity factor preventing the binding of potentially deleterious non-specific RNA [17,20]. This protein is also found postsynaptically at the neuromuscular junction and within the striated muscle Z-bands, indicating that pathogenesis does not exclusively involve the motor neuron cell body and may also affect the muscle fiber itself [21]. Despite advances in SMN biochemistry knowledge, it remains unclear how its reduction causes motor neuron degeneration, raising the question of whether this protein has an additional function restricted to these specialized cells [17].

Healthy individuals have two SMN1 copies and one SMN2 copy in each cell, albeit the number of copies can vary [22,23]. A few authors suggest that SMA clinical severity is inversely proportional to the number of SMN2 copies; in short, the more SMN protein the less severe the SMA phenotype [5,23,24].

In general, symptomatic SMA includes muscle weakness due to atrophy that tends to be more severe in proximal muscles, including shoulders, hips, thighs, and the upper back than in distal muscles like arms and legs [25]. Other common clinical manifestations include hypotonia, paresis, absence of reflexes, and myofasciculations [22,26].

SMA is classified into four phenotypes according to age at onset of symptoms and maximum motor function achieved [27]. SMA type I is featured as severe infant or Werdnig-Hoffman disease

and corresponds to 50% of diagnosed cases. SMA type I requires more intensive care as the patients produce too little SMN, resulting in severe hypotonia and difficulties in achieving basic organic functions, such as sitting, breathing, and swallowing [28]. The life expectancy is less than two years old [6,29,30]. SMA type II is identified as chronic or intermediate severity and is featured by the onset of symptoms between 6 and 18 months old. Patients are able to sit without support, but few are able to stand and none are able to walk independently [7,29,31]. SMA type III or Kubelberg-Welander Disease is a mild severity type. It is hereditary and affects children after 18 months old. The majority develop scoliosis, but they are typically able to achieve most motor activities in their youth, such as walking independently [6,7,32]. SMA type IV is the adult form of the disease and is featured by muscle weakness around the second or third life decade [6,7,29].

Several pharmacological approaches have been explored as potential methods for increasing SMN production by the SMN2 in place of deleted or mutated SMN1 [3]. However, only in December 2016 did the first drug for SMA treatment emerge, nusinersen, commercially known as Spinraza<sup>®</sup> [3,33–35]. Until then, SMA treatment had only involved supportive therapy, which prevented patients from having postural harm and disease progress, extending life [6].

Nusinersen, developed by Ionis Pharmaceuticals and Biogen, is a synthetic exon-specific antisense oligonucleotide (ASO) complementary to SMN2 exon 7 regions. This drug binds to the SMN2 pre-mRNA and changes its splicing through displacing heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRP); as a result, exon 7 is included instead of repressed, increasing the SMN protein expression [28,36]. The drug dose is available at a concentration of 2.4 mg/mL, and it is administered via intrathecal injection, bringing it directly to the cerebrospinal fluid around the spinal cord where motor neuron degeneration occurs [37]. The treatment begins with three doses, at 14-day intervals, followed by one dose 30 days later and thereafter one more dose every four months [38].

In Brazil, the nusinersen was incorporated into Health Unified System (Sistema Único de Saúde [SUS]) in April 2019, in the light of new evidence submitted by Biogen [39] after a frustrated incorporation process in August 2018. The evidence considered foreign quality control data,

analytical validations, drug excipient information, stability, safety, and effectiveness studies, as well as a pharmaceutical technology dossier [40].

According to World Health Organization (WHO), which established that ‘drug stability is the property of a product to preserve, within established limits and under specific environmental conditions, the same physical, chemical and pharmacological characteristics during useful life’, the Brazilian drug analysis process failed in considering foreign stability studies as suitable evidence for Brazil, due to climate, demographic, and socioeconomic differences [41].

In 2018, 90 patients were treated from lawsuits requesting treatment with nusinersen, which cost the Brazilian Ministry of Health R\$ 115.9 million reais (US\$ 28.9 million dollars), each patient representing, on average, R\$ 1.3 million reais (US\$ 324 thousand dollars). By April 2019, the Ministry had already treated 106 patients through court processes [42].

In June 2019, a risk-sharing buying model was implemented to minimize these expenses [43,44]. In this model, the government pays for the patient's treatment, but in cases of therapeutic failure, the industry reimburses costs. Forty-two other countries adopted this model, such as France, Italy, Portugal and England [45,46].

After nusinersen incorporation, an annual purchase by the Ministry of Health could be negotiated with the industry. In June 2019, the amount per drug dose of the drug was R\$ 276,669.30 reais (around US\$ 69,066.34 dollars) [47]. This price raised ethical questions mainly because it is a drug still under study. Meanwhile, patients who do not fit the requirements for treatment adherence question the privation to their rights to health and life.

On this subject, this review aims to assess nusinersen effectiveness in SMA-patient treatment through an evidence analysis of randomized controlled trials and cohort studies. Moreover, considering the importance of the evidence analysis for a decision-making process, this review also aims to assess the methodological quality and identify biases in eligible articles. At the end, it is expected it will be possible to pinpoint whether the decisions taken by the Ministry of Health regarding nusinersen have been fairly conducted.

## Methods

### *Protocol and registration*

This review methodological protocol was registered under number CRD42018105252 in PROSPERO International Prospective Register for Systematic Reviews platform. Final results are reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) guidelines [48].

### *Study design*

A systematic review of randomized clinical trials and cohort studies was carried out by two researchers from the Faculty of Pharmacy (FF) of the Federal University of Goiás (UFG). The guiding question of this research was: Is nusinersen effective in SMA treatment?

### *Search strategy and article selection*

A search of the studies was conducted by two reviewers (S.S.B. and A.C.M), independently, in the following databases: Cochrane Library, Embase, Lilacs, and Medline. In addition, a search was carried out in the Clinical Trials international database records to capture all possible publications. No languages or time restrictions were applied as filters. The descriptors and the search strategy are shown in **Table 1**.

**Table 1.** Research strategy for the systematic review.

Database	Search strategies	Timeline
Clinical Trials	Condition or disease: “Muscular Atrophy, Spinal” Intervention: “nusinersen” OR “spinraza” OR “ISIS 396443”	23/01/2019
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Atrophy] explode all trees #2 nusinersen #3 spinraza #4 #2 OR #3 #5 #1 AND #4	20/12/2018

Embase	('spinal muscular atrophy'/exp AND 'nusinersen'/exp) OR ((atroph* OR amyotroph*) AND spinal AND muscular OR 'kugelberg welander disease' OR 'amyotrophic lateral sclerosis' OR 'primary lateral sclerosis' OR 'progressive muscular atrophy' OR spinalmuscularatrophy) AND ('nusinersen'/exp OR 'nusinersen' OR 'aso-10-27' OR 'isis-smn(rx)' OR 'isis-smnrx' OR 'isis 396443'/exp OR 'isis 396443' OR 'spinraza'/exp OR spinraza)	19/12/2018
Lilacs	(tw:("Muscular Atrophy, Spinal" OR "Muscular Atrophy, Spinal, Infantile" OR "Spinal Amyotrophy" OR "Hereditary Motor Neuronopathy" OR "Scapuloperoneal Form Of Spinal Muscular Atrophy" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy" Or "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy" OR "Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal" OR "Progressive Muscular Atrophy" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atrophy" OR "Bulbosplinal Neuronopathy" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy" OR "Muscular Atrophy, Adult Spinal")) AND (tw:("nusinersen" or "spinraza"))	23/01/2019
Pubmed	(((("Muscular Atrophy, Spinal"[Mesh]) OR (Muscular Atrophy, Spinal[Text Word]) OR (Atrophy, Spinal Muscular[Text Word] OR Spinal Amyotrophy[Text Word] OR Amyotrophies, Spinal[Text Word] OR Amyotrophy, Spinal[Text Word] OR Spinal Amyotrophies[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Distal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Distal[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathy[Text Word] OR Hereditary Motor Neuronopathies[Text Word] OR Motor Neuronopathies, Hereditary[Text Word] OR Motor Neuronopathy, Hereditary[Text Word] OR Neuronopathies, Hereditary Motor[Text Word] OR Neuronopathy, Hereditary Motor[Text Word] OR Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal Form[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Scapuloperoneal[Text Word] OR Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type[Text Word] OR Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Spinal Muscular Atrophy, Oculopharyngeal[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophies, Progressive Muscular[Text Word] OR Atrophy, Progressive Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophies, Progressive[Text Word] OR Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Muscular Atrophies[Text Word] OR Progressive Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Proximal Myelopathic Muscular Atrophy, Progressive[Text Word] OR Bulbosplinal Neuronopathy[Text Word] OR Bulbosplinal Neuronopathies[Text Word] OR Neuronopathies, Bulbosplinal[Text Word] OR Neuronopathy, Bulbosplinal[Text Word] OR Myelopathic Muscular Atrophy[Text Word] OR Atrophy, Myelopathic Muscular[Text Word] OR Muscular Atrophy, Myelopathic[Text Word] OR Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Adult Onset Spinal Muscular Atrophy[Text Word] OR Muscular Atrophy, Adult Spinal[Text Word] OR Adult Spinal Muscular Atrophy[Text Word])) AND (("nusinersen" [Supplementary Concept]) OR (nusinersen[Text Word]) OR (ASO-10-27[Text Word] OR ISIS-SMN(Rx)[Text Word] OR ISIS-SMNRx[Text Word] OR ISIS 396443[Text Word] OR SPINRAZA[Text Word])))	31/01/2019

Two reviewers carried a study screening by applying the following inclusion criteria: (1) fully published article on a human study; (2) randomized controlled trial (RCT) or cohort study (prospective); (3) the study objective(s) was to assess nusinersen effectiveness in SMA treatment.

