

**Dando os próximos passos para
melhorar os resultados para os
pacientes de AME:**

• diagnóstico e tratamento precoces

Isenção de responsabilidade

- *Produtos não aprovados ou usos não aprovados de produtos aprovados podem ser discutidos pelo corpo docente; essas situações podem refletir a condição de aprovação em uma ou mais jurisdições.*
- *O corpo docente apresentador foi aconselhado pela touchIME a garantir que revelem quaisquer referências feitas a uso não rotulado ou não aprovado.*
- *A touchIME não endossa quaisquer produtos não aprovados ou usos não aprovados seja em menção feita ou implícita desses produtos ou usos em atividades da touchIME.*
- *A touchIME não se responsabiliza por erros ou omissões.*

Painel de especialistas



Dra. Julie Parsons (presidente)

Professora de pediatria clínica e neurologia, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, EUA



Prof. Eduardo Tizzano

Diretor da pediatria e diretor do departamento clínico e de genética molecular, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Espanha



Prof. Francesco Muntoni

Professor de neurologia pediátrica e consultor honorário em neurologia pediátrica, UCL Institute of Child Health e Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, Reino Unido



Agenda

Quais são as evidências para iniciar o tratamento precocemente em pacientes com AME?

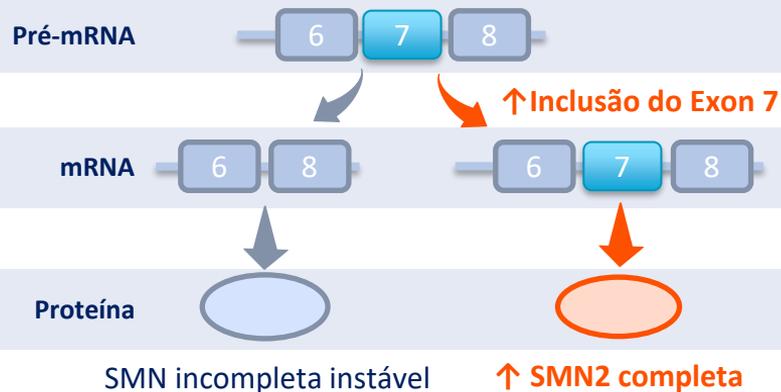
Como a AME pode ser diagnosticada o mais cedo possível?

Em que medida estamos mais próximos de novos biomarcadores para a AME?

Tratamentos disponíveis para a AME e seus mecanismos de ação

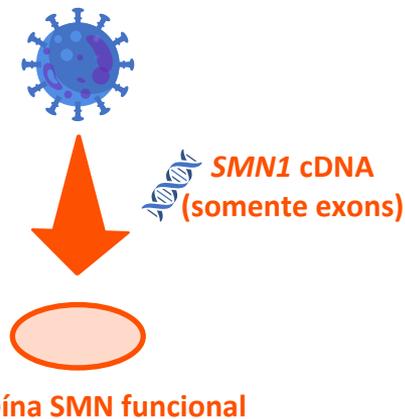
Nusinersen e risdiplam

Modifica o splicing do *SMN2* pré-mRNA aumentando a proteína *SMN2* total



Onasemogene abeparvovec

Reposição do gene *SMN1* usando vetor adenovírus AAV9-SMN



Tratamentos para a AME: aprovações e indicações

Agente	Data de aprovação e indicação	
	 FDA	 EMA
Nusinersen	2016 AME em pacientes pediátricos e adultos ¹	2017 Pacientes com AME 5q ²
Onasemnogene abeparvovec	2019 Pacientes com AME com menos de 2 anos com mutações bialélicas no gene <i>SMN1</i> ³	2020 Pacientes com AME 5q com uma mutação bialélica no gene <i>SMN1</i> e: • Diagnóstico clínico de AME tipo 1 ou • ≤3 cópias do gene <i>SMN2</i> ⁴
Risdiplam	2020 AME em pacientes com ≥2 meses de idade ^{5,6}	2020 Inscrição para a autorização de marketing aceita ⁷

AME, atrofia muscular espinhal; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; SMN, sobrevivência do neurônio motor.

