



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pediatria

Novas abordagens terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal tipo I

Maria Fernandes Ferrão Pereira

Orientado por:

Dr^a Joana Malveiro Castelhanito Lourenço Coelho

Maio'2022

Resumo

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença autossómica recessiva, causada pela deleção homozigótica do gene 1 de sobrevivência do neurónio motor (survival of motor neuron 1, SMN1). É caracterizada clinicamente pela perda de função progressiva e irreversível dos neurónios motores, com conseqüente perda da função muscular. A AME tipo 1, a forma de apresentação mais comum e a segunda forma mais grave da doença, surge antes dos 6 meses de idade e antes da existência das novas abordagens terapêuticas os doentes apresentavam um declínio rápido e progressivo da função motora, culminando em morte ou necessidade de ventilação permanente antes dos 2 anos de idade. Atualmente encontram-se disponíveis as seguintes opções terapêuticas: nusinersen, onasemnogene aberparvovec e risdiplam.

Pretende-se rever a literatura publicada acerca do nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) e risdiplam (Evrysdi®) relativamente à eficácia, segurança, bem como o respetivo efeito na progressão da AME tipo 1.

Neste contexto, irá proceder-se à pesquisa na base de dados PubMed por artigos científicos publicados acerca da AME e ensaios clínicos sobre os respetivos tratamentos supra-mencionados.

Palavras-chave: Nusinersen, Spinraza, Onasemnogene Abeparvovec, Zolgensma, Risdiplam, Evrysdi, Spinal Muscular Atrophy, Treatment.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo quaisquer responsabilidades à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Spinal Muscular Atrophy (SMA) describes an autosomal recessive disorder that occurs due to homozygous deletion in the survival of the motor neuron 1 gene (SMN1). The disorder is clinically characterized by irreversible and progressive neuronal degeneration, causing potential progressive muscle atrophy and weakness. The most common yet second most serious form of the disease, SMA type 1, appears before the 6-month age. Before the new approaches take place in therapeutic, the infants presented a rapid and progressive loss of motor function, ending up being fatal in some cases or requiring permanent ventilation before the 2nd year of life. Currently, the therapeutic options of nusinersen, onasemnogene aberparovvec, and risdiplam are available.

It is the intention of this work to review publicly available literature related to nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparovvec (Zolgensma®), and risdiplam (Evrysdi®). It aims to explore the effects of these methods in terms of efficiency, effectiveness, safety, and the progression proved to treat SMA type 1. The revision will be made through the PubMed database, specifically from scientific articles published on the SMA topic and clinical trials of the supra mentioned treatments.

Keywords: Nusinersen, Spinraza, Onasemnogene Abeparovvec, Zolgensma, Risdiplam, Evrysdi, Spinal Muscular Atrophy, Treatment.

Índice

Resumo	I
Abstract.....	II
Lista de Abreviaturas	IV
Introdução	1
Métodos.....	2
AME	3
Apresentação clínica e classificação da AME.....	4
Tratamento	6
Nusinersen.....	6
Onasemnogene abeparvovec.....	11
Risdiplam	17
Escolha do tratamento.....	21
Biomarcadores.....	22
Rastreamento neonatal.....	23
Conclusão.....	24
Bibliografia	25

Lista de Abreviaturas

AAV9- *Adeno-associated Viral serotype 9*

ALT- Alanina Aminotransferase

AME - Atrofia Muscular Espinhal

ASO- *Antisense Oligonucleotide*

AST - Aspartato Aminotransferase

BSID-III - *Bayley Scales of Infant Development - third edition*

CHOP INTEND - *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease*

CK- *Creatine Kinase*

DMTs – *Disease-Modifying Therapies*

DNA- *Desoxyribonucleic Acid*

EMA- *European Medicines Agency*

FDA- *Food and Drug Administration*

HFMSE- *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* HINE - *Hammersmith Infant Neurological Examination*

LCR- Líquido Cefalorraquidiano

LSN - Limite Superior do Normal

MAT - Microangiopatia Trombótica

MLPA - *multiplex ligation-dependent probe amplification*

mRNA- *Messenger Ribonucleic Acid*

NGS- *Next-generation Sequencing*

OMS- Organização Mundial de Saúde

pNF-H- *Phosphorylated Neurofilament Heavy*

PCR- *Polymerase Chain Reaction*

qPCR- *Quantitative Polymerase Chain Reaction*

RNA- *Ribonucleic Acid*

SMN- *Survival Motor Neuron*

SNC- *Sistema Nervoso Central*

Introdução

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) corresponde a um grupo de doenças genéticas neuromusculares que se caracteriza pela degradação dos neurónios motores alfa do corno anterior da medula espinhal. (Mercuri et al., 2018) É a principal causa genética de mortalidade infantil, com uma incidência estimada de 1 em cada 11.000 nascimentos e uma frequência de portadores de 1/40 a 1/60. (Kolb & Kissel, 2015; *SMA Foundation. About SMA: Overview*, n.d.; Verhaart et al., 2017)

Trata-se de uma doença autossómica recessiva, consequência da deleção bialélica do exão 7 (em 95% dos casos) ou mutação pontual na região 5q13.3 do gene 1 de sobrevivência do neurónio motor (SMN1) nas restantes situações. (Lefebvre S, 1995) Este gene é responsável pela codificação da proteína SMN1 que garante a sobrevivência dos neurónios motores alfa. Por definição, indivíduos com AME carecem deste gene, garantindo a produção da proteína SMN em menor quantidade a partir de múltiplas cópias do gene SMN2. Apesar da similaridade dos dois genes, a mutação que os distingue implica a exclusão do exão 7 na maioria dos transcritos do gene SMN2, gerando uma proteína não funcional. O número de cópias que possuem correlaciona-se inversamente com a severidade fenotípica da doença. (Feldkötter et al., 2002)

Neste sentido, a base do tratamento da AME parece estar no aumento da expressão da proteína SMN, que pode ser alcançada através da re-expressão do gene SMN1 ou alterando o *splicing* do gene SMN2 por forma a incluir o exão 7.

A história natural da doença mudou significativamente desde a introdução dos fármacos modificadores de doença (DMTs), que têm como principal objetivo restabelecer a SMN. Atualmente estão aprovadas 3 terapêuticas pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA): nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) e risdiplam (Evrysdi®). (*Evrysdi. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.; *Spinraza. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.; *Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Este trabalho pretende rever a literatura acerca da doença e mecanismos moleculares, assim como as referidas terapêuticas, relativamente à eficácia, efeitos na progressão da doença e segurança.

Métodos

Este trabalho de revisão teve por base a pesquisa de artigos publicados entre 2012 e 2022 no motor de pesquisa PubMed e nos *websites* oficiais da MDA (*Muscular Dystrophy Association*), AAN (*American Academy of Neurology*), SPN (*Sociedade Portuguesa de Neuropediatria*), EPNS (*European Paediatric Neurology Society*).

As palavras-chave utilizadas foram: Nusinersen, Spinraza, Onasemnogene Abeparvovec, Zolgensma, Risdiplam, Evrysdi, Spinal Muscular Atrophy type 1, Treatment.

Foram também utilizadas bibliografias mencionadas nos artigos encontrados. Foram incluídos estudos de *Systematic reviews*, *Scientific reports*, *Review articles*, *Research articles*, *Original articles*. Os artigos mais relevantes foram selecionados através da análise do Abstract.