Disagreements in screening results were solved in consensus, and there was no need for third reviewer (A.I.) arbitration.

A free reference manager software, Mendeley, was used for sorting articles, duplicate accounting, referral organization, and search time optimization.

### ***Data extraction***

Two reviewers assessed the compliance of the full texts and applied a data extraction form divided into 3 sections:

- Section A - General information: authors, publication year, location, time horizon, study design, registration number, funding;
- Section B - Population profile: population size, age, sex, SMA type, onset of symptoms;
- Section C - Article outcome: control, outcomes and adverse events (AE), study conclusions.

The data was arranged into tables through Microsoft Excel to allow a comparative analysis that supports the identification of variability between selected studies.

### ***Quality assessment***

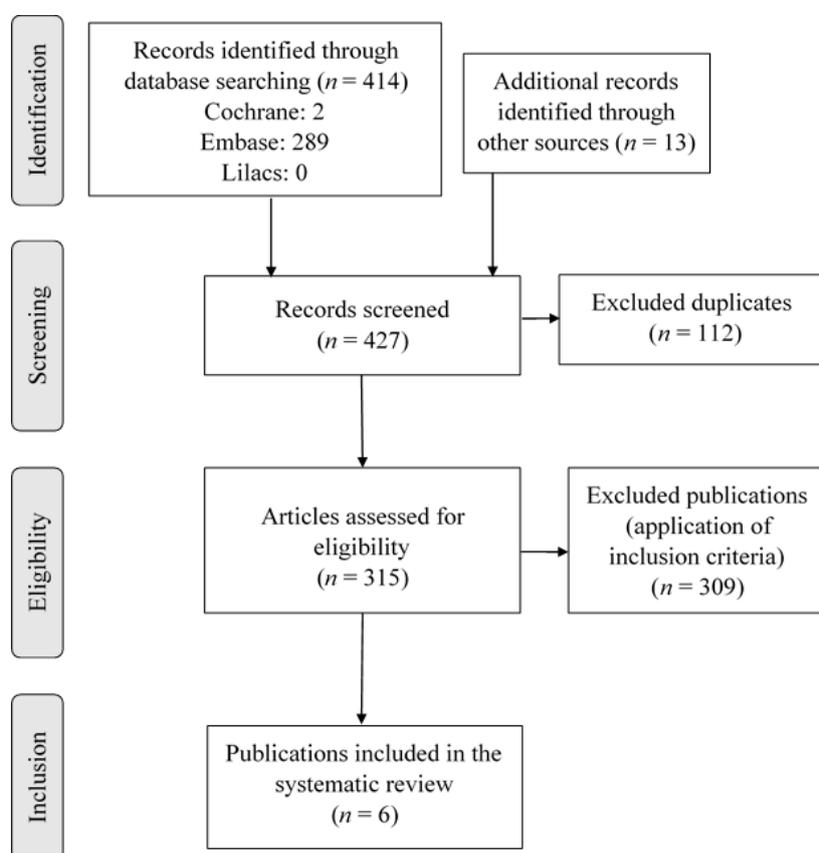
To consider all possible sources of bias, a quality assessment was carried out according to study designs. The Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) consists of a 25-item checklist essential for reporting clinical trials and experimental studies [49] and The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) consists of a 22-item checklist essential in reporting cohort, case-control, or cross-sectional studies [50]. Both checklists help researchers to produce a complete study report, as well as assist in its critical interpretation.

Two reviewers assessed each checklist item according to the study design, established its presence or abstention in “Yes”, “No” or “Not applicable”. At the end, relative values of each of these grades was settled for each study. The goal was to check percentages of “Yes” for each study.

Considering the different number of items and sub-items between checklists, a scoring was adopted in relative frequencies according to three established degrees of classification: ‘Excellent’ if report  $\geq 80\%$  of the items, ‘Moderate’ if report from 50% to 79% of the items and ‘Weak’ if report  $\leq 49\%$  of the items [51].

## Results

The database search returned 427 references, of which 309 were excluded as they did not match any of the inclusion criteria, and 112 were excluded because they were duplicates, resulting in a total of 6 articles being included in this systematic review, two RCTs and four cohort studies (**Figure 1**).



**Figure 1.** Flowchart of the selection of the studies included in the systematic review.

Methodological analysis showed an overall reporting quality ranging from moderate (83.3%) to excellent (16.7%) (**Table 2**) according to established scoring criteria.

**Table 2.** Quality scoring according to the CONSORT and STROBE checklists.

CONSORT Item n°	Finkel et al. [52]	Mercuri et al. [53]	STROBE Item n°	Aragon- Gawinska et al. [55]	Farrar et al. [57]	Pane et al. [45]	Pechmann et al. [56]		
1a	-	-	1a	+	+	-	+		
1b	+	+	1b	+	+	+	+		
2a	+	+	2	+	+	+	-		
2b	-	+	3	+	+	+	-		
3a	+	+	4	+	+	+	+		
3b	-	-	5	+	+	+	+		
4a	+	+	6a	+	+	+	+		
4b	+	+	6b	NA	NA	NA	NA		
5	+	+	7	+	+	+	+		
6a	+	+	8	+	+	+	+		
6b	-	-	9	-	-	-	-		
7a	-	+	10	-	-	-	-		
7b	+	+	11	+	+	+	+		
8a	+	+	12a	+	+	+	+		
8b	+	+	12b	+	+	+	+		
9	+	+	12c	+	-	-	+		
10	+	-	12d	-	-	-	+		
11a	+	+	12e	-	-	-	-		
11b	+	+	13a	+	+	+	+		
12a	+	+	13b	-	+	+	-		
12b	-	-	13c	-	-	-	-		
13a	+	+	14a	+	+	+	+		
13b	-	+	14b	-	-	-	-		
14a	+	+	14c	+	+	+	+		
14b	+	+	15	+	+	+	+		
15	+	+	16a	-	+	+	+		
16	+	+	16b	+	+	+	+		
17a	+	+	16c	NA	NA	NA	NA		
17b	-	-	17	-	+	-	+		
18	+	-	18	+	+	+	+		
19	+	+	19	+	+	-	+		
20	-	+	20	+	+	+	+		
21	+	+	21	+	-	-	-		
22	+	+	22	+	+	+	+		
23	+	+							
24	+	+							
25	+	+							
Total	n %	28/37 75,68	30/37 81,08	Total	n %	23/32 71,88	24/32 75,00	21/32 65,63	23/32 71,88

Legend: *n* indicates number of items scored from total; NA, not applicable.

The information for some items (1a, 3b, 6b, 12b, and 17b) was found to be insufficient in both RCTs, such as ‘title and abstract’, ‘trial design’, ‘outcomes’, ‘statistical methods’, and ‘outcomes and

estimative’. However, the Finkel et al.[52] study reported 75.7% and Mercuri et al.[53] reported 81.1% of ‘Yes’ to the items present in the CONSORT checklist.

The deficiencies of reporting among the cohort studies were especially observed for items 9, 10, 12e, 13c, and 14b, which are related to reporting the biases, sample size explanation and describing data.

Moreover, Pane et al., 2018 [54], the lowest scoring article (65.6%) according to STROBE, also supplied insufficient information for items 1a, 12c, 17, 19, and 21. In sequence, Aragon-Gawinska et al., 2018 [55] and Pechmann et al., 2018 [56], both reporting a total of 71.9% of ‘Yes’ according to STROBE checklist items, also showed methodological weakness in item 13b, reporting their results.

Among all selected articles, one was published in 2017 and the others in 2018 (**Table 3**). The shortest treatment time horizon identified was 6 months [54–56], while the longest was a total of 16 months [53]. Three (50%) studies had a multinational target population [52,53,55].

**Table 3. Section A - Characteristics of articles included in the review.**

<b>First author/ Year</b>	<b>Time horizon</b>	<b>Location(s)</b>	<b>Study design</b>	<b>Register</b>	<b>Funding</b>
Aragon-Gawinska et al., 2018 [55]	6 months	Multinational	Prospective cohort study	NCT02865109	Association Institute of Myology and AFM-Téléthon
Farrar et al., 2018 [57]	10 months	Australia	Prospective multicenter cohort study	-	Motor Neurone Disease Research Institute of Australia and Biogen
Finkel et al., 2017 [52]	13 months	Multinational	RCT	ENDEAR; NCT02193074	Biogen and Ionis Pharmaceuticals
Mercuri et al., 2018 [53]	16 months	Multinational	RCT	CHERISH; NCT02292537	Biogen and Ionis Pharmaceuticals
Pane et al., 2018 [54]	6 months	Italy	Prospective cohort study	-	Famiglie SMA Italy

Pechmann et al., 2018 [56]	6 months	Germany	Prospective longitudinal cohort study	-	German Association for Neuromuscular Diseases
----------------------------	----------	---------	---------------------------------------	---	---

Legend: RCT indicate randomized clinical trial.

Three (50%) studies are registered in the international Clinical Trials platform and 66.7% [52,53,56,57] reported some financial support from the Pharmaceutical Industry.