1. Nusinersen. Informações para prescrição. Revisado em junho de 2020; 2. Nusinersen - Resumo das características do produto. Atualizado em 31 de janeiro de 2020;

3. Onasemnogene abeparvovec. Informações para prescrição. Revisado: maio de 2019; 4. Onasemnogene abeparvovec. Resumo das características do produto. Atualizado em 06 de novembro de 2020; 5. Comunicado de imprensa do FDA. Disponível em: www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy (acessado em 25 de novembro de 2020); 6. Risdiplam - Informações para prescrição. Revisado em agosto de 2020; 7. Anúncio do PTC. Disponível em: <https://ir.ptcbio.com/node/13116/pdf> (acessado em 25 de novembro de 2020).

Resumo dos estudos clínicos em AME

Principais estudos

Agente	Estudos	Desenho do estudo e pacientes
Nusinersen	ENDEAR ¹	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo• Início na infância• AME tipo 1, N=121, idade ≤7 meses
	CHERISH ²	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo• Início tardio• AME tipo 2/3, N=126, idade = 2 a 9 anos
Onasemnogene abeparvovec	START ⁴	<ul style="list-style-type: none">• Fase I, aberto, para determinação da dose• AME tipo 1, N=15
	STRIVE ⁵	<ul style="list-style-type: none">• Fase III, aberto, braço único• AME tipo 1, N=22
Risdiplam	FIREFISH ⁷	<ul style="list-style-type: none">• Fase II/III, aberto, estudo pivô em duas partes• AME tipo 1, N=62
	SUNFISH ⁸	<ul style="list-style-type: none">• Fase II/III, duas partes, duplo-cego, controlado por placebo estudo pivô• AME tipo 2/3, N=231, idade = 2 a 25 anos

Estudos em crianças pré-sintomáticas

NURTURE³

- Fase II, aberto, braço único
- Bebês geneticamente diagnosticados com probabilidade de desenvolver AME tipo 1/2
- N=25, idade ≤6 semanas

SPRINT⁶

- Fase III, aberto, braço único, multicêntrico
- AME tipo 1, N=30, idade ≤6 semanas

RAINBOWFISH (recrutando)⁹

- Aberto, braço único, multicêntrico
- AME tipo 1, idade ≤6 semanas

AME, atrofia muscular espinhal.

1. Finkel RS, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1723–32; 2. Mercuri E, et al. *N Engl J Med*. 2018;378:625–35; 3. De Vivo DC, et al. *Neuromuscul Disord*. 2019;11:842–56;

4. Mendell JR, et al. *N Engl J Med*. 2017;377:1713–22; 5. NCT03306277; 6. NCT03505099; 7. NCT02913482; 8. NCT02908685; 9. NCT03779334.

Estudos clínicos listados por seu identificadores em: ClinicalTrials.gov (acessado em 25 de novembro de 2020).

Resultados em crianças com AME tratadas com nusinersen quando sintomáticas em comparação às crianças tratadas pré-sintomaticamente

ENDEAR: tratamento com nusinersen iniciado quando sintomático¹



AME tipo 1
N=121
Idade ≤7 meses

Resultados

- **51%** dos pacientes do grupo de nusinersen versus **0%** no grupo de controle foram **responsivos no aspecto motor aos 9 meses**

No grupo de nusinersen:

- 22% atingiram controle da cabeça, 10% rolamento, 8% sentaram-se sozinhos, 1% ficaram de pé
- 63% de redução no risco de mortalidade em comparação ao grupo de controle (TR, 0,37; IC 95%, 0,18–0,77; P=0,004)

No fim do estudo ENDEAR, 31/80 (39%) dos bebês tratados com nusinersen com início da AME na infância morreram ou necessitaram de ventilação permanente

NURTURE: tratamento com nusinersen iniciado pré-sintomaticamente²



Bebês geneticamente diagnosticados com probabilidade de desenvolver AME tipo 1 ou 2
N=25, idade ≤ 6 semanas

Resultados

Aos 2,9 anos:

- **100% não necessitaram de ventilação permanente**
- 100% conseguiram sentar sem suporte
- 92% conseguiram andar com assistência
- 88% conseguiram andar independentemente

Resultados em crianças tratadas com onasemnogene abeparvovec quando sintomáticas em comparação a crianças tratadas pré-sintomaticamente