AME

A AME foi descrita pela primeira vez por Werdnig em 1891 quando apresentou o caso de fraqueza muscular em dois irmãos e nos anos seguintes Hoffmann descreveu 7 casos semelhantes. A identificação do gene SMN1 enquanto causa da AME deve-se ao trabalho de Melki e colegas em 1994. (Arnold & Fischbeck, 2018; Aslesh & Yokota, 2022)

Nos humanos existem 2 formas do gene SMN: uma forma telomérica, SMN1, e uma forma centromérica, SMN2. (Keinath et al., 2021) O gene SMN1 produz transcriptos que codificam a forma funcional da proteína SMN. O gene SMN2 é uma cópia idêntica do gene SMN1, à exceção da substituição de uma base (citosina para tirosina) e que resulta na exclusão do exão 7 durante o *splicing* do ácido ribonucleico pré-mensageiro (pré-mRNA) em 90% dos transcritos. Assim, produz uma proteína truncada, não funcional, que é rapidamente degradada. (Chen, 2020) Uma vez que os doentes com AME apresentam alterações na expressão de SMN1, dependem do gene SMN2 para a produção de proteína SMN e, efetivamente, é o número de cópias afetadas deste gene que dita a severidade fenotípica, de forma inversamente proporcional. (Feldkötter et al., 2002)

A proteína SMN está envolvida em vários pontos da via de metabolismo do RNA em conjunto com spliceossoma, desempenha funções de reparação do ácido desoxirribonucleico (*desoxyribonucleic acid*, DNA), sinalização celular, endocitose e autofagia. Está presente no citoplasma e no núcleo de quase todas as células do organismo, com níveis de expressão mais significativos no cérebro, fígado, rim, medula espinhal e moderados em tecidos cardíacos e músculo-esquelético. No entanto, a carência desta proteína afeta principalmente a homeostasia dos neurónios motores, com degradação progressiva dos mesmos. O motivo pelo qual isto acontece é desconhecido. (Singh RN, 2017)

Atualmente, perante elevada suspeita clínica, o diagnóstico baseia-se em testes genéticos moleculares, através de *multiplex ligation-dependent probe amplification* (MLPA), *quantitative polymerase chain reaction* (qPCR) ou *next-generation sequencing* (NGS). (Keinath et al., 2021; Mercuri et al., 2018)

Apresentação clínica e classificação da AME

A AME é caracterizada por um quadro clínico com fraqueza muscular, simétrica, de predomínio proximal e progressiva, com ou sem envolvimento bulbar, axial e intercostal, resultante da degeneração e perda dos neurónios motores espinhais. Estes doentes não apresentam afeção da capacidade neurocognitiva. Dada a apresentação clínica heterogénea e variável é historicamente classificada em 3 tipos, com base na idade de início de sintomas e o desenvolvimento máximo da função motora. Subsequentemente, foi adicionado o tipo 0 (para incluir os doentes com sintomas pré-natais) e o tipo 4 (referente a início de sintomas na idade adulta). (Bisaccia, 2021)

- O tipo 0 corresponde à forma mais grave de AME. Caracteriza-se por sintomas pré-natais como diminuição dos movimentos *in útero*; apresentam fraqueza muscular grave, hipotonia global, arreflexia, paralisia facial bilateral e falência respiratória precoce. Podem ainda manifestar disfunção talâmica, cardíaca, vascular ou sensorial dada a escassa quantidade de proteína SMN circulante. Têm apenas 1 cópia de SMN2 e esperança média de vida aproximada de 6 meses. (Aslesh & Yokota, 2022)
- O tipo 1 corresponde a aproximadamente 60% dos casos. Estes doentes apresentam fraqueza muscular grave, hipotonia, flacidez, arreflexia, incapacidade de se sentar independentemente, respiração paradoxal e envolvimento bulbar (com disfagia) e fasciculações da língua. É subclassificado em 3 subtipos de A a C de acordo com a idade de início de sintomas e a etapa motora que conseguem adquirir. A forma mais grave é o subtipo 1A, com início de sintomas no período neonatal. Não apresentam controlo cefálico e têm a menor esperança de vida dos doentes com AME tipo 1. O subtipo 1B caracteriza-se por início de sintomas após o período neonatal e estes doentes não adquirem controlo cefálico. O subtipo C enquadra doentes que iniciam sintomas após o período neonatal e que adquirem controlo cefálico.

De um modo geral, os doentes com AME tipo 1 sem suporte ventilatório mecânico, nutricional ou outras intervenções terapêuticas, têm uma esperança de vida até 2 anos. Estes doentes possuem habitualmente 2 cópias do gene SMN2. O início mais precoce de sintomas é um preditor de gravidade da doença,

com piores *outcomes* e menor esperança média de vida. (R. Finkel et al., 2015; Kolb et al., 2017)

- O tipo 2 apresenta melhor prognóstico que os anteriores. Caracteriza-se por um início de sintomas entre os 6 e 18 meses de idade e pela capacidade de sentar independentemente, apesar de não conseguirem andar sem suporte. Apresentam também diminuição da força muscular, hipotonia, hiporreflexia, disfunção respiratória. A maioria dos doentes tem 3 cópias de SMN2. (Aslesh & Yokota, 2022)
- O tipo 3 caracteriza-se por início de sintomas a partir dos 18 meses de idade sendo fenotipicamente muito variável. São doentes que, apesar de adquirirem a capacidade de andar, perdem posteriormente esta capacidade e podem apresentar tremor das mãos (poliminimioclonia). Têm geralmente entre 3-4 cópias de SMN2 e uma esperança média de vida semelhante à população em geral. (Aslesh & Yokota, 2022)
- O tipo 4 corresponde aos doentes que apresentam sintomas ligeiros a moderados com início na idade adulta e que possuem mais de 4 cópias de SMN2. (Aslesh & Yokota, 2022)

A história natural da doença mudou significativamente desde a introdução das terapêuticas modificadoras, sendo que atualmente o espectro clínico da AME é um contínuo, com uma melhoria progressiva da função motora e aumento da esperança média de vida. (Chen, 2020)

Tratamento

O conhecimento do mecanismo genético subjacente à AME permitiu o desenvolvimento de terapêuticas dirigidas, com vista a aumentar a produção de proteína SMN funcional.

Nusinersen

Nusinersen (Spinraza®) é um oligonucleótido antisense (antisense oligonucleotide - ASO) que aumenta a proporção de inclusão do exão 7 em transcrições do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) do gene SMN2. Tal deve-se à ligação a um local de supressão de *splicing* intrónico que se encontra no intrão 7 do pré-mRNA do SMN2, deslocando os fatores de *splicing* que normalmente suprimem o *splicing*. Isto permite a retenção do exão 7 no mRNA do SMN2 e, por conseguinte, quando o mRNA do SMN2 é produzido, o mesmo pode ser traduzido numa proteína funcional de SMN de extensão total. (*Spinraza. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

O nusinersen foi aprovado pela FDA em dezembro de 2016 e pela EMA em maio de 2017, como a primeira terapêutica dirigida à AME em idade pediátrica e adulta. O modo de administração é intratecal por forma a garantir a atuação no sistema nervoso central (SNC), dada a sua fraca capacidade para atravessar a barreira hemato-encefálica. Tem um tempo de semivida estimado entre 135 e 177 dias.(Abbas et al., 2022)

A posologia recomendada é 12mg (5ml) por administração. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível após o diagnóstico, segundo o esquema de 4 doses de carga, com as primeiras 3 doses administradas com intervalo de 14 dias e a quarta e última dose 35 dias após a terceira (dia 0, 14, 28, 63). Posteriormente, a terapêutica de manutenção corresponde a uma administração a cada 4 meses. (*Spinraza. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

