

ATROFIA MUSCULAR ESPINHAL 5q TIPO 1 e 2 (AME tipo 1 e 2)		
Portaria Conjunta SAES/SCTIE/MS nº 06 - 15/05/2023		
Medicamento	NUSINERSENA	RISDIPLAM
CID 10	G12.0 e G12.1	G12.0 e G12.1
Apresentação	2,4 mg/mL solução injetável (frasco ampola 5mL)	0,75 mg/mL pó para solução oral (frasco 80 mL)
Inclusão	<p>→ AME tipo 1</p> <p>Apresentar diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 1B/C, além de cumprir os critérios abaixo, de acordo com sua situação:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético de AME 5q e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>. ● Sintomáticos: crianças com diagnóstico genético confirmado de AME 5q, presença de até três cópias de <i>SMN2</i> e início dos sintomas até o sexto mês de vida. <p>Adicionalmente, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas (com ou sem gastrostomia) e estando com o calendário de vacinação em dia.</p> <p>→ AME tipo 2</p> <p>Apresentar diagnóstico confirmado de AME 5q tipo 2, além de cumprir os critérios abaixo, de acordo com sua situação:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Pré-sintomáticos: crianças com histórico familiar de AME, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>; ● Sintomáticos: Início dos sintomas entre 6 e 18 meses de vida, confirmado por diagnóstico genético e presença de até três cópias de <i>SMN2</i>; ; <u>E</u> ● Até 12 anos de idade no início do tratamento <u>OU</u> mais de 12 anos de idade no início do tratamento e preservada a capacidade de se sentar sem apoio e a função dos membros superiores. <p>Adicionalmente, o paciente deverá apresentar condições de nutrição e hidratação adequadas (com ou sem gastrostomia), e estando com o calendário de vacinação em dia.</p>	
Anexos Obrigatórios	<p>→ Exame genético confirmatório (qPCR ou MLPA ou NGS);</p> <p>→ Cópia do cartão de vacinação;</p> <p>→ Questionário para avaliação clínica e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos 1 e 2 completamente preenchido;</p> <p>→ Escala de função motora preenchida (CHOP INTEND para AME tipo I e HFMSE para AME tipo II) e assinada pelo executor do teste.</p>	
Administração	<p>Pacientes com até 2 meses de idade</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Os pacientes com até 2 meses de idade devem iniciar o tratamento com nusinersena. O nusinersena também está indicado no início do tratamento para pacientes que tenham hipersensibilidade conhecida aos componentes da formulação do risdiplam (vide bula). <p>Pacientes maiores que 2 meses de idade</p> <ul style="list-style-type: none"> ● O tratamento medicamentoso para pacientes maiores de dois meses de idade e que atendam aos critérios de inclusão deste Protocolo, pode ser iniciado com risdiplam ou 	

**Administração
(continuação)**

nusinersena, conforme escolha conjunta do paciente ou seus responsáveis legais e do prescritor.

NUSINERSENA

O medicamento deve ser administrado por profissional **médico** (pediatra, neurologista ou geneticista) habilitado para realizar o procedimento de administração intratecal por punção lombar.

Fase inicial: nas 3 primeiras doses são administrados 12 mg de Nusinersena, por via intratecal, a cada 14 dias (nos dias 0, 14 e 28). A 4ª dose deve ser administrada 30 dias após a terceira, desde que a criança tenha condições clínicas de receber o medicamento.

→ **Fase de manutenção:** 12 mg de Nusinersena administrado por via intratecal a cada 4 meses.

É importante ressaltar que o ajuste de dose não está preconizado neste PCDT, visto que não foram identificadas evidências sobre eficácia, efetividade ou segurança de esquemas posológicos diferentes do preconizado em bula.

RISDIPLAM

O risdiplam pó para solução oral deve ser constituído para uma solução oral por um profissional de saúde em local apropriado e com padrões de normas e boas práticas recomendados pela ANVISA, sendo observadas as instruções quanto à refrigeração e ao armazenamento.

O medicamento é administrado por via oral uma vez ao dia, utilizando a seringa oral fornecida, aproximadamente no mesmo horário todos os dias. A dose diária preconizada de Risdiplam para pacientes com AME é determinada pela idade e peso corporal.

Idade e peso corporal	Dose diária preconizada
16 dias a < 2 meses de idade	0,15 mg/kg
2 meses a < 2 anos de idade	0,20 mg/kg
≥ 2 anos de idade (< 20 kg)	0,25 mg/kg
≥ 2 anos de idade (≥ 20 kg)	5 mg

Mudanças na dose devem ser realizadas sob a supervisão de um profissional de saúde. Especial atenção deve ser dada aos pacientes sujeitos a ganho ou perda de peso, em função da sua condição clínica ou faixa etária. Preconiza-se o ajuste de dose, pelo menos uma vez ao mês, até o paciente atingir 20 kg, em função da curva de ganho de peso na infância (lactente: 29 dias a 2 anos de idade; pré-escolar: 2 a 6 anos de idade e escolar). Doses maiores que 5 mg não foram estudadas e não são preconizadas. Não há dados disponíveis em bebês com menos de 16 dias de idade.