STRIVE-US: Onasemnogene abeparvovec iniciado quando sintomático¹



AME tipo 1
N=22
Idade ≤6 meses



Estudo
dos EUA

Resultados (entre 19 pacientes que chegaram, ou teriam chegado, a 13,6 meses no limite de corte dos dados)

- **17 (89%)** estavam sobrevivendo sem ventilação permanente em comparação a 25% de sobrevivência no grupo de história natural não tratado
- **5/6 (83%) dos pacientes com** ≥18 meses de idade conseguiram sentar independentemente por ≥30 segundos
- A pontuação média (intervalo) na linha basal de acordo com o CHOP-INTEND era de 32 (18 a 52) e aumentou em 6,9, 11,7, e 14,3 pontos nos meses 1, 3, e 5, respectivamente

SPR1NT: Tratamento com onasemnogene abeparvovec iniciado pré-sintomaticamente²



Idade ≤6 semanas

Duas cópias de *SMN2* , n=14
Três cópias de *SMN2* , n=15

Resultados (dados intermediários até 31 de dezembro de 2019)

- Idade média na última visita de acompanhamento: 11,2 meses (duas cópias de *SMN2*) e 9,7 meses (três cópias de *SMN2*)
- **Todos os pacientes estavam vivos e nenhum necessitava de suporte ventilatório na última visita**

Entre os pacientes com duas cópias do *SMN2* :

- 8/14 bebês conseguiram sentar independentemente na faixa normal de idade
- 4/14 caminharam independentemente dentro da faixa normal de idade
- Todos os pacientes atingiram uma pontuação do CHOP-INTEND de ≥50 pontos

Entre os pacientes com três cópias do *SMN2* :

- 4/15 conseguiram ficar de pé sem ajuda dentro da janela de referência da OMS; 3 desses pacientes também conseguiram andar sem assistência

AME, atrofia muscular espinhal; CHOP-INTEND, Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; OMS, Organização Mundial da Saúde; SMN, sobrevivência do neurônio motor.

1. Day JW, et al. Abstract 40. Apresentado na: 2020 MDA Clinical & Scientific Conference (virtual); 2. Strauss KA, et al. *Neurology*. 2020;94(Suppl. 15):2384.

Evidência de demora no diagnóstico de AME

Revisão sistemática da literatura 2015¹



Estudos em AME publicados entre 2000 e 2014

	Tipo da AME		
	1	2	3
Tempo do início dos sintomas até o diagnóstico (meses)	3,6	14,3	43,6
Idade média no diagnóstico (meses)	6,3	20,7	50,3

Análise do banco de dados Cure em AME em 2018²



Banco de dados mundial de relatos de pacientes com AME



2010 a 2016



N=1.966 pacientes
(n=1.021 com AME tipo 1)

AME tipo 1	
Idade média no diagnóstico (meses)	5,2

Estudo italiano de AME em 2020³



Itália

N=480 pacientes
(n=191 com AME tipo 1)

AME tipo 1	
Idade média no início dos sintomas (meses)	2,75
Tempo do início dos sintomas até o diagnóstico (meses)	1,94
Idade média no diagnóstico (meses)	4,7

AME, atrofia muscular espinhal.

1. Lin CW, et al. *Pediatr Neurol*. 2015;53:293–300; 2. Belter L, et al. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5:167–76; 3. Pera MC, et al. *PLoS One*. 2020;15:e0230677.

Triagem de recém-nascidos para AME

TRN nos EUA¹



33 Estados atualmente fazem a triagem para AME



68% dos bebês recém-nascidos são triados

Projeto piloto alemão²



Alemanha, Baviera e Renânia do Norte-Vestfália



165.525 crianças triadas
22 casos de AME identificados



Janeiro de 2018 a fevereiro de 2019



Taxa de incidência de AME = 1:7.524

7/10 pacientes com duas ou três cópias de *SMN2* foram tratados pré-sintomaticamente e não apresentaram fraqueza muscular na idade de 1 mês a 1 ano

Estudo piloto de TRN na Bélgica³



Lançamento de um novo programa de TRN na Bélgica



Para incluir 17.000 neonatos/ano

A extensão da cobertura para todo o sul da Bélgica para triar 55.000 bebês/ano está em andamento