O estudo ENDEAR (NCT02193074) foi um estudo de fase 3, aleatorizado, com dupla ocultação, controlado, que teve como objetivo avaliar o efeito do nusinersen na função motora e na sobrevivência dos doentes. Neste sentido incluiu 121 lactentes sintomáticos (com idade igual ou inferior a 7 meses e com início de sintomas antes dos 6 meses de idade). As características da doença no início do estudo eram semelhantes em ambos os grupos. (R. S. Finkel et al., 2017)

Os parâmetros de avaliação primários para a análise foram a resposta de uma etapa motora do desenvolvimento, definida pelo Exame Neurológico para Lactentes de Hammersmith (Hammersmith Infant Neurological Examination - HINE) (correspondente a um aumento ≥ 2 pontos [ou pontuação máxima] na capacidade de dar pontapés ou um aumento ≥ 1 ponto nas etapas motoras de controlo da cabeça, rebolar, sentar, gatinhar, pôr-se de pé ou andar e melhorias em mais categorias de etapas motoras do que agravamentos), bem como a sobrevida sem acontecimentos (nomeadamente necessidade de ventilação permanente- definida como ≥ 16 horas de ventilação/dia, continuamente durante > 21 dias, na ausência de um acontecimento agudo reversível ou traqueostomia).

Na análise final uma percentagem estatisticamente significativa maior de doentes atingiu as etapas do desenvolvimento motor no grupo tratado (51%) em comparação com o grupo de controlo (0%). Relativamente ao parâmetro de sobrevida livre de eventos ameaçadores de vida, o grupo tratado apresentou efeitos estatisticamente significativos na sobrevida sem intercorrências, na sobrevida global e na percentagem de doentes com uma melhoria de pelo menos 4 pontos, relativamente aos valores iniciais, no Teste de Doença Neuromuscular para Lactentes do Hospital Pediátrico da Filadélfia (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease - CHOP INTEND).

O estudo foi terminado na sequência da análise estatística positiva do parâmetro de avaliação primário em estudo.

Para acompanhar estes doentes a longo prazo, depois do estudo supra-mencionado, seguiu-se o ensaio clínico SHINE (NCT02594124). Trata-se de um estudo de extensão aberto, com início em novembro de 2015 e término estimado para agosto de 2023. Foi estruturado para avaliar os efeitos a longo prazo da terapêutica com nusinersen quanto à função motora e qualidade de vida. Neste sentido, 89 dos doentes que participaram em ensaios prévios foram convidados a ser seguidos no SHINE. Entre os doentes tratados do estudo SHINE, 36% conseguiam sentar-se independentemente sem suporte e 5% conseguiam andar com assistência, comparativamente a 0% dos doentes que adquiriram estas capacidades no grupo controlo com simulação. Demonstrou-se eficácia

sustentada do nusinersen durante anos de tratamento, na melhoria da função motora e na estabilização da doença. Os benefícios máximos do tratamento verificaram-se em doentes que o iniciaram antes dos 7 meses de idade, no entanto também adolescentes e doentes com início de sintomas tardio também adquiriram a capacidade de se sentar e ficar de pé. (*Spinraza Shows Sustained Efficacy Over Years of Use, SHINE Data Find, 2020*)

O ensaio clínico NURTURE (NCT02386553) é um ensaio sem ocultação em 25 lactentes pré-sintomáticos (com idade igual ou inferior a 6 semanas), geneticamente diagnosticados com AME (com 2 ou 3 cópias do gene SMN2). Pretende a avaliação a longo-prazo (por um período de 5 anos) da eficácia, segurança, tolerância e perfil farmacocinético de múltiplas doses de nusinersen. O parâmetro de avaliação primário é o tempo até à morte ou intervenção respiratória. (de Vivo et al., 2019)

Uma análise interina do ensaio em fevereiro de 2021 (média de tempo no estudo de 4.9 anos) deu conta todos os doentes estavam vivos e sem necessidade de ventilação permanente. 4 dos 25 doentes necessitaram de suporte ventilatório durante um período de doença aguda. Todos os doentes atingiram a etapa motora de se sentarem sem apoio, 24 dos 25 (96%) foram capazes de andar com assistência e 23 dos 25 doentes (92%) eram capazes de andar sozinhos. A maioria das crianças atingiu esses marcos motores (capacidade de sentar sem apoio, andar com assistência e andar independentemente) no percentil 99 da janela de idade estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para crianças saudáveis. Nenhuma habilidade motora adquirida foi perdida durante o período de observação. Estes dados enfatizam a segurança do nusinersen a longo prazo e o benefício de iniciar o tratamento o mais precocemente possível. (*Nusinersen Effect in Presymptomatic SMA Infants: 4.9 Year Interim of the NURTURE Study, n.d.*)

O ensaio clínico DEVOTE (NCT04089566) é um ensaio fase 2/3 controlado com aumento de dose. Pretende avaliar a segurança, tolerância e potencial eficácia (mensurada pelo CHOP-INTEND) do nusinersen quando administrada uma dose superior à atualmente aprovada (12mg), num grupo abrangente de doentes com AME (incluindo adultos). Os dados de abril de 2021 referentes à parte A do estudo não sugerem problemas de segurança com uma dose de indução e manutenção de nusinersen de 28mg. Não foram

relatados efeitos adversos potencialmente diretamente relacionados com esta dose. A parte B do estudo irá avaliar um regime de 2 doses de indução de 50mg seguidas de doses de manutenção de 28mg cada 4 meses. (*DEVOTE Trial Results*, n.d.)

RESPOND trata-se de um estudo de fase 4 que pretende avaliar a resposta ao esquema terapêutico que combina nusinersen e onasemnogene abeparvovec, bem como a segurança e tolerância deste em doentes diagnosticados com AME tipo 1 que tiveram resposta clínica insuficiente ao primeiro tratamento.

Foram criados 2 grupos. O primeiro grupo incluiu 7 doentes com AME tipo 1, com idades entre 2 e 6 meses, que receberam a seguinte combinação terapêutica: 6 dos 7 receberam primeiro nusinersen e depois onasemnogene abeparvovec-xioi; apenas 1 deles recebeu primeiro onasemnogene abeparvovec-xioi e 18 meses depois nusinersen. O segundo grupo (grupo controlo), constituído por 6 doentes que receberam apenas nusinersen, também com idades entre 2 e 6 meses aquando do início do tratamento.

A análise dos scores motores mostra que esta combinação providencia uma ligeira melhoria da função motora após a toma do 2º tratamento comparativamente ao 1º. Quanto à necessidade de assistência ventilatória, parece apresentar uma melhoria idêntica. Em ambos os grupos de doentes, verifica-se melhoria ao longo do tempo mas estas são mais significativas no período imediato após o tratamento.