<p>Mudança do tratamento</p>	<p><u>De Nusinersena para Risdiplam:</u></p> <p>Nos casos de pacientes que tenham iniciado o tratamento com nusinersena, o médico assistente poderá prescrever risdiplam após preenchimento de relatório médico descrevendo os motivos para suspensão e troca de tratamento. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Ocorrência de eventos adversos graves ao nusinersena que demandem a suspensão do tratamento; o evolução para contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do nusinersena, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem; → Surgimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano; → Necessidade de uso de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado; → Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND - Children's Hospital Of Philadelphia Infant Test Of Neuromuscular Disorders; ou HFMSE - Hammersmith Functional Motor Scale — Expanded) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerada regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento. <p><u>De Risdiplam para Nusinersena:</u></p> <p>Nos casos de pacientes que iniciaram com Risdiplam, o médico assistente poderá prescrever nusinersena após apresentar relatório médico descrevendo os motivos para a suspensão e troca de medicamento. Os motivos de troca de tratamento preconizados neste Protocolo são os seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Ocorrência de eventos adversos que demandem a suspensão do tratamento; o Ocorrência de gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais; → Inefetividade do tratamento caracterizada pela regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOPINTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerada regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento. <p>Em todas as situações para a substituição do tratamento medicamentoso, além do relatório médico, deve ser anexado e preenchido o questionário previsto no Apêndice 1 (Questionário para Avaliação Clínica de Paciente com AME 5q tipo 1 ou 2).</p>
<p>Prescrição Máxima Mensal</p>	<p>3 frascos-ampola (nusinersena) 3 frascos-ampola (risdiplam)</p>
<p>Monitoramento</p>	<p>A cada 3 meses: questionário para avaliação clínica e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipo I completamente preenchido. A escala utilizada na avaliação inicial deverá ser mantida nos processos subsequentes de renovação da solicitação de dispensação do medicamento.</p>

<p>Monitoramento (continuação)</p>	<p>NUSINERSENA Como a administração intratecal de nusinersena atinge principalmente os neurônios motores e há dúvidas quanto às disfunções pela deficiência da proteína SMN em outros sítios anatômicos, a exemplo do sistema cardiovascular, os pacientes tratados com nusinersena devem ser monitorados de forma integral, considerando-se os demais sistemas orgânicos, a coagulação sanguínea e a função renal.</p> <p>RISDIPLAM Devido aos efeitos reversíveis de risdiplam na fertilidade masculina com base nas observações de estudos em animais, os pacientes do sexo masculino não devem doar esperma durante o tratamento e por 4 meses após a última dose. Os pacientes do sexo masculino que desejarem ter filhos devem interromper o tratamento com risdiplam por, no mínimo, 4 meses. O tratamento pode ser reiniciado após a concepção. As pacientes do sexo feminino com potencial para engravidar devem utilizar contracepção altamente eficaz durante o tratamento com risdiplam e por no mínimo 1 mês após a última dose.</p> <p>O risdiplam demonstrou ser embriofetotóxico e teratogênico em animais. Não há dados clínicos sobre o seu uso em mulheres grávidas. Portanto, o uso de risdiplam durante a gestação deve ser evitado, uma vez que está incluído na categoria de risco C para gravidez. Além disso, durante o período de lactação não é preconizado o uso de risdiplam. Apesar de não haver informações sobre a excreção do medicamento no leite materno humano, estudos em ratos demonstraram que o risdiplam é excretado no leite.</p>	
<p>Exclusão</p>	<ul style="list-style-type: none"> → Necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente, entendida como 24 horas de ventilação/dia, continuamente, por ≥ 21 dias; OU → Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com o subtipo 1a (ou 0); ou seja, manifestações clínicas presentes ao nascimento ou na primeira semana após o nascimento; OU → Sinais ou sintomas de AME 5q compatíveis com os subtipos 3 ou 4; ou seja, surgimento de manifestações clínicas após os 18 meses de idade; OU → Hipersensibilidade às substâncias ativas ou excipientes das formulações que impeça o uso das alternativas medicamentosas disponibilizadas. 	
	<p>Para o tratamento com Nusinersena:</p> <ul style="list-style-type: none"> → Presença de contraturas graves ou de escoliose grave que, de acordo com o médico assistente, possam interferir na administração do medicamento, trazendo riscos para o paciente, evidenciados por radiografia ou outros exames de imagem; <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> → História de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal de medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano, presença de derivação implantada para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central implantado. 	<p>Para o tratamento com Risdiplam:</p> <ul style="list-style-type: none"> → pacientes com idade inferior a 16 dias de idade, uma vez que não foram estabelecidos estudos de segurança e eficácia para essa população.

