

Comunicação breve: Revisão sistemática da eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque para tratamento de pacientes com atrofia muscular espinhal tipo 1

Short communication: *Efficacy and safety systematic review of onasemnogeno abeparvoveque for treating patients with spinal muscle atrophy type 1*

Stéfani Sousa Borges

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil;

Brígida Dias Fernandes

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil

Bárbara Corrêa Krug

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil
Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS-Brasil

Fernanda d'Athayde Rodrigues

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás/Ebserh (NATS HC-UFG/Ebserh), Goiânia, GO-Brasil

Livia Fernandes Probst

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil

Ivan Ricardo Zimmermann

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP-Brasil
Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF-Brasi

*Autor correspondente: borgestefani@gmail.com

Resumo:

Objetivo: Avaliar as evidências de eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da atrofia muscular espinhal tipo 1. **Método:** Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura, conforme protocolo aprovado previamente.

Resultados: Três estudos foram selecionados, START, STR1VE e STR1VE-EU, com alto risco de viés e certeza da evidência de muito baixa qualidade. Foram reportadas sobrevida global de 91 a 100%, sobrevida livre de ventilação mecânica de 39 a 82% e eventos adversos relacionados ao tratamento em 25 a 73% dos pacientes.

Conclusões: É incerto o real benefício do onasemnogeno abeparvoveque e desafiadora a tomada de decisão para sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Palavras-chave: onasemnogeno abeparvoveque; atrofia muscular espinhal; doenças neuromusculares

Abstract

Objectives: To evaluate the evidence of efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy type 1. **Method:** A systematic review of the literature was conducted, according to a previously approved protocol.

Results: Three studies were selected, START, STR1VE and STR1VE-EU, with high risk of bias and certainty of very low quality evidence. Overall survival of 91 to 100%, mechanical ventilation-free survival of 39 to 82% and treatment-related adverse events in 25 to 73% of patients were reported. **Conclusions:** The real benefit of onasemnogene abeparvovec is uncertain and the decision-making process for its incorporation into the Brazilian Unified Health System (SUS) is challenging.

Keywords: onasemnogene abeparvovec; spinal muscular atrophy; neuromuscular diseases

Introdução

A atrofia muscular espinhal 5q (AME) é uma doença genética rara autossômica recessiva, causada por mutação do gene SMN1 (*survival motor neuron*), caracterizada por perda progressiva de força muscular.¹ É a segunda doença neuromuscular mais comum na infância, cuja incidência varia de 1:6000 e 1:11000 nascidos vivos.² Sua classificação varia em tipos 1 a 4, grave a leve, respectivamente, sendo o tipo 1 correspondente a 58% dos casos e cuja manifestação clínica é observada antes dos seis meses de idade. O tratamento inclui cuidado neurológico, fisioterápico, respiratório, nutricional, dentre outros.

Não existe, até o presente, tratamento farmacológico curativo para AME. O nusinersena, primeiro medicamento órfão para AME, e o risdiplam, foram incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento sintomático dos tipos 1 e 2. Recentemente, o onasemnogeno abeparvoveque, uma terapia gênica, foi regulado no Brasil e tem sido aprovado para AME em diversos países. Há possibilidade de se tornar a primeira terapia gênica incorporada ao SUS.

Objetivos

Avaliar sistematicamente as evidências científicas sobre eficácia e segurança do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da AME tipo 1.

Métodos

O checklist PRISMA³ foi utilizado para orientar o relato desta revisão sistemática, cujo protocolo foi registrado previamente no PROSPERO (CRD42022302016). Foram conduzidas buscas nas bases de dados MEDLINE, Embase, LILACS e Cochrane Library, além de busca complementar em bases de registros de estudos clínicos e revisão manual das listas de referências dos estudos elegíveis, até janeiro de 2022. Combinações de descritores e respectivos sinônimos relativos à intervenção (onasemnogeno abeparvoveque), aos comparadores (nusinersena e risdiplam) e à condição clínica (AME tipo 1) foram empregadas na busca. A seleção das referências e a extração dos dados foram realizadas de maneira independente e pareada, discordâncias