Efetivamente esta combinação não parece ter benefício suplementar significativo em termos de função motora ou status respiratório. No entanto, confirma que, quando avaliado a idade do doente aquando do início do tratamento e outros parâmetros, a eficácia terapêutica depende essencialmente do momento da primeira administração, sendo tanto mais benéfico quando mais precocemente for iniciado, idealmente antes do início dos sintomas. A trajetória da curva da progressão motora tende a abrandar o seu crescimento, principalmente depois dos primeiros 6-12 meses pós administração do fármaco, independentemente do tratamento em causa. (Mirea et al., 2021)

Apesar dos inúmeros benefícios já mencionados, o nusinersen não é desprovido de riscos e desafios. A punção lombar necessário à sua administração torna-se mais difícil

com a progressão da escoliose em casos de doença avançada bem como o desenvolvimento de fibrose nesses locais. (Klotz et al., 2021)

A administração intratecal para garantir a penetração nos motoneurónios centrais, impede, por outro lado, a sua distribuição a nível periférico. Assim, apesar dos benefícios na função motora, não se verificou ser tão eficaz na prevenção ou correção de outras complicações não motoras, nomeadamente deformidades, dificuldades na alimentação ou escoliose severa em doentes com AME tipo 1. Dada a implicação destas comorbilidades na função respiratória dos doentes, destaca-se a importância da sua monitorização por forma a evitar complicações respiratórias, que constituem a principal causa de morte destes doentes. (Lavie et al., 2022)

Outros potenciais riscos do tratamento com nusinersen são trombocitopenia e alterações da coagulação, bem como toxicidade renal. (*Spinraza. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

A nível molecular, os níveis de neurofilamentos fosforilados de cadeia pesada (*phosphorylated neurofilament heavy* pNF-H) parecem ser um potencial biomarcador da severidade da doença e da resposta ao tratamento com nusinersen em doentes sintomáticos. pNF-H é uma proteína estrutural do citoesqueleto e neurónio específica, que é libertada na sequência de dano axonal para o líquido cefalorraquidiano (LCR) e plasma. Os doentes que integraram o estudo NURTURE, apesar de pré-sintomáticos para a doença, apresentavam níveis elevados de pNF-H, indicando que a doença estava biologicamente ativa. A sua monitorização durante o estudo mostrou o declínio significativo após o tratamento (com nusinersen) até estabilizar em níveis baixos, em plateau. Em suma, estes resultados elucidam para a necessidade de um rastreio neonatal desta condição, por forma a permitir iniciar o tratamento precocemente. (Keinath et al., 2021)

Onasemnogene abeparvovec

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) é uma terapia génica que visa a introdução de uma cópia funcional do gene SMN1. Trata-se de um vetor baseado num adenovírus serotipo 9 (*adeno-associated viral serotype, AAV9*) recombinante não replicante que contém o DNA complementar do gene humano SMN, estável e funcional. Está comprovada a capacidade de o capsídeo de AAV9 atravessar a barreira hematoencefálica e transduzir neurónios motores. A expressão deste transgene é controlada por um promotor constitutivo (e híbrido de beta-actina de galinha potenciada por citomegalovirus) que permite uma expressão contínua da proteína SMN. É obtido a partir de tecnologia de ADN recombinante, nas células renais embrionárias humanas. (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento., n.d.*)

Onasemnogene foi aprovado em maio de 2019 pela FDA e em maio de 2020 pela EMA. Está indicado para o tratamento de doentes de idade inferior a 2 anos com AME 5q, com mutação bialélica no gene SMN 1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1, bem como doente com AME 5q com uma mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2. A dose aprovada corresponde a $1,1 \times 10^{14}$ genomas do vetor/kg peso corporal doente (entre 2,6 e 21,0 kg de peso) e é administrado numa perfusão intravenosa única durante 60 minutos. (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento., n.d.*)

Está recomendada a avaliação laboratorial basal previamente ao início da terapêutica, a destacar: pesquisa de anticorpos anti-AAV9, função hepática (alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubina total), função renal (creatinina), hemograma completo (incluindo hemoglobina e contagem de plaquetas) e troponina I.

Ocorrerá uma resposta imunológica ao capsídeo do AAV9 após administração de onasemnogene abeparvovec. Isto pode levar a aumentos nas aminotransferases hepáticas, elevações da troponina-I ou trombocitopenia. Para diminuir a resposta imunológica, é recomendada uma imunomodulação com corticosteroides.

A segurança e eficácia de onasemnogene abeparvovec foi estudada num ensaio clínico fase 1 – START (NCT 02122952) que incluiu 2 grupos de doentes (15 no total), sendo que 3 destes receberam uma dose baixa de onasemnogene abeparvovec (6.7×10^{13} vg/kg de peso) e 12 receberam uma dose alta (2.0×10^{14} vg/kg de peso do doente). Todos os

doentes possuíam deleção homozigótica do exão 7 do gene SMN1 e 2 cópias do gene SMN2 e iniciaram sintomas até aos 6 meses de idade. A elevação sérica das aminotransferases no primeiro doente levou à instituição protocolar de prednisolona oral durante 4 semanas após a administração da terapêutica. Foram avaliados primariamente os parâmetros de segurança, em particular, efeitos adversos de grau 3 ou superior, diretamente relacionados com o tratamento. Também foi avaliado o tempo livre de acontecimentos, como a morte ou necessidade de ventilação permanente. (Mendell et al., 2017)

No final do estudo (24 meses após tratamento), todos os doentes tratados estavam livres de acontecimentos; 10 dos 12 doentes conseguiam sentar-se sem apoio durante ≥ 10 segundos, 9 doentes conseguiam sentar-se sem apoio durante ≥ 30 segundos e 2 doentes conseguiam sentar-se sem apoio e levantar-se e andar sozinhos. Um dos 12 doentes não atingiu o controlo de cabeça como o marco motor máximo antes da idade dos 24 meses. (Mendell et al., 2017)

Estes resultados são clinicamente significativos quando comparados com a história natural da doença, com 8% de sobrevivência e incapacidade da maioria de desenvolvimento da função motora mencionados previamente. Além disso, a comparação de ambas as cohorts permite estabelecer uma relação dose-dependente que suporta a sua eficácia. (Mendell et al., 2017)

13 destes doentes estão integrados num estudo de longa duração (START LTFU) que pretende avaliar a segurança do onasemnogene aberpavovec a longo prazo. Assim, a análise interina de Junho de 2020 revelou que, apesar de 8 dos 13 doentes terem reportado efeitos adversos graves, estes não foram comprovados como diretamente relacionados ao tratamento. Todos os doentes que receberam a dose terapêutica mantêm-se livres de acontecimentos (nomeadamente sem necessidade de suporte ventilatório permanente). Todos os doentes mantiveram as capacidades motoras prévias ou adquiriram novas. 7 dos 13 doentes estavam sob tratamento com nusinersen. Estes dados comprovam a durabilidade da eficácia do onasemnogene e o favorável perfil benefício-risco. (Jerry R. Mendell, n.d.)

Existe ainda um estudo global fase 3 designado *Gene Replacement Therapy Clinical Trial*, para participantes com AME tipo 1 (STR1VE), que incluiu o estudo STR1VE-US nos Estados Unidos, STR1VE-EU na Europa e o STR1VE-AP na Ásia.

O ensaio clínico STR1VE-EU (NCT03461289) é um ensaio aberto, multicêntrico, de braço único, que avalia a eficácia e segurança de uma toma única de onnasenogene em doente com AME tipo 1 (com deleção bialélica de SMN1 ou mutação pontual do gene ou 2 cópias do gene SMN2) com menos de 6 meses de idade. Assim, no início do estudo, todos os doentes se apresentavam sintomáticos, com diferentes graus de gravidade.