Regarding the study design, three (75%) out of four cohort studies conducted a part of an Expanded Access Program (EAP) [54–56], a way for rare disease patients to access drugs still under development. Both selected RCTs were in phase III, which aimed to confirm therapeutic benefits, effectiveness, and safety of a new health technology.

The population analyzed in these articles included a total of 461 individuals, 36.9% men compared to 40.6% women, excluding the Pane et al., 2018 study [54], in which the population represented 22.5% of the total population but it was not classified by sex. The control group identified in the RCTs correspond to 83 individuals (**Table 4**).

**Table 4. Section B** - Information on study population included and comparators used.

First author/ Year	Population	Medium age	Sex ♂/♀	SMA type	Age of onset	Comparator
Aragon-Gawinska et al., 2018 [55]	33	8,3 m.o. to 9,4 y.o.	18/15	SMA 1	up to 6 m.o.	Different number of copy of SMN2
Farrar et al., 2018 [57]	16	2,5 m.o. to 35 y.o.	8/8	SMA 1	up to 6 m.o.	-
Finkel et al., 2017 [52]	121	up to 7 m.o.	54/67	SMA 1	up to 6 m.o.	Control group (41/121)
Mercuri et al., 2018 [53]	126	2 m.o. to 12 y.o.	59/67	SMA 2 and 3	after 6 m.o.	Control group (42/126)
Pane et al., 2018 [54]	104	3 m.o. to 19,9 y.o.	NI	SMA 1	up to 6 m.o.	-
Pechmann et al., 2018 [56]	61	1 m.o. to 7,8 y.o.	31/30	SMA 1	up to 6 m.o.	-

Legend: m.o. indicate months old; y.o., years old.

Most studies reported average ages; 74% were ages 1 month to 12 years old *versus* 26% falling in the age range of 2.5 months to 35 years old. Moreover, 83% of the selected studies used an age of onset up to 6 months old [52,54–57].

Five (83.4%) studies [52,54–57] had SMA type I patients as the study population and one [53] represented SMA type II and III patients.

Three (75%) out of four cohorts conducted an open-label study [54,56,57]. In contrast, one cohort [55] adopted the different copy numbers of the SMN2 gene as the comparator. This study aimed to assess the therapeutic success of nusinersen and its relationship with this gene. In contrast, two cohort studies [54,56] performed a subgroup analysis divided by the number of copies of the gene; so, it was possible to compare the gene expression of the disease and its symptoms according to each subdivision.

The sham procedure the control groups underwent consisted of a small needle stick in skin on the lower back spine region, and the sum of individuals from the RCT control groups represented 17.8% of the total population.

Five (83.3%) studies [52,54–57] assessed the motor milestones regarding to nusinersen treatment according to the Hammersmith Infant Neurologic Examination Part 2 (HINE-2) scale (**Table 5**). An increase of at least 1.5 to 2.0 points from baseline to the sixth month of treatment was observed in three studies [54–56], and an average increase or stabilization was observed in all patients treated in one study [57].

**Table 5. Section C** - Acquired motor functions, outcomes and conclusions in articles included in the systematic review.

First author/ Year	Acquired motor functions	Outcomes	Conclusion
Aragon-Gawinska et al., 2018 [55]	1.5 points average increase on HINE-2 scale (n=30); 4.0 points average increase on CHOP INTEND scale; 1.7 points average increase on MFM scale	AEs: respiratory distress, fever, vomiting, cough, gastrostomy, 8 patients started permanent NIV	Drug is effective in SMA type I patients

Farrar et al., 2018 [57]	All patients had some improvement or stabilization on HINE-2 scale after day 60	3 patients with two copies of SMN2 and early symptomatic needed gastrostomy for supplemental nutrition	Insufficient results to certify drug effectiveness
Finkel et al., 2017 [52]	HINE-2 response: 41% (nusinersen) versus 0% (control) [p<0.001]; CHOP INTEND response: 71% (nusinersen) versus 3% (control) [p<0.001]	29 deaths (16% in nusinersen group versus 39% in control group); AEs: respiratory distress, adherence to permanent NIV increase 31%(nusinersen) versus 48% (control)	Drug is effective
Mercuri et al., 2018 [53]	≥3 points average increase on HFMSE scale: 57% in nusinersen group versus 26% in control group	AEs 5% higher in nusinersen group, including: respiratory distress and infection, fever, vomiting and cough	Drug is effective
Pane et al., 2018 [54]	≥2 points average increase on HINE-2 scale; 4.0 points average increase on CHOP INTEND scale	1 death within the six months of treatment	Drug is effective in SMA type I patients
Pechmann et al., 2018 [56]	1.4 ± 2.1 points average increase on HINE-2 scale; up to 4 points increase on CHOP INTEND scale	1 death; 9,8% started NIV at least 16 h/ day; in 54,7% the AEs included: respiratory distress and gastrostomy for supplemental enteral nutrition	Drug is effective

Legend: AEs indicates adverse events; NIV, non-invasive mechanical ventilation.

Motor function improvement were also assessed by four (66.7%) studies [52,54–56] through the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND) scale; three of them [54–56] reported an average increase of at least 4.0 points from baseline to sixth month of treatment. One study [52] reported a response significantly higher in the nusinersen group than in the control group (71% vs. 3%,  $p < 0.001$ ), but did not present the average absolute values.

The only study [53] that analyzed the motor progress according to the Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) scale reported in the interim analysis, as a primary outcome, a statistically significant change from baseline in the nusinersen group and in the control group (4.0 vs. -1.9;  $p < 0.001$ ). However, in the final analysis, there was an increase of 3.9 (3.0 to 4.9) points in the treatment group from the baseline and a decrease of -1.0 (-2.5 to 0.5) in the control

group, but the authors did not analyze whether this difference was statistically significant, because it significance had been achieved in the interim analysis.

Deaths were reported by three (50%) studies [52,54,56]. Among them, one [52] reported 29 deaths, 6.3% of the total population (n = 461).

The most common adverse event (83.3%) was respiratory distress [52,53,55–57], related to an increase of adherence to permanent non-invasive mechanical ventilation described in three studies [52,55,56]. The following adverse events were also reported: fever (33.3%) [53,55], vomiting (50%) [52,53,55], cough (50%) [52,53,55], gastrostomy for supplemental enteral nutrition (50%) [55–57], and upper respiratory tract infection (33.3%) [52,53]. Overall, RCTs reported an average incidence of adverse events similar between the nusinersen group (94,5%) and the control group (99%). One study [54] did not report any other adverse event.

## **Discussion**

### ***Methodology comparison between studies***

Different authors agree that CONSORT and STROBE checklists can improve how research is conducted and reported [58,59]. In parallel, the methodological analysis showed a satisfactory overall quality in both of the study designs assessed. However, considering the methodological incomplete items, it was possible to identify biases in the internal validity of the studies that may lead to biased findings [60].

The standardization of reporting through an effectiveness validated tool could have allowed a better perception of the data limitations, since evidence has shown deficient reporting may primarily result in biased estimates of the treatment effect [50,58,59]. However, the CONSORT and STROBE checklists were suitable for this systematic review, as they provided a very detailed items verification list and not only a tool limited to assess the strength of evidence.

Two (50%) out of four cohort studies [55,56] showed incomplete information in item 13b, as they did not give an explanation of why individuals stopped participating in the study, information that helps to assess whether the study population was representative of the target population and whether any bias was possibly introduced into the survey [61]. The other two cohort studies [54,57] were missing information for item 12c, which can result in biased and an inefficient analysis [62]. Additionally, not detailing item 17 item suggested a great tendency among researchers to look for evidence of specific subgroup associations when overall results appear to suggest little or no effect [63], as observed in two [54,55] of the cohort studies. Furthermore, in three (75%) [54,56,57] cohort studies, the incomplete item 21 raised doubts to what extent the results can be applied to other conditions, which may also culminate in low sensitivity analyses [64].

Moreover, the funding of 66.67% of the studies by the pharmaceutical industry was the most troublesome deficiency identified as a possible research bias, which may have directly influenced the way this studies were designed and analyzed, and possibly generating clinical evidence of drug efficacy [65–67].

Research has shown that disincentive to information sharing is among the main aspects that undermine industry-academia collaborations. For industry, the objectives are focused on offering a product (whether goods or services) that will surpass competitors and provide monetary rewards to investors. In addition, the need to protect intellectual property also emerges as one of the reasons for this problem [68].

Eventually, worrying about these conflicts of economic interest in clinical research concerns primarily the health technology beneficiaries given the inherent risk of being affected by the illegitimate consequences of this drug [66].

### *Effectiveness analysis between studies*

Initially, the short follow-up described in three (50%) studies [54–56] is known in literature as a limiting factor for extrapolating outcomes in technology, protocol or health program analyses [69].

A restrictive population presented by two (33.3%) studies [52,56] also limited the follow-up outcomes to be reproducible only in patients up to 24 months old, overlapping the maximum life expectancy for SMA type I (up to 2 years old) [70]. At another extreme, it is known that late SMA phenotypes can affect individuals until adulthood [6]. However, most of the population (84%) assessed in Mercuri et al., 2018 [53] was less than six years old, which is what limited their data to be projected to an older population. Both studies bring into question the nusinersen effectiveness in reducing the SMA progression regarding population age.

Besides, an age disparity within subgroup analyses was observed in two (33.3%) studies [53,54] and a lack of representativeness of target population phenotypes was shown by both RCTs [52,53]. Nonetheless, a small and heterogeneous sampling in one of the cohorts [57] also weakened study's evidence [69,71].