Estudo piloto de três anos em um laboratório de triagem neonatal na Bélgica



Método de TRN para deleções homozigóticas do exon 7 no gene *SMN1*

TRN na Austrália⁴



Austrália



- 103.903 bebês triados
- 10 casos de AME identificados
- 9/10 geneticamente confirmados
- 4/10 apresentaram sinais clínicos de AME em 4 semanas
- Tempo mediano para a implementação do plano de tratamento = 26,5 dias a partir do nascimento



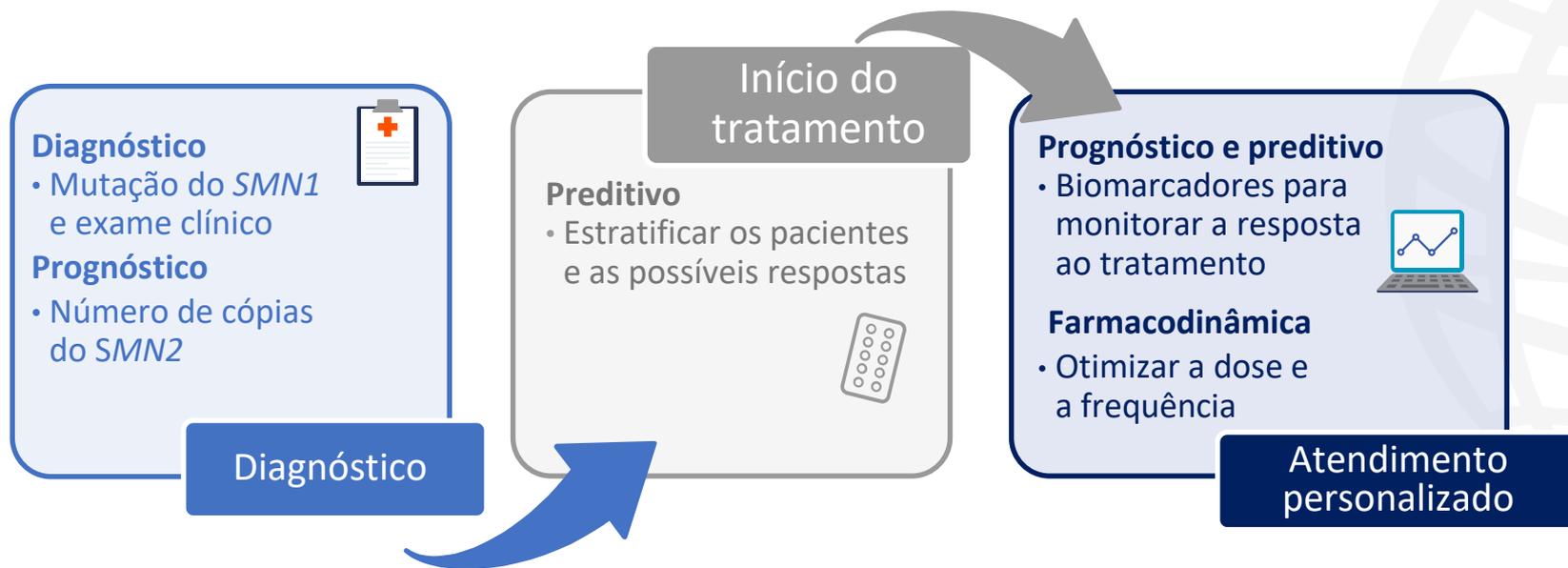
1 de agosto de 2018 a 31 de julho de 2019

A European Alliance for Newborn Screening in SMA (AME) busca a triagem de recém-nascidos em todos os países europeus até 2025⁵