O estudo incluiu 33 doentes, sendo que todos menos um completaram o mesmo. Como parâmetro de avaliação primário foi considerado a capacidade de se sentar independentemente por mais de 10 segundos. A sobrevivência livre de eventos foi considerada parâmetro de avaliação secundário do estudo. 14 (44%) dos 32 doentes alcançaram o parâmetro de avaliação primário até aos 18 meses do estudo, comparativamente a 0% dos doentes não tratados. 31 (97%) dos 32 doentes não necessitaram de suporte ventilatório permanente (comparativamente a 6 (26%) dos 23 doentes da cohort da história natural da doença). Ainda, 32 (97%) dos 33 doentes manifestaram pelo menos 1 efeito adverso e 6 (18%) tiveram efeitos considerados graves e relacionados com o onasemnogene abeparvovec. Os efeitos adversos mais comuns foram febre, infeções do trato respiratório superior e elevação das aminotransferases. Verificou-se 1 morte, não relacionada diretamente com o tratamento, conseqüente de complicações respiratórias. Assim, comprovou-se a eficácia do onasemnogene abeparvovec em doentes com AME tipo 1, sendo o perfil benefício-risco considerado favorável para esta população. (Mercuri et al., 2021)

O ensaio clínico SPR1NT (NCT03505099) é um ensaio fase 3, aberto e de braço único que avalia a segurança e eficácia de onasemnogene em doentes com AME em fase pré-sintomática, com menos de 6 semanas de idade e que possuem 2 ou 3 cópias de SMN2. Assim, foram tratados 14 doentes com 2 cópias de SMN2 e 15 doentes com 3 cópias de SMN2 (sendo que, segundo a história natural da doença, mais de 80% dos doentes portadores de 3 cópias de SMN2 desenvolvem AME tipo 2, com incapacidade de andar). Relativamente à cohort de 2 cópias de SMN2, Todos os doentes alcançaram o parâmetro

de avaliação secundário de sobrevivência sem necessidade de suporte ventilatório de nenhum tipo até aos 14 meses de idade.

Todos os doentes alcançaram também o parâmetro de avaliação primário de aquisição da capacidade de se sentar independentemente durante pelo menos 30 segundos, sendo que 11 dos 14 doentes (79%) o alcançaram dentro da janela de desenvolvimento normal definida pela OMS. Também 11 dos 14 doentes (79%) adquiriram a capacidade de se sentar independentemente, 7 dos quais na janela de desenvolvimento normal da OMS. 9 doentes (64%) adquiriram a capacidade de andar independentemente, sendo que 5 destes atingiram este marco no período considerado normal segundo a OMS. Todos os doentes alcançaram ou mantiveram pontuações superiores ou iguais a 58 no CHOP-INTEND, sendo que na história natural da AME tipo 1 não tratada a maioria não ultrapassava a pontuação de 40. Também todos os doentes desenvolveram a motricidade fina (segundo os scores de Bayley-III) e a maioria (64%) desenvolveu a motricidade grosseira à semelhança dos seus pares saudáveis. Todos os doentes mantiveram a independência nutricional e de suporte ventilatório durante todo o estudo. Todos exceto um cumpriram o parâmetro de avaliação secundário de manutenção do peso adequado à idade, sem necessidade de outra via não-oral para alimentação. A referir também que todos os doentes apresentaram pelo menos um efeito adverso depois do tratamento, 10 dos quais foram associados diretamente à terapêutica. (Strauss et al., 2021)

Efeitos adversos

Os resultados cumulativos dos diferentes ensaios clínicos acerca da segurança do onasemnogene abeparvovec sugerem que os doentes apresentam alguns efeitos adversos, sendo que na generalidade não são graves e são facilmente tratáveis. (Zolgensma. *Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Uma vez que os ensaios clínicos são realizados em diferentes condições, a incidência das reações adversas reportadas acerca de um determinado tratamento não pode ser diretamente comparada à de um ensaio clínico de outro tratamento e pode não refletir o que se verifica na prática. (Zolgensma. *Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Imunogenicidade: No tratamento com onasemnogene é expectável que ocorra uma resposta imunológica ao capsídeo do AAV9, incluindo a formação de anticorpos contra o capsídeo de AAV9 (mesmo sob regime imunomodulador), e a resposta imunológica mediada por células T. Foi notificada uma resposta imunológica sistémica, incluindo hepatotoxicidade imunomediada, com níveis elevados de ALT e/ou AST e, por vezes, como lesão hepática aguda grave ou insuficiência hepática aguda. A hepatotoxicidade imunomediada pode requerer um ajuste do regime imunomodulador, em maior duração ou aumento da dose.

Neste sentido, previamente ao tratamento, deve ser avaliada a função hepática através de análises laboratoriais (doseamento de aminotransferases hepáticas AST e ALT e bilirrubina total).

Por forma a atenuar potenciais aumentos das aminotransferases, deve ser administrado um corticosteroide sistémico a todos os doentes no dia anterior à perfusão e que deve ser mantido durante o período mínimo de 1 mês. Depois da perfusão, a função hepática deve ser monitorizada durante pelo menos 3 meses. A redução gradual da prednisolona não deve ser considerada até os valores de AST/ALT serem inferiores a 2 vezes o limite superior do normal (LSN). (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

No caso de doentes com compromisso hepático preexistente, deve ser avaliado cuidadosamente o risco e benefício do tratamento comparativamente ao risco de não tratar o doente.

Trombocitopenia: Foram observadas diminuições transitórias na contagem das plaquetas nos estudos clínicos com doentes tratados com onasemnogene abeparvovec. Na maioria dos casos, esta situação foi mais pronunciada na primeira semana após o tratamento. Por este motivo, deve ser monitorizada a contagem das plaquetas antes e depois da perfusão até regressar ao valor basal. (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Microangiopatia trombótica: Foram notificados casos de microangiopatia trombótica (MAT) que ocorreram principalmente na primeira semana após a perfusão de onasemnogene abeparvovec, no período pós-comercialização. Trata-se de uma condição aguda, com risco de vida, que é caracterizada por trombocitopenia e anemia

hemolítica microangiopática. Foi também observada lesão renal aguda. (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Elevação da Troponina I: Foram observados aumentos nos níveis de troponina I cardíaca, após o tratamento com onasemnogene abeparvovec. Os níveis elevados de troponina I detetados em alguns doentes podem indicar uma potencial lesão no tecido miocárdico. Por este motivo, os níveis de troponina I também deve ser monitorizados durante pelo menos os 3 meses subsequentes ou até os valores normalizarem. (*Zolgensma. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

Não foram reportadas mortes relacionadas com o onasemnogene nos estudos STR1VE-US ou no STR1VE-EU; as 2 mortes reportadas foram comprovadas como não relacionadas com o tratamento pela autópsia.

Risdiplam

O risdiplam (Evrysdi®) é um modificador do splicing do RNA pré-mensageiro do gene SMN2, dirigido à AME causada por mutações no gene SMN1, no cromossoma 5q, com consequente deficiência e déficit da proteína SMN.