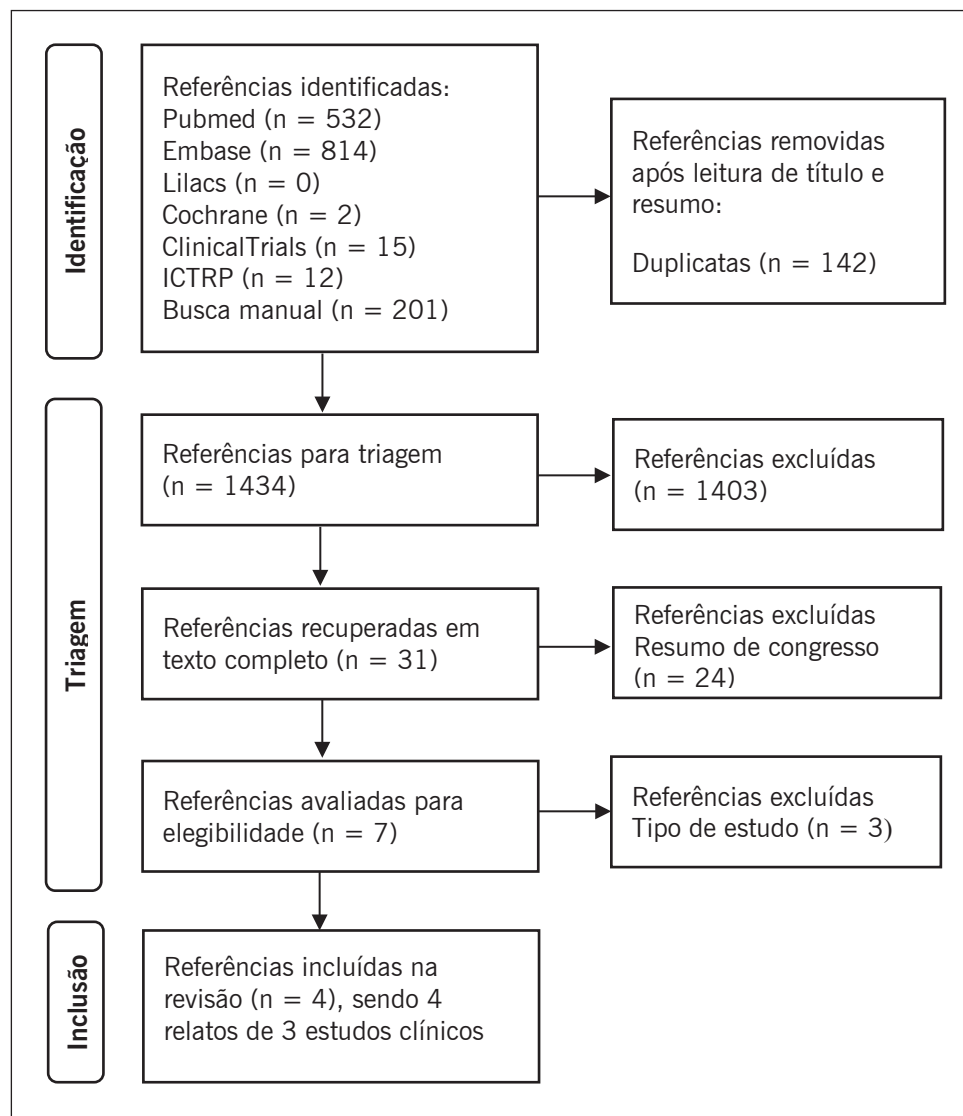
foram resolvidas por consenso entre os pesquisadores. A triagem foi realizada com auxílio do aplicativo *web Rayyan*, utilizado também na remoção das duplicatas e na seleção dos estudos, enquanto a extração dos dados foi realizada em formulário eletrônico previamente testado. Foram extraídos dados referentes às características do estudo (título, nome do primeiro autor, ano e nome do ensaio clínico, país e local onde foi conduzido, financiadores, desenho de estudo, tempo de seguimento, critérios de inclusão, randomização e sigilo de alocação); à população (número de indivíduos total, peso no baseline; idade gestacional, no diagnóstico e na administração da tecnologia; tratamentos de suporte); às tecnologias (dosagem e posologia da intervenção); e aos desfechos de interesse.