Concerning motor function improvement, the average increase or stabilization in the HINE-2 scale at the sixth month was reproduced by four studies [54–57]; two [55,57] showed some improvement regardless of the expressed SMN2 number of copies. However, in one of the studies [57], 12.5% of patients who expressed two SMN2 copies required supplemental nutrition via nasogastric tube or gastrostomy, while 57% of patients in another study [55], also with two SMN2 copies, showed a significant increase in adherence to ventilatory support, calling into question whether the number of gene copies is directly related to disease severity as a protective factor, as shown by some authors [5,23,24].

Although the consensus that a higher number of SMN2 copies results in less severe SMA phenotypes [23,72,73] and in later onset or a better prognosis [24], other concomitant elements should be considered to rule this factor. In this view, Harada et al.[74] showed through a polymerase chain reaction assay in 11 SMA type I patients that SMN2 alleles were not functionally equivalent among SMA patients, since one of the patients had a full-length SMN2 mRNA (messenger) trail without exon 7.

Specific limitations were identified among the studies. The limited time horizon compromised the evidence of four studies [54–57]. Regarding the average age, the proportion of SMA type I patients younger than seven months was much lower than older patients [52,54,56,57], what may suggest an unsatisfactory drug response in older patients. Data collection through telephone calls, daily reports, and hospital records [52] and not statistically analyzing the final primary outcomes on the grounds that statistical significance had already been achieved in the interim analysis [53] were behaviors identified as a great potential to bias analyses and results.

Overall, the severe most reported AEs among the studies were respiratory distress, insufficiency or respiratory infections [52,53,55–57], which can be common events in SMA patients [75]; however, this worsening suggests a slower action of nusinersen on the respiratory system [55].

Nevertheless, through the evidence presented, five studies [52–56] agreed with the drug effectiveness and a significant improvement in motor function in nusinersen-treated SMA patients; albeit, its improvement was not sufficient to confirm increased patient survival. Only one study [57] decided the drug was ineffective, considering its outcomes insufficient to attest a sensible decision, and deduced that the full nusinersen benefits will not be achieved for some time due to its action according to age, cognitive functions, and permanent ventilation needs, among other patients singularities. Further studies with more accurate outcomes are suggested by the authors.

## **Conclusion**

In summary, the evidence suggests a significant improvement in the motor function of nusinersen-treated SMA patients; albeit, the data are not enough to confirm drug effectiveness considering important deficiencies found through methodological analysis. Future studies should allow a more accurate analysis of the pros and cons of its drug incorporation, guiding the next steps of scientific research, and showing whether new resources should be implemented in SMA care.

Sufficient evidence could not be identified for a detailed analysis of event-free survival and improved life quality. Unfortunately, this deficit limited an analysis to verify whether the decision of the Brazilian Ministry of Health to incorporate nusinersen into care was a wise decision.

## References

1. Werdnig G. Zwei fruhinfantile hereditare Falle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. Arch Psychiatr Nervenkr. 1891;22:437.
2. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. Dtsch Z Nervenheilkd. 1893;3(6):427-70.
3. Lunn M, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. Lancet. 2008;371(800):2120-33.
4. Bürglen L, Lefebvre S, Clermont O, et al. SHORT COMMUNICATION Structure and Organization of the Human Survival Motor. DNA Seq. 1996;482:479-82.
5. Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene. Cell Press. 1995;80:155-65.
6. Baioni M, Ambiel C. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. J Pediatr (Rio J). 2010;86(4):261-70.
7. Feitosa W, Silva MGP da, Cunha KJB. Perfil de crianças com atrofia muscular espinhal em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Rev Interdiscip. 2014;7(1):173-82.
8. Pearn J. Classification of Spinal Muscular Atrophies. Lancet. 1980;315(8174):919-22.
9. Hausmanowa-Petrusewicz I, Zaremba J, Borkowska J. Chronic proximal spinal muscular atrophy of childhood and adolescence: problems of classification and genetic counselling. J Med Genet. 1985;22(5):350-3.
10. Bezerra HF, Braga FIO, Xavier ATO, Holanda MA. Estudo da epidemiologia de pacientes com Atrofia Muscular Espinha Tipo I: uma revisão sistemática. 2017.
11. Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of

- 5q-linked spinal muscular atrophy – a literature review. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Dec 4;12(1):124.
12. Estado de São Paulo. Projeto de Lei nº 503 de 2017. 2017 p. 11.
  13. Wirth B, Herz M, Wetter A, et al. Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1340-56.
  14. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 2009;125(1):29-39.
  15. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:6307-11.
  16. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12-a):S1-20.
  17. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal Muscular Atrophy: From Gene to Therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(2):121-31.
  18. Covert DD, Le TT, McAndrew PE, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1205-14.
  19. Burghes AHM, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: Why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(8):597-609.
  20. Pellizzoni L. Essential Role for the SMN Complex in the Specificity of snRNP Assembly. *Science.* 2002 Nov 29;298(5599):1775-9.
  21. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics.* 2008 Oct;5(4):499-506.

22. U.S. National Library of Medicine. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Vol. 9, Gene home reference. 2019 [cited 2019 Aug 1]. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/spinal-muscular-atrophy#sourcesforpage>
23. Feldkötter M, Wirth R, Wienker TF, Wirth B, Schwarzer V. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358-68.
24. Wirth B, Brichta L, Schrank B, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006;119(4):422-8.
25. Muscular Dystrophy Association. Muscular Dystrophy Association [Internet]. Spinal Muscular Atrophy. 2019 [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://www.mda.org/disease/spinal-muscular-atrophy>
26. Araújo AP de Q-C, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005 Mar;63(1):145-9.
27. Dubowitz V. Chaos in classification of the spinal muscular atrophies of childhood. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(2):77-80.
28. IONIS Pharmaceuticals [Internet]. Ionis Spinraza recognized with Prestigious Prix Award for Best Biotechnology Product. [cited 2018 Jun 15]. Available from: <https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/ionis-and-biogen-win-prestigious-prix-galien-best-biotechnology>
29. Wang CH, Finkel RS, Bertini EC, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22(8):1027-49.
30. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 1994;4(5-6):497-502.
31. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007;22(8):946-51.

32. Moulard B, Salachas F, Chassande B, et al. Association between centromeric deletions of the SMN gene and sporadic adult-onset lower motor neuron disease. *Ann Neurol*. 1998;43(5):640-4.
33. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs*. 2017 Mar 22;77(4):473-9.
34. Talbot K, Tizzano E. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther*. 2017;24(9):529-33.
35. Maharshi V, Hasan S. Nusinersen: The First Option Beyond Supportive Care for Spinal Muscular Atrophy. *Clin Drug Investig*. 2017 Sep 28;37(9):807-17.
36. Wadman M. Updated: FDA approves drug that rescues babies with fatal neurodegenerative disease [Internet]. *Science*. 2016 [cited 2019 Jul 17]. Available from: <http://www.sciencemag.org/news/2016/12/novel-drug-rescues-babies-fatal-neurodegenerative-disease>
37. Darras B, Markowitz J, Monani U, de Vivo D. Spinal Muscular Atrophies. In: *Vivo BTB, ed Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence*. 2 ed. San Diego: Academic Press; 2015. p. 117-45.
38. Morrow T. New Therapy for Spinal Muscular Atrophy Offers Modest Bang for Pharmaceutical Buck. *Manag Care*. 2017;26(2):36-7.
39. CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 14]. Available from: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio\\_Nusinersena\\_AME5q\\_C P\\_12\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relelatorio_Nusinersena_AME5q_C P_12_2019.pdf)
40. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Anvisa concede registro ao medicamento Spinraza. 2017 [cited 2019 Mar 4]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset\\_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3545065](http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3545065)
41. Brasil. Secretaria da Receita Federal. Do parecer de manifestação jurídica referencial sobre o medicamento Spinraza(R) Nusinersen nº 00016/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU.

Signatário: Sérgio Eduardo de Freitas Tapety [Internet]. Brasil; 2017 [cited 2019 Jun 2].

Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/maio/30/000016-2017--Spinraza-Nusinersen.pdf>

42. Agência Saúde, Monteiro I. Ministério da Saúde [Internet]. SUS ofertará medicamento para tratar AME. [cited 2019 Aug 2]. Available from: <http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45388-sus-ofertara-medicamento-para-tratar-ame>
43. Penido A, Agência Saúde. Ministério da Saúde [Internet]. Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal terão novo medicamento no SUS. 2019 [cited 2019 Jun 18]. p. <http://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45512-p>. Available from: <http://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45512-pacientes-com-atrofia-muscular-espinhal-terao-novo-medicamento-no-sus>
44. Calgaro F. Ministro anuncia nova modalidade de compra de remédios de alto custo ou para doenças raras [Internet]. g1.globo.com. Brasília; 2019 [cited 2019 Apr 28]. Available from: <https://g1.globo.com/bemestar/noticia/2019/02/27/ministro-da-saude-anuncia-nova-modalidade-de-compra-de-medicamentos-para-doencas-raras.ghtml>
45. NICE. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069. 2019 [cited 2019 Mar 5]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>
46. TreatSMA. Treat Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Spinraza access by country. 2019 [cited 2019 Jun 18]. Available from: <https://www.treatsma.uk/treatments/spinraza/spinraza-access-by-country/>
47. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Lista de preços de medicamentos de venda ao governo. 2019 [cited 2019 Mar 4]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
48. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul

- 21;6(7):e1000097.
49. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement : Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000251.
  50. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Med.* 2007 Oct 16;4(10):e296.
  51. Montané E, Vallano A, Vidal X, Aguilera C, Laporte JR. Reporting randomised clinical trials of analgesics after traumatic or orthopaedic surgery is inadequate: A systematic review. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10(2):1-6.
  52. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017 Nov 2;377(18):1723-32.
  53. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378(7):625-35.
  54. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(7):582-5.
  55. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology.* 2018;91(14):e1312-8.
  56. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA Type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):135-43.

57. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: Expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(9):937-42.
58. Yoon U, Knobloch K. Quality of reporting in sports injury prevention abstracts according to the CONSORT and STROBE criteria: An analysis of the World Congress of Sports Injury Prevention in 2005 and 2008. *Br J Sports Med*. 2012;46(3):202-6.
59. Fung AE, Palanki R, Bakri SJ, Depperschmidt E, Gibson A. Applying the CONSORT and STROBE Statements to Evaluate the Reporting Quality of Neovascular Age-related Macular Degeneration Studies. *Ophthalmology*. 2009;116(2):286-296.
60. Campbell DT, Stanley JC. *Experimental and quasi-experimental designs for research on teaching*. Chicago: Rand McNally & Company; 1963.
61. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg*. 2014;12(12):1500-24.
62. Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N Engl J Med*. 2003;348:2136-7.
63. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. In: *Epidemiology*. 1990. p. 43-6.
64. Calder BJ, Phillips LW, Tybout AM. The Concept of External Validity. *J Consum Res*. 1982 Dec;9(3):240.
65. Fisher MA. Medicine and Industry: A Necessary but Conflicted Relationship. *Perspect Biol Med*. 2007;50(1):1-6.
66. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica Munir. *Rev Bioética*. 2010;18(1):75-91.
67. Scott IA. On the need for probity when physicians interact with industry. *Intern Med J*. 2006 Apr;36(4):265-9.
68. Jasny BR, Wigginton N, McNutt M, Bubela T, Buck S, Cook-Deegan R, et al. Fostering

- reproducibility in industry-academia research. *Science*. 2017 Aug 25;357(6353):759-61.
69. Orleans CT. Promoting the maintenance of health behavior change: Recommendations for the next generation of research and practice. *Health Psychol*. 2000;19:76-83.
70. Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC. Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure. *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy*. Elsevier Inc.; 2016. 3-19.
71. Cronbach LH, Glesser GC, Nanda H, Rajaratnam N. The dependability of behavioral measurements: Theory of generalizability for scores and profiles. New York: John Wiley; 1972.
72. Amara A, Adala L, Charfeddine I Ben, Mamai O, Mili A, Lazreg B, et al. Correlation of SMN2, NAIP, p44, H4F5 and Occludin genes copy number with spinal muscular atrophy phenotype in Tunisian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:167-74.
73. Tiziano FD, Bertini E, Messina S, Angelozzi C, Pane M, D'Amico A, et al. The Hammersmith functional score correlates with the SMN2 copy number: A multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(5):400-3.
74. Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol*. 2002;249(9):1211-9.
75. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. *Nat Neurosci*. 2017;20(4):497-9.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 9.1 Conclusões

As evidências científicas analisadas embora demonstrem importante melhora na função motora de pacientes com AME tratados com nusinersena (Spinraza®), não são consideradas suficientes para confirmar a eficácia do medicamento, levando em conta as deficiências identificadas, por meio de análise metodológica, que prejudicam a validade interna dos seus resultados. Além disso, a combinação dos desfechos discutidos impossibilitou uma análise sensata para ponderar se a decisão do Ministério da Saúde, de incorporar o nusinersena (Spinraza®) ao SUS, foi acertada.

Enfim, deliberar sobre uma questão que envolve a vida exige, além de uma complexa análise econômica e de impacto orçamentário, evidências clínicas que não foram enfoque dessa revisão. Por outro lado, mesmo sem essa combinação de fatores, admite-se que o nusinersena (Spinraza®) é hoje a única esperança de uma população pouco assistida e que anseia pela vida, ainda que ignorados os seus custos e riscos.

### 9.2 Perspectivas

O desenvolvimento de novos estudos e o gerenciamento do nusinersena como tratamento para a AME, a longo prazo, deverá permitir uma estimativa mais precisa dos prós e contras da sua incorporação, deverá ditar os próximos passos da investigação científica e se novos recursos deverão ser implementados no cuidado, poderá facilitar comparações entre cenários e indicadores da doença, bem como permitirá aos gestores em saúde a direcionar políticas públicas no âmbito das tecnologias de alto custo.

Ainda assim, essa revisão contribui no âmbito da Prática Baseada em Evidências em futuros processos de avaliação de tecnologias em saúde. Não se prendendo apenas à busca dos resultados essa revisão sistemática ilustrou o processo de análise de evidências, desde à identificação de uma necessidade à tomada de decisão, reiterando que assim como essa, muitas outras questões em saúde exigem uma colaboração entre gestores, a comunidade científica e a indústria, que dividem juntos a responsabilidade de garantir o acesso ao cuidado e à saúde.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Lei nº 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências [Internet]. 1990.
2. Brasil. Política Nacional de Promoção da Saúde [Internet]. 3rd ed. Vol. 7. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2016. 60 p.
3. Brasil. Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde [Internet]. 2nd ed. Vol. 9, Ciência & Saúde Coletiva. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008. 375–387 p.
4. Brasil. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [Internet]. 2010. 52 p.
5. Callahan D. Setting Limits. Medical Goals in an Aging Society. Washington, D.C.: Georgetown: University Press; 1987.
6. Callahan D. What Kind of Life. The Limits of Medical Progress. Washington, D.C.: Georgetown: University Press; 1990.
7. Callahan D. The goals of medicine. Setting new priorities. Hastings Cent Rep [Internet]. 1996;26(6):S1-27.
8. Schramm FR. Paradigma bio-tecnocientífico e paradigma bioético. In: Oda LM, editor. Biosafety of transgenic organisms in human health products. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996. p. 109–27.
9. Schramm FR, Escosteguy CC. Bioética e avaliação tecnológica em saúde. Cad Saude Publica [Internet]. 2000;16(4):951–61.
10. Trindade E. A incorporação de novas tecnologias nos serviços de saúde: o desafio da análise dos fatores em jogo. Cad Saude Publica [Internet]. 2008;24(5):951–64.
11. Cutler DM, McClellan M. Is technological change in medicine worth it? Health Aff. 2001;20(5):11–29.
12. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. A comparison of results of meta-analyses of randomized control trials and recommendations of clinical experts. J Am Med Assoc [Internet]. 1992;268(2):240–8.
13. Banta H, Luce B. Health care technology and its assessment: an international perspective. New York: Oxford University Press; 1993.

14. Panerai RB, Mohr JP. Health technology assessment methodologies for developing countries. Washington: Pan American Health Organization; 1989.
15. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312(7023):71–2.
16. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de Revisão Sistemática: Um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev Bras Fisioter* [Internet]. 2007;11(1):83–9.
17. Bennett KJ, Sackett DL, Haynes RB, Neufeld VR, Tugwell P, Roberts R. A Controlled Trial of Teaching Critical Appraisal of the Clinical Literature to Medical Students. *JAMA J Am Med Assoc*. 1987;257(18):2451–4.
18. Bennett S, Bennett JW. The process of evidence-based practice in occupational therapy: Informing clinical decisions. *Aust Occup Ther J*. 2000;47(4):171–80.
19. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS de, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. *Acta Cirúrgica Bras*. 2005;20(2):2–9.
20. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2007;15(3):2–5.
21. Antes G, Galandi D, Bouillon B. What is evidence-based education? *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;384:409–16.
22. Brasil. Diretrizes Metodológicas: elaboração de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2012. 96 p.
23. Galvão CM, Sawada NO, Trevizan MA. Revisão Sistemática : Recurso Que Proporciona a Incorporação das Evidências na Prática da Enfermagem. *Rev latino-americana Enferm Latino-americana Enferm* [Internet]. 2004;12(3):549–56.
24. Portela MC. Avaliação da qualidade em saúde. In: *Fundamentos da Vigilância Sanitária*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2000. p. 259–69.
25. Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q*. 1966;44:166–203.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos

- Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 134 p.
28. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Cien Saude Colet*. 2003;8(2):501–20.
  29. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet*. 2001;357:1728.
  30. European Network for Health Technology Assessment (EunetHTA). Handbook on HTA capacity building. 2008. p. 94.
  31. WHO. Health technology assessment of medical devices. WHO Medical device technical series. Geneva: World Health Organization; 2011. p. 44.
  32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologias e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS: como se envolver. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 36 p.
  33. Brasil. Guia de Avaliação de Tecnologias em Saúde na Atenção Básica [Internet]. Ministério da Saúde. Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Brasília; 2017. 100 p.
  34. Rebrats. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. [Internet]. Quem somos. 2018.
  35. CONITEC. Nusinersena para o tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal 5q tipo I. In: Relatório de Recomendação [Internet]. 2018. p. 56.
  36. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [Internet]. A comissão. 2015.
  37. Werdnig G. Zwei fruhinfantile hereditare Falle von progressiver Muskelatrophie unter dem Bilde der Dystrophie, aber auf neurotischer Grundlage. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1891;22:437.
  38. Hoffmann J. Ueber chronische spinale Muskelatrophie im Kindesalter, auf familiärer Basis. *Dtsch Z Nervenheilkd*. 1893;3(6):427–70.
  39. Lunn M, Wang CH. Spinal Muscular Atrophy. *Lancet*. 2008;371(800):2120–33.
  40. Bürglen L, Lefebvre S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Cruaud C, et al. SHORT COMMUNICATION Structure and Organization of the Human Survival Motor. *DNA*