O risdiplam corrige o splicing do SMN2 alterando o equilíbrio da exclusão para a inclusão do exão 7 no RNA mensageiro transcrito, pelo que permite um aumento da produção da proteína SMN funcional e estável. Assim, o risdiplam trata a AME aumentando e mantendo os níveis da proteína SMN funcional. (*Evrysdi. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

O risdiplam foi aprovado pela FDA em agosto de 2020 e pela EMA em março de 2021 para o tratamento de doentes com AME a partir dos 2 meses de idade. Está disponível sob a forma de pó para solução oral. Deve ser administrado uma vez por dia, após uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias. A dose administrada é calculada de acordo com o peso e idade. Doentes entre os 2 meses e 2 anos de idade devem receber uma dose correspondente a 0,20 mg/kg de peso, independentemente do peso do doente. A partir dos 2 anos de idade, a dose a administrar é 0,25mg/kg de peso, para doentes que pesem até 20kg. Para doentes a partir dos 2 anos de idade e peso superior a 20kg deve ser administrada a dose máxima de 5mg. (*Evrysdi. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

A sua administração por via oral demonstrou boa biodisponibilidade a nível do SNC e dos tecidos periféricos. O risdiplam distribui-se de forma uniforme por todas as partes do corpo, incluindo o SNC. Atravessa a barreira hematoencefálica e, deste modo, leva ao aumento da proteína SMN no SNC e em todo o organismo. A sua presença à periferia pode mitigar a emergência de potenciais defeitos secundários consequentes da deficiência da proteína SMN nos tecidos periféricos. (Aslesh & Yokota, 2022)

Os efeitos adversos mais comuns reportados nos ensaios clínicos foram febre, diarreia, erupções cutâneas, cefaleia, artralgias, úlceras orais e infeções do trato urinário. No caso das populações de AME com início em idade infantil verificaram-se também infeções respiratórias superiores, pneumonias, vômitos e obstipação. Atualmente, continua por

esclarecer se estes efeitos são ou não diretamente causados pelos efeitos off-target do risdiplam. (Singh et al., 2020)

A eficácia do risdiplam no tratamento de doentes com AME Tipo 1 foi avaliada no ensaio clínico FIREFISH e em doentes com AME tipo 2 e 3 no ensaio SUNFISH. Outros dois estudos em doentes pré-sintomáticos (RAINBOWFISH) e em doentes com outros tratamentos prévios (JEWELFISH) foram realizados.

O ensaio clínico FIREFISH (NCT02913482) é um estudo aberto, fase 2-3, com 2 partes, que pretende investigar a eficácia, segurança, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) de risdiplam em doentes sintomáticos com AME do Tipo 1 (com doença geneticamente confirmada e 2 cópias do gene SMN2) com idade entre 1 e 7 meses. A Parte 1 do FIREFISH foi desenhada como a parte do estudo para determinação da dose, na qual participaram 21 doentes. A parte 2 do FIREFISH foi confirmatória e avaliou a eficácia de risdiplam. Os doentes da parte 1 não participaram na parte 2.

Os resultados da parte 1 mostraram que os marcos principais de função motora foram alcançados após 1 ano de tratamento. A dose foi ajustada para 0.2mg/kg e a partir dos 3 anos para 0.25mg/kg.

Na parte 2 do FIREFISH foram incluídos 41 doentes com AME Tipo 1. Um total de 17 doentes recebeu a dose terapêutica de risdiplam (dose selecionada da parte 1).

No que respeita à parte 1, o parâmetro de avaliação primário de eficácia considerado foi a proporção de doentes com a capacidade de se sentarem sem apoio, durante pelo menos 5 segundos, após 12 meses de tratamento (avaliada pelo item 22 da escala motora global – “Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil - Terceira edição” (*Bayley Scales of Infant Development - third edition, BSID-III*)).

Após 12 meses de tratamento 41% (7/17) dos doentes conseguiam sentar-se de forma independente durante pelo menos 5 segundos (BSID-III, Item 22). Após 24 meses de tratamento, mais 3 doentes a receber a dose terapêutica, conseguiram sentar-se de forma independente durante pelo menos 5 segundos, pelo que um total de 10 doentes (59%) atingiu esta etapa motora.

Após 12 meses de tratamento, 90% (19/21) dos doentes estavam vivos e livres de acontecimentos (sem ventilação permanente) e atingiram uma idade igual ou superior a 15 meses. Após um mínimo de 33 meses de tratamento, 81% (17/21) dos doentes estavam vivos e livres de acontecimentos e atingiram uma idade igual ou superior a 37 meses (mediana de 41 meses; intervalo de 37 a 53 meses). Três doentes morreram durante o tratamento e um doente morreu 3,5 meses após a interrupção do tratamento de complicações respiratórias relacionadas com a doença.

Aos 24 meses, 44% dos doentes conseguiram sentar-se sem apoio durante 30 segundos (BSID-III, Item 26). Os doentes continuaram a atingir etapas motoras adicionais, mesuradas pelo HINE-2, sendo que 80,5% conseguiram rebolar e 27% dos doentes conseguiram ficar em pé (suportando o peso ou ficando em pé com apoio).

Estes dados são clinicamente relevantes principalmente quando comparados com a história natural da doença, sendo que doentes não tratados com AME de início na infância nunca seriam capazes de se sentarem sem apoio e seria expectável que apenas 25% sobrevivessem sem ventilação permanente, para além dos 14 meses de idade. (*Evrystdi. Resumo Das Características Do Medicamento.*, n.d.)

No que respeita à parte 2 do estudo, em que foram incluídos 41 doentes com AME Tipo 1, o endpoint primário de eficácia considerado foi a proporção de doentes com a capacidade de se sentarem sem apoio, durante pelo menos 5 segundos (pela escala motora global BSID-III, Item 22).

Aos 12 meses, 29.3% dos doentes conseguiram sentar-se sem apoio durante pelo menos 5 segundos e aos 24 meses 61% tinha atingido este marcador primário de eficácia.

Aos 12 meses, 85.4% dos doentes estavam vivos e livres de acontecimentos, e aos 24 meses 82.9% dos doentes tinham atingido este marcador secundário de eficácia. (Darras et al., 2021)

O ensaio clínico JEWELFISH (NCT03032172) é um estudo aberto, fase 2 em 174 doentes com AME tipo 1, 2 e 3 com idades compreendidas entre os 6 meses e os 60 anos e que foram previamente submetidos a outros tratamentos pelo menos há mais de 90 dias, designadamente nusinersen, onasemnogene ou olesoxima (um fármaco neuroprotetor

que foi descontinuado em 2018). Os efeitos adversos mais comuns foram infecções respiratórias, nasofaringite, cefaleia, febre, diarreia e náuseas, que são consistentes com os achados em ensaios prévios com o risdiplam. O estudo tem término previsto para Janeiro de 2025 (Bisaccia, 2021; *New Data for Roche's Evrysdi (Risdiplam)*, n.d.)

O ensaio clínico RAINBOWFISH (NCT03779334) é um estudo aberto, multicêntrico que pretende investigar a eficácia, segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do risdiplam em 25 doentes geneticamente diagnosticados com AME e pré-sintomáticos, que receberam a primeira dose até às 6 semanas de idade. O estudo tem término estimado para Janeiro de 2029. (*New Data for Roche's Evrysdi (Risdiplam)*, n.d.)

Efetivamente, a realização de comparações entre os diferentes DMTs é difícil pela heterogeneidade transversal aos estudos. Foi realizada uma comparação indireta entre o risdiplam e os restantes tratamentos aprovados para a AME. Relativamente à AME tipo 1, os estudos sobre o risdiplam e nusinersen incluíram populações semelhantes. Os resultados desta comparação indicam o risdiplam como melhor alternativa, no que respeita à melhoria da função motora e sobrevivência e ainda menor probabilidade de efeitos adversos graves. (Ribero et al., 2022)

A comparação do risiplam com onasemnogene aberpavovec no tratamento da AME tipo 1 foi dificultada pelas diferenças substanciais das populações em estudo, pelo que não foi possível obter conclusões concretas. (Ribero et al., 2022)

Escolha do tratamento

Não existe atualmente evidência suficiente que permita afirmar a superioridade de um tratamento face aos restantes. Neste sentido, a idade de início de sintomas, o *status* funcional do doente, a presença de contraturas ou escoliose, a presença de anticorpos anti-AAV9 e o número de cópias do gene SMN2 são os fatores primários da escolha do tratamento.