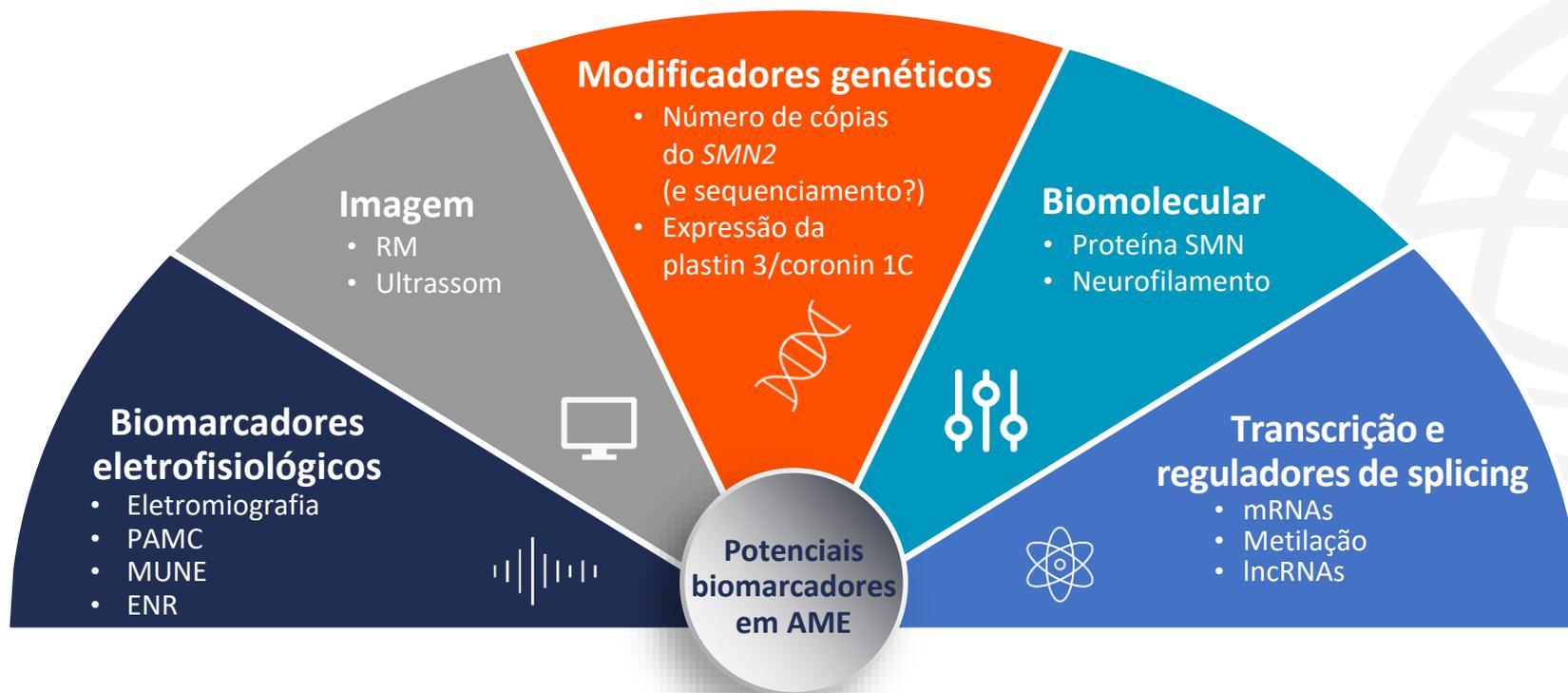
AME, atrofia muscular espinhal; SMN, sobrevivência do neurônio motor; TRN, triagem de recém-nascido.

1. CureSMA. Disponível em: www.curesma.org/newborn-screening-for-sma/ (acessado em 25 de novembro de 2020); 2. Vill K, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6:503–15; 3. Boemer F, et al. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:343–9; 3; 4. Kariyawasam D, et al. *Genet Med.* 2020;22:557–65; 5. SMA Europe. Disponível em: www.sma-europe.eu/opening-a-new-horizon-for-children-born-with-sma/ (acessado em 25 de novembro de 2020).

Potencial função dos biomarcadores na abordagem personalizada para diagnóstico e controle de pacientes com AME



Potenciais biomarcadores em AME



AME, atrofia muscular espinhal; ENR, estímulo nervoso repetitivo; lncRNA, ácido ribonucleico não codificador longo; mRNA, micro ácido ribonucleico; MUNE, estimativa do número de unidades motoras; PAMC, potencial ação muscular composta; RM, ressonância magnética; SMN, sobrevivência do neurônio motor. Kariyawasam DST, et al. *Front Neurol.* 2019;10:898.