- Seq. 1996;482:479–82.
41. Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, et al. Identification and Characterization of a Spinal Muscular Atrophy-Determining Gene. *Cell Press*. 1995;80:155–65.
  42. Baioni M, Ambiel C. Spinal muscular atrophy: diagnosis, treatment and future prospects. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(4):261–70.
  43. Feitosa W, Silva MGP da, Cunha KJB. Perfil de crianças com atrofia muscular espinhal em uma unidade de terapia intensiva pediátrica. *Rev Interdiscip*. 2014;7(1):173–82.
  44. Pearn J. Classification of Spinal Muscular Atrophies. *Lancet*. 1980;315(8174):919–22.
  45. Hausmanowa-Petrusewicz I, Zaremba J, Borkowska J. Chronic proximal spinal muscular atrophy of childhood and adolescence: problems of classification and genetic counselling. *J Med Genet*. 1985;22(5):350–3.
  46. Merlini L, Bonfiglioli Stagni S, Marri E, Granata C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna province, Italy. *Neuromuscul Disord*. 1992;2(3):197–200.
  47. Arkblad E, Tulinius M, Kroksmark AK, Henricsson M, Darin N. A population-based study of genotypic and phenotypic variability in children with spinal muscular atrophy. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;98(5):865–72.
  48. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: A descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(1):1–9.
  49. Tangsrud S -E, Halvorsen S. Child neuromuscular disease in Southern Norway: Prevalence, age and distribution of diagnosis with special reference to “non-Duchenne muscular dystrophy.” *Clin Genet*. 1988;34(3):145–52.
  50. Bezerra HF, Braga FIO, Xavier ATO, Holanda MA. Estudo da epidemiologia de pacientes com Atrofia Muscular Espinha Tipo I: uma revisão sistemática. 2017;2017.
  51. 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 [Internet]*. 2017 Dec 4;12(1):124.
  52. Estado de São Paulo. Projeto de Lei nº 503 de 2017. 2017 p. 11.

53. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schöneborn S, et al. Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1340–56.
54. Alías L, Bernal S, Fuentes-Prior P, Barceló MJ, Also E, Martínez-Hernández R, et al. Mutation update of spinal muscular atrophy in Spain: Molecular characterization of 745 unrelated patients and identification of four novel mutations in the SMN1 gene. *Hum Genet.* 2009;125(1):29–39.
55. Amorim S. Clínica Vita [Internet]. Conheça a doença que é alvo da campanha do balde de gelo. 2014.
56. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(12-a):S1–20.
57. Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. A single nucleotide in the SMN gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:6307–11.
58. U.S. National Library of Medicine. Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Vol. 9, Gene home reference. 2019.
59. Feldkötter M, Wirth R, Wienker TF, Wirth B, Schwarzer V. Quantitative Analyses of SMN1 and SMN2 Based on Real-Time LightCycler PCR: Fast and Highly Reliable Carrier Testing and Prediction of Severity of Spinal Muscular Atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358–68.
60. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006;119(4):422–8.
61. Burghes AHM. When Is a Deletion Not a Deletion? When It Is Converted. *Am J Hum Genet.* 1997;61(1):9–15.
62. McAndrew PE, Parsons DW, Simard LR, Rochette C, Ray PN, Mendell JR, et al. Identification of Proximal Spinal Muscular Atrophy Carriers and Patients by Analysis of SMNT and SMNC Gene Copy Number. *Am J Hum Genet.* 1997;60(6):1411–22.
63. Campbell L, Potter A, Ignatius J, Dubowitz V, Davies K. Genomic Variation and

- Gene Conversion in Spinal Muscular Atrophy: Implications for Disease Process and Clinical Phenotype. *Am J Hum Genet.* 1997;61(1):40–50.
64. Wirth B, Brichta L, Hahnen E. Spinal Muscular Atrophy: From Gene to Therapy. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13(2):121–31.
  65. Coovert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1205–14.
  66. Burghes AHM, Beattie CE. Spinal muscular atrophy: Why do low levels of survival motor neuron protein make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2009;10(8):597–609.
  67. Pellizzoni L. Essential Role for the SMN Complex in the Specificity of snRNP Assembly. *Science* (80- ) [Internet]. 2002 Nov 29;298(5599):1775–9.
  68. Oskoui M, Kaufmann P. Spinal muscular atrophy. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2008 Oct;5(4):499–506.
  69. Muscular Dystrophy Association. Muscular Dystrophy Association [Internet]. Spinal Muscular Atrophy. 2019.
  70. Araújo AP de Q-C, Ramos VG, Cabello PH. Dificuldades diagnósticas na atrofia muscular espinhal. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2005 Mar;63(1):145–9.
  71. Dubowitz V. Chaos in classification of the spinal muscular atrophies of childhood. *Neuromuscul Disord.* 1991;1(2):77–80.
  72. Oskoui M, Darras BT, De Vivo DC. Spinal Muscular Atrophy: 125 Years Later and on the Verge of a Cure [Internet]. *Spinal Muscular Atrophy: Disease Mechanisms and Therapy.* Elsevier Inc.; 2016. 3–19 p.
  73. Castro D, Iannaccone ST. Spinal Muscular Atrophy: Therapeutic Strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(11).
  74. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(5):443–52.
  75. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): An expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):49–51.
  76. Macleod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. Prenatal onset spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999;3(2):65–72.

77. Wang CH, Finkel RS, Bertini EC, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027–49.
78. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural History in Proximal Spinal Muscular Atrophy. *Arch Neurol*. 1995;52:518–23.
79. IONIS Pharmaceuticals [Internet]. Ionis Spinraza recognized with Prestigious Prix Award for Best Biotechnology Product.
80. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 1994;4(5–6):497–502.
81. Russman BS. Spinal muscular atrophy: Clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol*. 2007;22(8):946–51.
82. Moulard B, Salachas F, Chassande B, Briolotti V, Meininger V, Malafosse A, et al. Association between centromeric deletions of the SMN gene and sporadic adult-onset lower motor neuron disease. *Ann Neurol*. 1998;43(5):640–4.
83. Messina MF, Messina S, Gaeta M, Rodolico C, Damiano AMS, Lombardo F, et al. Infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type I (SMARD 1): An atypical phenotype and review of the literature. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2012;16:90–4.
84. Hanash A, Leguern E, Birouk N, Clermont O, Pouget J, Bouche P, et al. SMN gene analysis of the spinal form of Charcot-Marie-Tooth disease. *J Med Genet*. 1997;34(6):507–8.
85. Hoy SM. Nusinersen: First Global Approval. *Drugs* [Internet]. 2017 Mar 22;77(4):473–9.
86. Talbot K, Tizzano E. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther*. 2017;24(9):529–33.
87. Maharshi V, Hasan S. Nusinersen: The First Option Beyond Supportive Care for Spinal Muscular Atrophy. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2017 Sep 28;37(9):807–17.
88. Wadman M. Updated: FDA approves drug that rescues babies with fatal neurodegenerative disease. *Science* (80- ) [Internet]. 2016 Dec 23;
89. Darras B, Markowitz J, Monani U, de Vivo D. Spinal Muscular Atrophies. In: *Vivo BTBD, ed Neuromuscular Disorders of Infancy, Childhood and Adolescence*. 2 ed.

San Diego: Academic Press; 2015. p. 117–45.

90. Morrow T. New Therapy for Spinal Muscular Atrophy Offers Modest Bang for Pharmaceutical Buck. *Manag Care*. 2017;26(2):36–7.
91. Biogen. U.S. FDA Approves Biogen's Spinraza™ (Nusinersen), the first treatment for Spinal Muscular Atrophy [Internet]. 2016.
92. ATMP Regulation. Regulation 1394/2007: Advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Internet]. *Official Journal of the European Union* 2007.
93. Simoens S, Huys I. Market access of Spinraza (Nusinersen) for spinal muscular atrophy: Intellectual property rights, pricing, value and coverage considerations. *Gene Ther* [Internet]. 2017;24(9):539–41.
94. SMC. Scottish Medicines Consortium. Medicines advice: Nusinersen (spinraza). [Internet]. SMC N° 1318/18. 2018. p. 1–17.
95. NICE. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy ID1069. 2019.
96. Gidaro T, Servais L. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol*. 2018;61(1):19–24.
97. Farrar MA, Teoh HL, Carey KA, Cairns A, Forbes R, Herbert K, et al. Nusinersen for SMA: Expanded access programme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(9):937–42.
98. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Anvisa concede registro ao medicamento Spinraza. 2017.
99. Brasil. Secretaria da Receita Federal. Do parecer de manifestação jurídica referencial sobre o medicamento Spinraza(R) Nusinersen nº 00016/2017/CONJUR-MS/CGU/AGU. Signatário: Sérgio Eduardo de Freitas Tapety [Internet]. Brasil; 2017.
100. CONITEC. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. 2019;
101. Calgaro F. Ministro anuncia nova modalidade de compra de remédios de alto custo ou para doenças raras. *g1.globo.com* [Internet]. 2019;
102. Penido A, Agência Saúde. Ministério da Saúde [Internet]. Pacientes com Atrofia Muscular Espinhal terão novo medicamento no SUS. 2019. p. <http://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45512-p>.