No caso de doentes até aos 2 meses de idade, e em particular aqueles que possuem entre 2 a 4 cópias do gene SMN2, o principal objetivo é iniciar o tratamento o mais precocemente possível para melhores resultados, com uma das duas opções disponíveis para esse caso: nusinersen e onasemnogene aberpavovec.

A presença de anticorpos anti-AAV9 constitui um critério de exclusão para o tratamento com onasemnogene aberpavovec. Nestes casos, o nusinersen pode ser o tratamento de primeira linha. O risdiplam também pode ser considerado como opção a partir dos 2 meses de idade.

Por outro lado, o risdiplam enquanto opção de administração via oral, pode ser uma opção importante para doentes a partir dos 2 meses com acesso limitado ao canal espinhal (quer por manipulação repetida, escoliose, contraturas que limitem o posicionamento), que necessitem de anestesia para realizar punção lombar ou com doença em estado avançado. (Klotz et al., 2021)

Biomarcadores

Os níveis da proteína SMN no sangue periférico parecem ser úteis na monitorização da resposta às terapêuticas dirigidas ao aumento da produção da referida proteína. Além disso, as proteínas dos neurofilamentos foram recentemente dadas como marcadores de prognóstico, resposta ao tratamento e progressão da doença, principalmente em doentes crianças sob terapêutica. Os níveis destas proteínas diminuem significativamente após o tratamento e correlacionam-se com a apresentação clínica. Contudo, não parecem ser informativas na população com AME adolescente e adulta.

Em casos pré-sintomáticos com 3 cópias de SMN2, a creatinina pode ser um marcador sensível da denervação precoce e progressão da doença. Em adultos, a creatinina e a creatina quinase (*creatine kinase, CK*) parecem predizer que indivíduos respondem ao tratamento com nusinersen. (Pino et al., 2021)

Nenhum biomarcador mostrou ser suficientemente específico para monitorizar a progressão da doença ou a eficácia do tratamento. (Klotz et al., 2021; Pino et al., 2021)

Rastreio neonatal

Os diversos ensaios clínicos apresentados evidenciam que o diagnóstico e tratamento precoces têm um impacto significativo na eficácia do mesmo.

A maioria dos doentes é assintomático à nascença. No entanto, o dano neuronal começa previamente ao início de sintomas, pelo que existe uma janela de oportunidade que é urgente usar para diagnosticar a AME o mais precocemente possível. Tal é possível através de um diagnóstico genético, uma vez que não existem biomarcadores específicos da doença. (*Whitepaper Version 2– Spinal Muscular Atrophy: Screen at Birth, Save Lives, 2021*)

Este rastreio é realizado em DNA obtido a partir de uma colheita de sangue, através da técnica de *real-time PCR (Polymerase Chain Reaction)*, em que se pesquisa a deleção homozigótica do exão 7 do gene SMN1. Apresenta uma sensibilidade de cerca de 95% e uma especificidade de aproximadamente 100%. O resultado requiere confirmação através da quantificação de cópias do gene SMN2, por MLPA. De salientar que 2 a 5% de doentes com AME não serão diagnosticados a partir deste rastreio, pelo que continua a ser importante o diagnóstico diferencial num doente com sintomas compatíveis com AME. (Jędrzejowska, 2020)

Países como a Alemanha, Bélgica e Finlândia têm já um programa de rastreio neonatal implementado e diversos outros países europeus possuem projetos piloto em curso. Em Portugal, está previsto um projeto piloto de rastreio neonatal a partir de setembro de 2022. A Aliança Europeia de Rastreio Neonatal para a AME prevê que em 2025 todos os países da Europa incluam a AME no rastreio neonatal. (*Whitepaper Version 2– Spinal Muscular Atrophy: Screen at Birth, Save Lives, 2021*)

Conclusão

Em suma, a AME é uma doença genética neuromuscular que resulta num espectro clínico bastante variável. A gravidade clínica correlaciona-se, ainda que de modo imperfeito, com o número de cópias do gene SMN2.

Apesar dos avanços significativos no tratamento da AME nos últimos anos depois da descoberta dos mecanismos responsáveis pela doença, existem ainda vários desafios. Os 3 tratamentos aprovados e comercialmente disponíveis atualmente demonstraram eficácia quando comparados com a história natural da doença, permitindo a aquisição de marcos de função motora e sobrevivência previamente impossíveis. No entanto a dose ótima que produz benefício máximo ainda não é totalmente conhecida para estas terapêuticas. Além disso, também não está esclarecido se os défices residuais que persistem após o tratamento são consequência da reposição subótima da proteína SMN ou da perda de neurónios motores prévia ao tratamento.

À medida que os tratamentos da AME continuam a avançar é necessária também uma abordagem proactiva na reabilitação e gestão multidisciplinar destes doentes bem como o uso de elementos (como biomarcadores) que possam ser úteis na personalização do tratamento.

Em última análise, a avaliação e seguimento multidisciplinar destes doentes bem como a reabilitação podem ser necessárias para otimizar os resultados destes doentes, no entanto são necessários mais estudos para identificar se existe benefício adicional efetivo e, em caso afirmativo, quais são os doentes que mais beneficiarão dessa abordagem.

Bibliografia

- Abbas, K. S., Eltaras, M. M., El-Shahat, N. A., Abdelazeem, B., Shaqfeh, M., & Brašić, J. R. (2022). The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Lithuania)*, 58(2). <https://doi.org/10.3390/medicina58020213>
- Arnold, E. S., & Fischbeck, K. H. (2018). Spinal muscular atrophy. In *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 148, pp. 591–601). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00038-7>
- Aslesh, T., & Yokota, T. (2022). Restoring SMN Expression: An Overview of the Therapeutic Developments for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Cells*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/cells11030417>
- Bisaccia, E. (2021). *Updates in Clinical Data for FDA-approved Disease-modifying Therapies for Spinal Muscular Atrophy*. www.ajmc.com/ce
- Chen, T. H. (2020). New and developing therapies in spinal muscular atrophy: From genotype to phenotype to treatment and where do we stand? In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21093297>
- Darras, B. T., Masson, R., Mazurkiewicz-Beldzińska, M., Rose, K., Xiong, H., Zanoteli, E., Baranello, G., Bruno, C., Vlodayets, D., Wang, Y., El-Khairi, M., Gerber, M., Gorni, K., Khwaja, O., Kletzl, H., Scalco, R. S., Fontoura, P., & Servais, L. (2021). Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *New England Journal of Medicine*, 385(5), 427–435. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2102047>
- de Vivo, D. C., Bertini, E., Swoboda, K. J., Hwu, W. L., Crawford, T. O., Finkel, R. S., Kirschner, J., Kuntz, N. L., Parsons, J. A., Ryan, M. M., Butterfield, R. J., Topaloglu, H., Ben-Omran, T., Sansone, V. A., Jong, Y. J., Shu, F., Staropoli, J. F., Kerr, D., Sandrock, A. W., ... Farwell, W. (2019). Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscular Disorders*, 29(11), 842–856. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
- DEVOTE Trial Results. (n.d.). Retrieved April 16, 2022, from <https://smauk.org.uk/devote-trial-results>