<p>Tempo de Tratamento</p>	<p>Os critérios de interrupção devem ser apresentados, de forma clara, aos pacientes, pais ou responsáveis legais.</p> <p><u>As seguintes situações indicam a interrupção do uso de Nusinersena:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias; → Regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerado regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento; → Desenvolvimento de doença cerebral ou da medula espinhal que impeça a administração intratecal do medicamento ou a circulação do líquido cefalorraquidiano; → Presença de implante de derivação para drenagem do líquido cefalorraquidiano ou de cateter de sistema nervoso central; → Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao nusinersena; → Gravidez ou lactação, pois o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam engravidar durante o tratamento; → Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso. <p>Observação: Insuficiência respiratória que demande <u>suporte ventilatório contínuo por outras causas não é considerada critério de suspensão do medicamento da AME 5q tipos 1 e 2.</u></p> <p><u>As seguintes situações indicam a interrupção do uso de Risdiplam:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> → Ausência de benefício clínico associado ao tratamento, evidenciada por evolução para necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente por 24 horas por dia, continuamente, por período ≥ 90 dias; → Hipersensibilidade ou reação adversa grave ao Risdiplam; → Regressão nos indicadores de mobilidade (escalas: CHOP-INTEND ou HFMSE) após 12 meses de tratamento ou antes deste prazo, a critério médico, considerando necessariamente o resultado após duas avaliações consecutivas. Será considerado regressão na escala de mobilidade quando o valor obtido é inferior ao medido na linha de base, ou seja, antes do início do uso do medicamento; → Gravidez ou lactação, pois o medicamento demonstrou ser embriofetotóxico, teratogênico, sendo excretado no leite em estudos com modelos animais; → Decisão do responsável legal pelo paciente, após ser devidamente informado sobre os riscos e benefícios de sua decisão de não mais submeter a criança ao tratamento medicamentoso.
<p>Associação não permitida</p>	<p>Nusinersena + Risdiplam</p>
<p>Validade dos Exames</p>	<p>Indeterminada.</p>
<p>Especialidade Médica</p>	<p>Neurologista, pediatra ou geneticista.</p>

Renovação	<ul style="list-style-type: none"> → LME; → Receita médica atualizada; → Questionário para avaliação clínica e acompanhamento de pacientes com diagnóstico de AME 5q tipos 1 e 2 completamente preenchido; → Escala de função motora preenchida (CHOP INTEND para AME tipo I e HFMSE para AME tipo II) e assinada pelo executor do teste. 																								
Anexo Monitoramento	<p>Quadro 4 - Esquema de monitoramento clínico dos pacientes com AME 5q tipos 1 e 2.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Avaliações</th> <th style="text-align: center;">Avaliação inicial</th> <th style="text-align: center;">A cada 3 meses</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exame genético confirmatório qPCR ou MLPA ou NGS</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Situação vacinal <i>calendário vacinal vigente no SUS</i></td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td>Função respiratória Saturação de Oxigênio</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td>Condição nutricional Peso</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td>Medidas antropométricas</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td>Função motora* AME tipo I: Escala CHOP-INTEND AME tipo II: Escala HFMSE</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> <tr> <td>Questionário Clínico</td> <td style="text-align: center;">X</td> <td style="text-align: center;">X</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legenda: *O médico assistente deve escolher uma das escalas.</p>	Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses	Exame genético confirmatório qPCR ou MLPA ou NGS	X		Situação vacinal <i>calendário vacinal vigente no SUS</i>	X	X	Função respiratória Saturação de Oxigênio	X	X	Condição nutricional Peso	X	X	Medidas antropométricas	X	X	Função motora* AME tipo I: Escala CHOP-INTEND AME tipo II: Escala HFMSE	X	X	Questionário Clínico	X	X
Avaliações	Avaliação inicial	A cada 3 meses																							
Exame genético confirmatório qPCR ou MLPA ou NGS	X																								
Situação vacinal <i>calendário vacinal vigente no SUS</i>	X	X																							
Função respiratória Saturação de Oxigênio	X	X																							
Condição nutricional Peso	X	X																							
Medidas antropométricas	X	X																							
Função motora* AME tipo I: Escala CHOP-INTEND AME tipo II: Escala HFMSE	X	X																							
Questionário Clínico	X	X																							
<p>CID-10: G12.0 Atrofia muscular espinal infantil tipo I (Werdnig-Hoffman). G12.1 Outras atrofas musculares espinais hereditárias.</p>																									