103. TreatSMA. Treat Spinal Muscular Atrophy [Internet]. Spinraza access by country. 2019.
104. Agência Saúde, Monteiro I. Ministério da Saúde [Internet]. SUS ofertará medicamento para tratar AME.
105. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Lista de preços de medicamentos de venda ao governo. 2019.
106. King N, Bishop C. New treatments for serious conditions: Ethical implications. *Gene Ther.* 2017;24(9):534–8.
107. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
108. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 Statement : Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *PLoS Med.* 2010;7(3):e1000251.
109. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *PLoS Med* [Internet]. 2007 Oct 16;4(10):e296.
110. Montané E, Vallano A, Vidal X, Aguilera C, Laporte JR. Reporting randomised clinical trials of analgesics after traumatic or orthopaedic surgery is inadequate: A systematic review. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10(2):1–6.
111. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Nov 2;377(18):1723–32.
112. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(7):625–35.
113. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, et al. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology.* 2018;91(14):e1312–8.
114. Pane M, Palermo C, Messina S, Sansone VA, Bruno C, Catteruccia M, et al. Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on

- motor function. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018;28(7):582–5.
115. Pechmann A, Langer T, Schorling D, Stein S, Vogt S, Schara U, et al. Evaluation of children with SMA Type 1 under treatment with nusinersen within the expanded access program in Germany. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):135–43.
  116. Benson K, Hartz AJ. A Comparison of Observational Studies and Randomized, Controlled Trials. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Jun 22;342(25):1878–86.
  117. Sackett DL. Bias in analytic research. In: *The Case-Control Study Consensus and Controversy* [Internet]. Elsevier; 1979. p. 51–63.
  118. Rothman KJ, Greenland S. Basic methods for sensitivity analysis and external adjustment. In: Rothman KJ, Greenland S, editors. *Modern Epidemiology*. Second. Lippincott-Raven; 1998. p. 343–57.
  119. Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N Engl J Med*. 2003;348:2136–7.
  120. Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and elaboration. *Int J Surg* [Internet]. 2014;12(12):1500–24.
  121. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. In: *Epidemiology*. 1990. p. 43–6.
  122. Calder BJ, Phillips LW, Tybout AM. The Concept of External Validity. *J Consum Res* [Internet]. 1982 Dec;9(3):240.
  123. The Cochrane Colaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1* [Internet]. Higgins JPT, Green S, editors. 2011.
  124. Yoon U, Knobloch K. Quality of reporting in sports injury prevention abstracts according to the CONSORT and STROBE criteria: An analysis of the World Congress of Sports Injury Prevention in 2005 and 2008. *Br J Sports Med*. 2012;46(3):202–6.
  125. Fung AE, Palanki R, Bakri SJ, Depperschmidt E, Gibson A. Applying the CONSORT and STROBE Statements to Evaluate the Reporting Quality of Neovascular Age-related Macular Degeneration Studies. *Ophthalmology* [Internet]. 2009;116(2):286-296.e4.
  126. Campbell DT, Stanley JC. Experimental and quasi-experimental designs for

- research on teaching. [Internet]. Chicago: Rand McNally & Company; 1963.
127. Fisher MA. Medicine and Industry: A Necessary but Conflicted Relationship. *Perspect Biol Med*. 2007;50(1):1–6.
  128. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica Munir. *Rev Bioética* [Internet]. 2010;18(1):75–91.
  129. Bodenheimer T. Uneasy Alliance — Clinical Investigators and the Pharmaceutical Industry. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1539–44.
  130. Scott IA. On the need for probity when physicians interact with industry. *Intern Med J* [Internet]. 2006 Apr;36(4):265–9.
  131. Jasny BR, Wigginton N, McNutt M, Bubela T, Buck S, Cook-Deegan R, et al. Fostering reproducibility in industry-academia research. *Science* (80- ) [Internet]. 2017 Aug 25;357(6353):759–61.
  132. Amara A, Adala L, Charfeddine I Ben, Mamai O, Mili A, Lazreg B, et al. Correlation of SMN2, NAIP, p44, H4F5 and Occludin genes copy number with spinal muscular atrophy phenotype in Tunisian patients. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:167–74.
  133. Tiziano FD, Bertini E, Messina S, Angelozzi C, Pane M, D’Amico A, et al. The Hammersmith functional score correlates with the SMN2 copy number: A multicentric study. *Neuromuscul Disord*. 2007;17(5):400–3.
  134. Orleans CT. Promoting the maintenance of health behavior change: Recommendations for the next generation of research and practice. *Heal Psychol*. 2000;19:76–83.
  135. Cronbach LH, Glesser GC, Nanda H, Rajaratnam N. The dependability of behavioral measurements: Theory of generalizability for scores and profiles. New York: John Wiley; 1972.
  136. Harada Y, Sutomo R, Sadewa AH, Akutsu T, Takeshima Y, Wada H, et al. Correlation between SMN2 copy number and clinical phenotype of spinal muscular atrophy: Three SMN2 copies fail to rescue some patients from the disease severity. *J Neurol*. 2002;249(9):1211–9.
  137. Gennarelli M, Lucarelli M, Capon F, Pizzuti A, Merlini L, Angelini C, et al. Survival Motor-Neuron Gene Transcript Analysis in Muscles from Spinal Muscular-Atrophy Patients. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1995 Aug;213(1):342–8.

138. Castro M. SPINRAZA: nusinersena. São Paulo: Bula de remédio; 2018.
139. Cook TD, Campbell DT. The design and conduct of true experiments and quasi-experiments in field settings. In: Dunnette MD, editor. Handbook of Industrial and Organizational Psychology. 1976. p. 223–326.
140. Corey DR. Nusinersen, an antisense oligonucleotide drug for spinal muscular atrophy. Nat Neurosci [Internet]. 2017;20(4):497–9.
141. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med [Internet]. 2017;377(18):1713–22.

## APÊNDICE I

### Colaboradores

<b>Título</b>	<b>Nome</b>	<b>Instituição</b>	<b>Contribuição</b>
Bacharel	Stéfani Sousa Borges (SSB)	Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Farmácia	Revisor 1: busca, identificação, seleção e avaliação das publicações; redação do texto; análise estatística.
Mestre	Anália Cirqueira Milhomem (ACM)	Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia e Saúde Tropical	Revisor 2: busca, identificação, seleção e avaliação das publicações.
Professor Doutor	Alexander Itria (AI)	Universidade Federal de São Carlos, Centro de Ciências em Gestão e Tecnologia	Revisor 3: Supervisão e orientação no delineamento do tema e respectiva redação do texto.