- Evrysdi. Resumo das características do medicamento.* (n.d.). Retrieved January 12, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_pt.pdf
- Feldkötter, M., Schwarzer, V., Wirth, R., Wienker, T. F., & Wirth, B. (2002). 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. In *Am. J. Hum. Genet* (Vol. 70).
- Finkel, R., Bertini, E., Muntoni, F., & Mercuri, E. (2015). 209th ENMC International Workshop: Outcome Measures and Clinical Trial Readiness in Spinal Muscular Atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*, 25(7), 593–602. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009>
- Finkel, R. S., Mercuri, E., Darras, B. T., Connolly, A. M., Kuntz, N. L., Kirschner, J., Chiriboga, C. A., Saito, K., Servais, L., Tizzano, E., Topaloglu, H., Tulinius, M., Montes, J., Glanzman, A. M., Bishop, K., Zhong, Z. J., Gheuens, S., Bennett, C. F., Schneider, E., ... de Vivo, D. C. (2017). Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1723–1732. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702752>
- Jędrzejowska, M. (2020). Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, Volume 10*, 39–47. <https://doi.org/10.2147/DNND.S246907>
- Jerry R. Mendell, R. F. M. E. M. M. P. K. S. M. J. W. D. , A. K. , D. C. , S. T.-W. , M. M. (n.d.). “Long-term follow-up (LTFU) of Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Spinal Muscular Therapy (SMA). Retrieved April 16, 2022, from <https://mdaconference.org/node/1154>
- Keinath, M. C., Prior, D. E., & Prior, T. W. (2021). Spinal muscular atrophy: Mutations, testing, and clinical relevance. In *Application of Clinical Genetics* (Vol. 14, pp. 11–25). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/TACG.S239603>
- Klotz, J., Tesi Rocha, C., Dunaway Young, S., Duong, T., Buu, M. M., Sampson, J., & Day, J. W. (2021). Advances in the Therapy of Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Pediatrics*, 236, 13-20.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.033>
- Kolb, S. J., Coffey, C. S., Yankey, J. W., Krossschell, K., Arnold, W. D., Rutkove, S. B., Swoboda, K. J., Reyna, S. P., Sakonju, A., Darras, B. T., Shell, R., Kuntz, N., Castro, D., Parsons, J., Connolly, A. M., Chiriboga, C. A., McDonald, C., Burnette, W. B., Werner, K., ... Kissel, J. T. (2017).

- Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*, 82(6), 883–891. <https://doi.org/10.1002/ana.25101>
- Kolb, S. J., & Kissel, J. T. (2015). Spinal Muscular Atrophy. In *Neurologic Clinics* (Vol. 33, Issue 4, pp. 831–846). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.004>
- Lavie, M., Rochman, M., Sagi, L., Yerushalmy Feler, A., Ovadia, D., Cahal, M., Be'er, M., Sadot, E., Fattal-Valevski, A., & Amirav, I. (2022). Nonrespiratory complications of nusinersen-treated spinal muscular atrophy type 1 patients. *Pediatric Pulmonology*, 57(3), 686–694. <https://doi.org/10.1002/ppul.25795>
- Lefebvre S, B. L. R. S. C. O. B. P. et al. (1995). Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*, 80, 155–165.
- Mendell, J. R., Al-Zaidy, S., Shell, R., Arnold, W. D., Rodino-Klapac, L. R., Prior, T. W., Lowes, L., Alfano, L., Berry, K., Church, K., Kissel, J. T., Nagendran, S., L'Italien, J., Sproule, D. M., Wells, C., Cardenas, J. A., Heitzer, M. D., Kaspar, A., Corcoran, S., ... Kaspar, B. K. (2017). Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1706198>
- Mercuri, E., Finkel, R. S., Muntoni, F., Wirth, B., Montes, J., Main, M., Mazzone, E., Vitale, M., Snyder, B., Quijano-Roy, S., Bertini, E., Davis, R. H., Meyer, O. H., Simonds, A. K., Schroth, M. K., Graham, R. J., Kirschner, J., Iannaccone, S. T., Crawford, T., ... Szlagatys-Sidorkiewicz, A. (2018). Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*, 28(2), 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
- Mercuri, E., Muntoni, F., Baranello, G., Masson, R., Boespflug-Tanguy, O., Bruno, C., Corti, S., Daron, A., Deconinck, N., Servais, L., Straub, V., Ouyang, H., Chand, D., Tauscher-Wisniewski, S., Mendonca, N., Lavrov, A., Seferian, A., de Lucia, S., Tachibana, S., ... Thompson, E. (2021). Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*, 20(10), 832–841. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00251-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00251-9)
- Mirea, A., Shelby, E. S., Axente, M., Badina, M., Padure, L., Leanca, M., Dima, V., & Sporea, C. (2021). Combination therapy with nusinersen and onasemnogene abeparvovec-xioi in

- spinal muscular atrophy type i. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23).
<https://doi.org/10.3390/jcm10235540>
- Naveed, A., & Calderon, H. (2021). Onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. In *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 26, Issue 5, pp. 437–444). Pediatric Pharmacy Advocacy Group, Inc.
<https://doi.org/10.5863/1551-6776-26.5.437>
- New data for Roche's Evrysdi (risdiplam)*. (n.d.). Retrieved April 15, 2022, from
<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2022-03-16>
- Nusinersen Effect in Presymptomatic SMA Infants: 4.9 Year Interim of the NURTURE Study*. (n.d.). Retrieved April 16, 2022, from <https://mdaconference.org/node/1584>
- Pino, M. G., Rich, K. A., & Kolb, S. J. (2021). Update on Biomarkers in Spinal Muscular Atrophy. *Biomarker Insights*, 16, 117727192110356. <https://doi.org/10.1177/11772719211035643>
- Ribero, V. A., Daigl, M., Martí, Y., Gorni, K., Evans, R., Scott, D. A., Mahajan, A., Abrams, K. R., & Hawkins, N. (2022). How does risdiplam compare with other treatments for Types 1–3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. <https://doi.org/10.2217/cer-2021-0216>
- Singh, R. N., Ottesen, E. W., & Singh, N. N. (2020). The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. In *Neuroscience Insights* (Vol. 15). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/2633105520973985>
- Singh RN, H. M. O. E. et al. (2017). Diverse role of survival motor neuron protein. *Biochim Biophys Acta*, 299–315.
- SMA Foundation. About SMA: Overview*. (n.d.). Retrieved March 30, 2022, from
<https://smafoundation.org/about-sma/>
- Spinraza. Resumo das características do medicamento*. (n.d.). Retrieved January 12, 2022, from
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spinraza-epar-product-information_pt.pdf
- Spinraza Shows Sustained Efficacy Over Years of Use, SHINE Data Find*. (2020, May 20).
<https://smanewstoday.com/news-posts/2020/05/20/spinraza-continued-safety-efficacy-seen-broad-range-sma-patients-shine-data/>

Strauss, K. A., Farrar, M. A., Muntoni, F., Saito, K., Tauscher-Wisniewski, S., McGill, B., Thomas, ;,
& Macek, A. (2021). Onasemnogene Apeparvovec for Presymptomatic Infants with Spinal
Muscular Atrophy and Two Copies of SMN2: A Phase III Study. In *Penn Medicine-Lancaster
General Hospital* (Vol. 9). 16 Public Health.

Verhaart, I. E. C., Robertson, A., Wilson, I. J., Aartsma-Rus, A., Cameron, S., Jones, C. C., Cook, S.
F., & Lochmüller, H. (2017). Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal
muscular atrophy - A literature review. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 12, Issue
1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0671-8>

Whitepaper Version 2– Spinal muscular atrophy: screen at birth, save lives. (2021).

Zolgensma. Resumo das características do medicamento. (n.d.). Retrieved April 6, 2022, from
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zolgensma-epar-product-information_pt.pdf