Foram considerados elegíveis ensaios clínicos que incluíram pacientes com AME tipo 1 menores de 2 anos de idade, em uso de onasemnogeno abeparvoveque e sem necessidade de suporte ventilatório permanente. Como comparadores, nusinersena, risdiplam, cuidados de suporte, placebo ou nenhuma intervenção foram considerados. Foram excluídos estudos cujos pacientes foram diagnosticados com outras condições clínicas neuromusculares concomitantes à AME, como paralisia cerebral, distrofia muscular congênita, miastenia gravis juvenil, cardiopatia congênita, distrofia muscular, dentre outras.

Os desfechos de interesse foram sobrevida global (SG) e livre de ventilação mecânica (SLVM), melhora motora (MM) e eventos adversos associados ao tratamento (EAt). O risco de viés dos estudos foi avaliado pela ferramenta ROBINS-I⁴ e a certeza da evidência pelo sistema GRADE.⁵ O protocolo desta revisão foi registrado prospectivamente.⁶

Resultados

Foram identificadas 1.348 referências e aplicados os critérios de elegibilidade, resultando na seleção de quatro relatos de três estudos clínicos, START^{7,8}, STRIVE⁹ e STRIVE-EU¹⁰ (Figura 1). Tais estudos são abertos, não randomizados, sem grupo comparador e tem número amostral reduzido. A síntese de resultados foi avaliada com certeza da evidência de muito baixa qualidade, justificada pelo crítico risco de viés dos desfechos selecionados (Quadro 1).

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos.

Discussão

Limitando-se a quatro relatos de três ensaios clínicos, as evidências avaliadas sugerem a eficácia da tecnologia mencionada em aumentar a sobrevivência de pacientes com AME tipo 1 e promover melhora motora, com perfil de segurança satisfatório. No entanto, a confiança em tais evidências é baixa dada a avaliação por estudos sem grupo controle, em um contexto que o cuidado clínico com suporte alimentar e ventilatório¹¹, bem como as tecnologias nusinersena e risdiplam^{12,13} também garantem aumento da sobrevivência de pacientes com AME tipo 1.

Considerando uma coorte de história natural da doença, cuja mediana de tempo de sobrevivência foi de

8 meses¹⁴, os estudos realizados com pacientes tratados com onasemnogeno abeparvoveque demonstraram taxas de sobrevivência global mais robustas aos 14 meses^{9,10} e de 100% aos 20 meses de idade⁷. Também foi reportada redução progressiva da função motora na história natural da doença^{14,15}, ao passo em que os ensaios clínicos nesta revisão, demonstraram alcance de novos marcos motores^{7,9,10}.

São necessários estudos com acompanhamento mais longo para avaliar com maior precisão os eventos adversos relacionados à administração da terapia. Nesta revisão, limitações metodológicas importantes devem ser consideradas na interpretação dos efeitos observados.

Quadro 1. Síntese de resultados, avaliação da certeza da evidência e risco de viés.