## APÊNDICE II

## Protocolo de extração de dados dos artigos incluídos na revisão

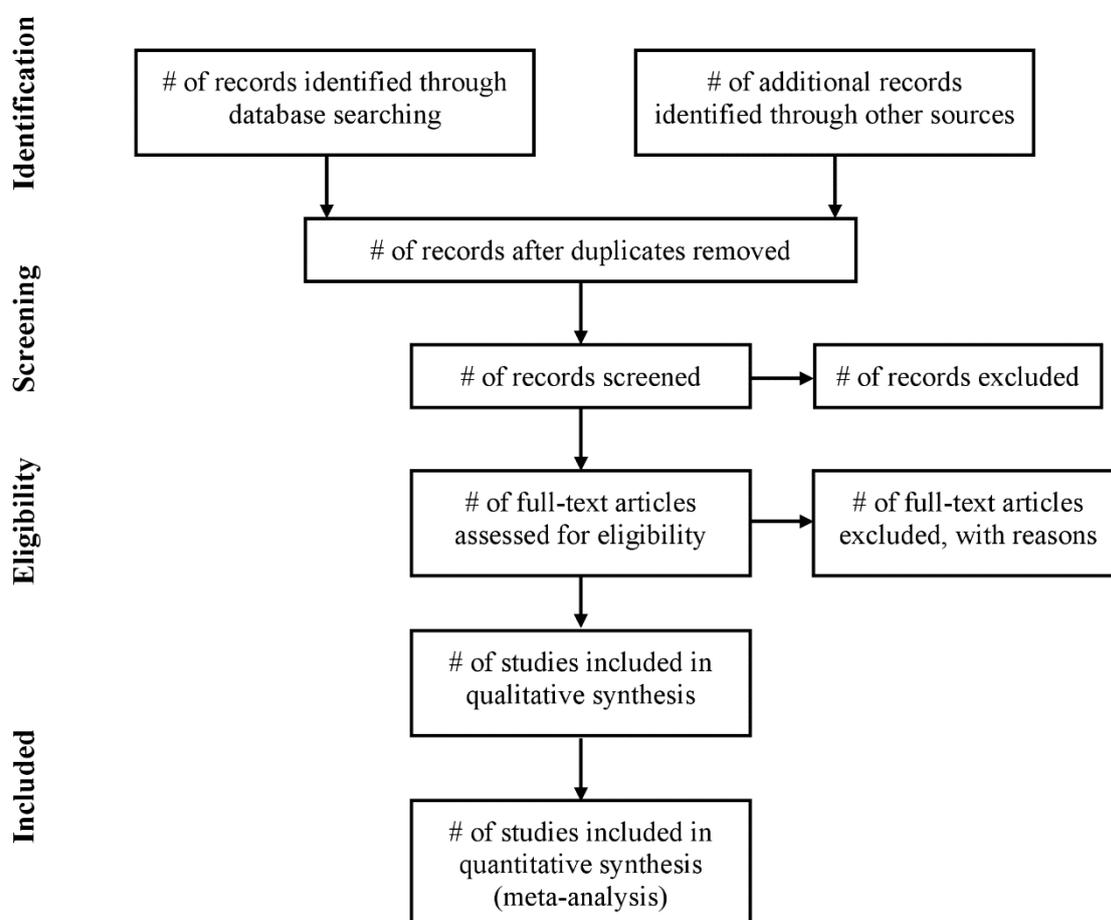
Seção A		Seção B				Seção C									
Autor	Ano	Horizonte temporal	Local	Tipo do estudo	Registro	Financiamento	Amostra	Idade	Sexo	Tipo de AME	Início dos sintomas	Comparador	Funções motoras adquiridas	Desfecho	Conclusão
Aragon-Gawinska <i>et al.</i> (84)	2018	6 meses	Multinacional	Coorte - Estudo de extensão aberta	EAP: NCT02865109	Association Institute of Myology e AFM-Telethon	33	8.3 a 113.1 meses de idade	ambos	AME 1	NI	Diferentes números de cópias do gene SMN2	Progresso médio de 1,5 pontos na escala HINE-2 (n=30); 5 pacientes adquiriram habilidade de sentar (>30 segundos); progresso médio de 4,0 na escala CHOP INTEND; pacientes iniciaram VNI	17 hospitalizações (n=9); 13 por eventos respiratórios e 3 resultaram em falência respiratória; outros EA: febre, vômito, gastroenterite e inserção de sonda gástrica; 8 pacientes iniciaram VNI	O medicamento é eficaz para pacientes com SMA1
Farrar <i>et al.</i> (85)	2018	10 meses	Austrália	Estudo de coorte prospectivo e multicêntrico	NI	Apoio do Motor Neuron Disease Research Institute da Austrália e Biogen	16	2.5 meses a 35 anos	ambos	AME 1	Até 6 meses de idade	Não possui	pacientes < 1 ano a 2,3 anos adquiriram: melhora no controle da cabeça, chutar horizontalmente, rolar, sentar, engatinhar; pacientes > 5 anos: não reportaram melhora no HINE-2	Não houve necessidade de suporte ventilatório; 16 pacientes (100%) tiveram alguma melhora ou estabilização do score HINE-2 após o dia 60	Resultados insuficientes para atestar eficácia do medicamento
Finkel <i>et al.</i> (82)	2017	13 meses	Multinacional	ECR - Fase 3, randomizado	ENDEAR: NCT02193074	Biogen e Ionis Pharmaceuticals	121	Até 7 meses	ambos	AME 1	Até 6 meses de idade	Grupo controle (41/121)	No grupo tratamento: 22% dos bebês atingiram o controle total da cabeça, 10% conseguiram rolar, 8% puderam sentar-se independentemente e 1% conseguiu se levantar; no grupo de controle, nenhum recém-nascido atingiu esses marcos. Aumento médio na pontuação HFMSSE ≥3 pontos no grupo tratamento em relação ao grupo controle (57% vs. 26%, P <0.001). Mas, a proporção de crianças que conseguiram ficar de pé sozinhas ou andar com assistência não diferiu significativamente entre os grupos.	39% dos bebês do grupo tratamento e 68% do grupo controle morreram ou receberam ventilação assistida permanentemente	O medicamento é eficaz
Mercuri <i>et al.</i> (83)	2018	16 meses	Multinacional	ECR - Fase 3, randomizado	CHERISH: NCT02292537	Biogen e Ionis Pharmaceuticals	126	2-12 anos	ambos	AME 2 e 3	Após 6 meses de idade	Grupo controle (42/126)	Progresso médio de 4 pontos na escala CHOP INTEND e ≥2 pontos na escala HINE-2	EA foi 5 pontos percentuais maior no grupo tratamento, sendo: dor nas costas, dor de cabeça e vômito	O medicamento é eficaz
Pane <i>et al.</i> (86)	2018	6 meses	Itália	Estudo de coorte prospectivo	NI	Famiglie SMA Italy	104	3 meses a 19 anos	ambos	AME 1	Até 6 meses de idade	Não possui	Progresso médio de 4 pontos na escala CHOP INTEND e ≥2 pontos na escala HINE-2	Um paciente morreu nos primeiros seis meses de tratamento	Resultados sugerem melhora funcional em pacientes AME tipo 1
Pechmann <i>et al.</i> (86)	2018	6 meses	Alemanha	Estudo de coorte prospectivo	NI	Avexis, Biogen, Ionis Pharmaceuticals, Novartis, Roche e Initiative SMA	61	1 e 93 meses de idade	ambos	AME 1	Até 6 meses de idade	Não possui	Após seis meses de tratamento o escore médio do HINE-2 aumentou 1,4 ± 2,1 pontos; 4 pacientes (6,6%) adquiriram controle total da cabeça; 2 (3,3%) conseguiram sentar de forma independente, nenhum conseguiu ficar de pé ou andar de forma independente.	1 paciente morreu; 6 (9,8%) aderiram a VNI por 16 h/dia; 19 (31,1%) não necessitaram de suporte ventilatório; 3 foram submetidos a traqueostomia; 29 (54,7%) adquiriram com EA graves.	Resultados sugerem melhora funcional segundo escala CHOP INTEND

## ANEXO A

Diretriz PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
<b>ABSTRACT</b>			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
<b>METHODS</b>			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., $I^2$ ) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
<b>RESULTS</b>			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
<b>DISCUSSION</b>			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
<b>FUNDING</b>			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Diagrama 'PRISMA' de busca em quatro fases:



## ANEXO B

Recomendação CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*):

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
<b>Title and abstract</b>			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts [21,31])	
<b>Introduction</b>			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	
	2b	Specific objectives or hypotheses	
<b>Methods</b>			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	
	4b	Settings and locations where the data were collected	
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	
Sample size	7a	How sample size was determined	
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	
<b>Randomisation:</b>			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	
<b>Results</b>			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	
	14b	Why the trial ended or was stopped	
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms [28])	
<b>Discussion</b>			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	
<b>Other information</b>			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	

\*We strongly recommend reading this statement in conjunction with the CONSORT 2010 Explanation and Elaboration [13] for important clarifications on all the items. If relevant, we also recommend reading CONSORT extensions for cluster randomised trials [11], non-inferiority and equivalence trials [12], non-pharmacological treatments [32], herbal interventions [33], and pragmatic trials [34]. Additional extensions are forthcoming: for those and for up to date references relevant to this checklist, see <http://www.consort-statement.org>.  
doi:10.1371/journal.pmed.1000251.t001

## ANEXO C

Recomendação STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*):

	<b>Item number</b>	<b>Recommendation</b>
<b>TITLE and ABSTRACT</b>	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found
<b>INTRODUCTION</b>		
<b>Background/ rationale</b>	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported
<b>Objectives</b>	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses
<b>METHODS</b>		
<b>Study design</b>	4	Present key elements of study design early in the paper
<b>Setting</b>	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection
<b>Participants</b>	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up <i>Case-control study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls <i>Cross-sectional study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants (b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed <i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case
<b>Variables</b>	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable
<b>Data sources/ measurement</b>	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group
<b>Bias</b>	9	Describe any efforts to address potential sources of bias
<b>Study size</b>	10	Explain how the study size was arrived at
<b>Quantitative variables</b>	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen, and why
<b>Statistical methods</b>	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy (e) Describe any sensitivity analyses
<b>RESULTS</b>		
<b>Participants</b>	13*	(a) Report the numbers of individuals at each stage of the study—e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram
<b>Descriptive data</b>	14*	(a) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate the number of participants with missing data for each variable of interest (c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (e.g., average and total amount)
<b>Outcome data</b>	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time <i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure <i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures
<b>Main results</b>	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (e.g., 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period
<b>Other analyses</b>	17	Report other analyses done—e.g., analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses
<b>DISCUSSION</b>		
<b>Key results</b>	18	Summarise key results with reference to study objectives
<b>Limitations</b>	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias
<b>Interpretation</b>	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence
<b>Generalisability</b>	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results
<b>OTHER INFORMATION</b>		
<b>Funding</b>	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

\*Give such information separately for cases and controls in case-control studies, and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies. Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of *PLoS Medicine* at <http://www.plosmedicine.org/>, *Annals of Internal Medicine* at <http://www.annals.org/>, and *Epidemiology* at <http://www.epidem.com/>). Separate versions of the checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies are available on the STROBE Web site at <http://www.strobe-statement.org/>. doi:10.1371/journal.pmed.0040297.t001

## ANEXO D

## QUALIS E FATOR DE IMPACTO DO PERIÓDICO NA FARMÁCIA

**Evento de Classificação:** Classificações de Periódicos  
Quadriênio 2013-2016

**Área de Avaliação:** Farmácia

**ISSN:** 2212-1099

**Título:** Value in Health Regional Issues (PRINT)

**Classificação:** B3

**Fator de impacto SJR (SCImago Journal Rank):** 0.369



## ATA DA QUALIFICAÇÃO