| Desfechos | Efeitos absolutos | Certeza da evidência (GRADE) | Risco de viés (ROBINS-I) | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--------------------------|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| | | | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | D6 | D7 | Geral |
| SG seguimento: 14 a 20 meses | START: 12/12 (100%) STRIVE: 20/22 (91%; IC 95%: 79-100) STRIVE-EU: 31/32 (97%; IC 95%: 91-100) | ⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d} | START | ! | + | + | + | + | - | + | ! |
| SLVM seguimento: média 18 meses | STRIVE: 18/22 (82%; IC 95%: 59,7-100) STRIVE-EU: 13/33 (39%). | ⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,d} | STRIVE | ! | + | + | + | + | - | + | ! |
| SLVM seguimento: média 120 meses | START: 10/10 (100%) | ⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,e} | STRIVE-EU | ! | + | + | + | + | - | + | ! |
| MM seguimento: 18 a 20 meses | START: 11/12 (92%) pacientes se sentaram sem apoio por ≥ 5 segundos; 10/12 (83%) se sentaram sem apoio por ≥ 10 segundos; 9/12 (75%) se sentaram sem apoio por ≥ 30 segundos STRIVE: 14/22 (64%) pacientes se sentaram sem apoio por ≥ 10 segundos; 13/22 (59%; IC 97,5%: 36-100) se sentaram sem apoio por ≥ 30 segundos; 1/22 (5%) andou com apoio STRIVE-EU: 14/32 pacientes (44%; IC 97,5%: 26-100) se sentaram sem apoio por ≥ 10 segundos; 16/33 (49%) se sentaram sem apoio por ≥ 30 segundos; 1/33 (3%) andou com apoio | ⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d,f} | START | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |
| | | | STRIVE | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |
| | | | STRIVE-EU | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |
| EAt seguimento: 18 a 20 meses | START: 3/12 (25%) STRIVE: 12/22 (55%) STRIVE-EU: 24/33 (73%) | ⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c,d} | START | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |
| | | | STRIVE | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |
| | | | STRIVE-EU | ! | + | + | + | + | ! | + | ! |

GRADE:

- a. Ausência de comparação, randomização, cegamento ou ajustes para fatores de confusão.
- b. Rebaixado em dois níveis, justificada pela avaliação de risco de viés.
- c. Heterogeneidade do tempo de seguimento.
- d. Os critérios de inclusão dos indivíduos nos estudos são diferentes.
- e. Tamanho amostral foi considerado pequeno.
- f. Subjetividade na aplicação dos instrumentos para avaliação dos escores motores.

ROBINS-I:

Risco de viés: [!] crítico; [-] moderado; [+] baixo.

Conclusão

O real tamanho do benefício do onasemnogeno abeparvoveque no tratamento da AME tipo 1 é incerto em razão das importantes limitações observadas nos estudos avaliados. Aliadas às características de uma doença rara, é desafiadora a tomada de decisão para incorporação desta tecnologia na assistência farmacêutica nacional.

Referências

- 1 Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol* 2012;11(5):443-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3.
- 2 Verhaert IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):124. doi: 10.1186/s13023-017-0671-8.
- 3 Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews *BMJ* 2021;372:n71 doi:10.1136/bmj.n71

- 4 Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016;355;i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919
- 5 GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2021. Disponível em <https://gdt.gradepro.org/app/>. Acesso em 06 jun. 2022.
- 6 Borges S, Zimmermann I, Probst L, Rodrigues F, Fernandes B, Cirilo H, Krug B. Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for treatment of patients with Spinal Muscular Atrophy type 1: a systematic review. PROSPERO 2022 CRD42022302016 [Internet]. Disponível em https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=302016. Acesso em 26 fev. 2022.
- 7 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. *New England Journal of Medicine* 2017;377(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1706198.
- 8 Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McColly M, Lowes LP, Alfano LN et al. Five-year extension results of the phase 1 START trial of onasemnogene abeparvovec in spinal muscular atrophy. *JAMA neurology* 2021;78(7): 834-841. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.1272.
- 9 Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2 (STRIVE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2021;20(4): 284-293. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00001-6.
- 10 Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy, Bruno C et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STRIVE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20:832-41. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00251-9.
- 11 Oskoui M, Levy G, Garland CJ, Gray JM, O'Gaugen J, Vivo DC et al. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology* 2007;69(20):1931-1936. doi: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000290830.40544.b9>.
- 12 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):1723-1732. doi: 10.1056/NEJMoa1702752.
- 13 Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Bełdziska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med* 2021 Jul 29;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047
- 14 Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold D, Rutkove SB et al. NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101
- 15 Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology* 2014;83(9):810-817. doi: 10.1212/WNL.0000000000000741

