

Considerações para a seleção de tratamentos modificadores da doença na AME:

uma discussão baseada em casos

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME® a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME® não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME® não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Painel de especialistas



Prof. Eugenio Mercuri

Professor de Neurologia Pediátrica,
Diretor da Unidade de Neurologia Pediátrica,
Policlinico Universitario Agostino Gemelli,
Università Cattolica del Sacro Cuore,
Roma, Itália



Prof. Nathalie Goemans

Diretora emérita do Centro
de Referência Neuromuscular para Crianças,
UZ Leuven,
Leuven, Bélgica



Prof. Tim Hagenacker

Diretor da Secção Neuromuscular,
do Departamento de Neurologia,
Hospital Universitário de Essen,
Essen, Alemanha



Ordem de trabalhos

Seleção de tratamento para um bebé de 3 meses de idade

Seleção de tratamento para uma criança de 3 anos de idade

Seleção de tratamento para um jovem de 18 anos de idade

Descrição geral dos mecanismos de ação, indicações e efeitos adversos para os tratamentos atualmente aprovados para a AME

Prof. Eugenio Mercuri

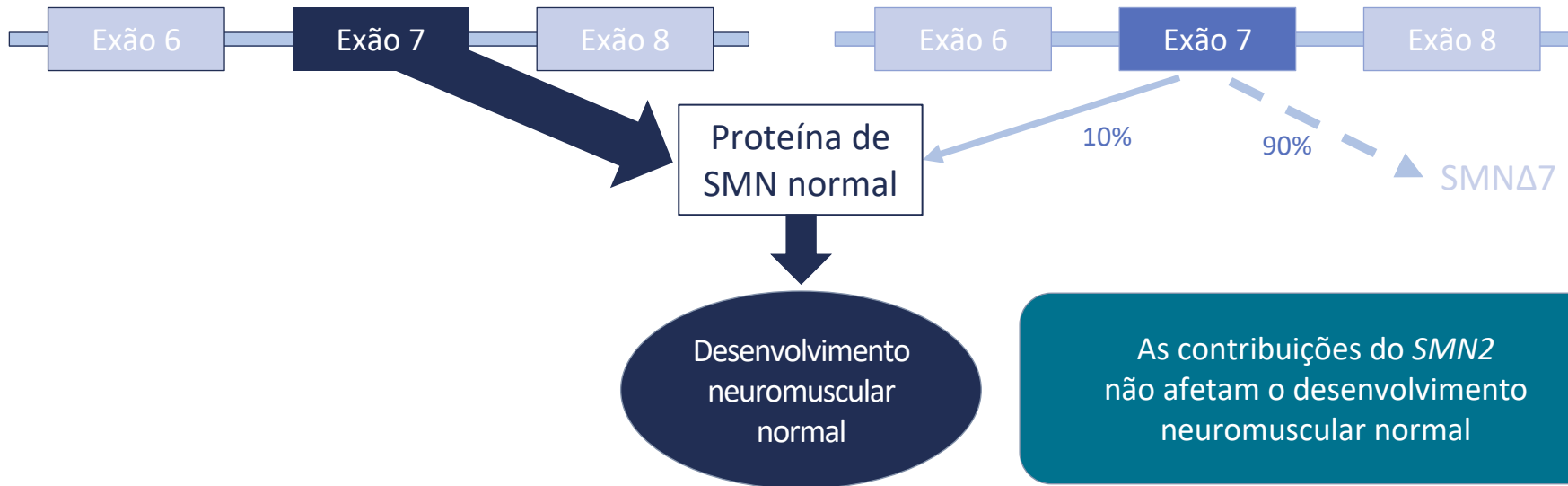
Professor de Neurologia Pediátrica
Diretor da Unidade de Neurologia Pediátrica
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma, Itália



A genética por trás da fisiologia neuromuscular normal¹

Cromossoma 5q
SMN1

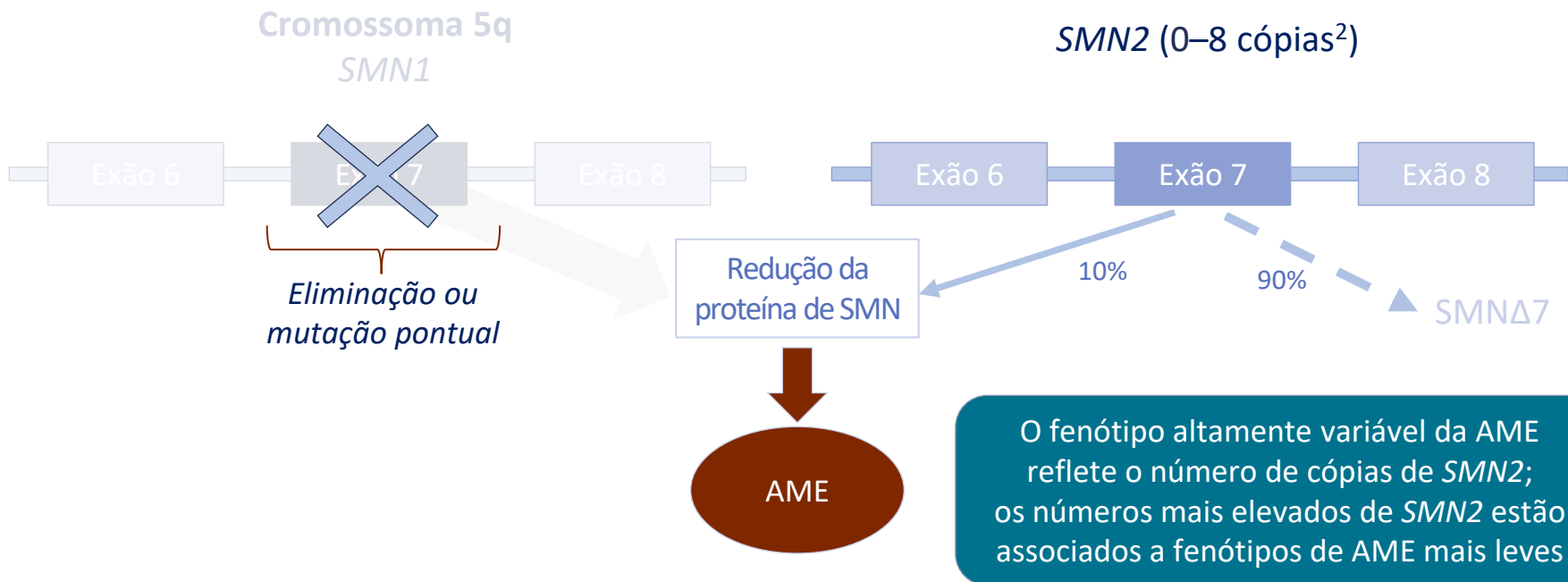
SMN2 (0–8 cópias²)



SMN, neurónio motor de sobrevivência.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13; 2. Butchbach MER, et al. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.

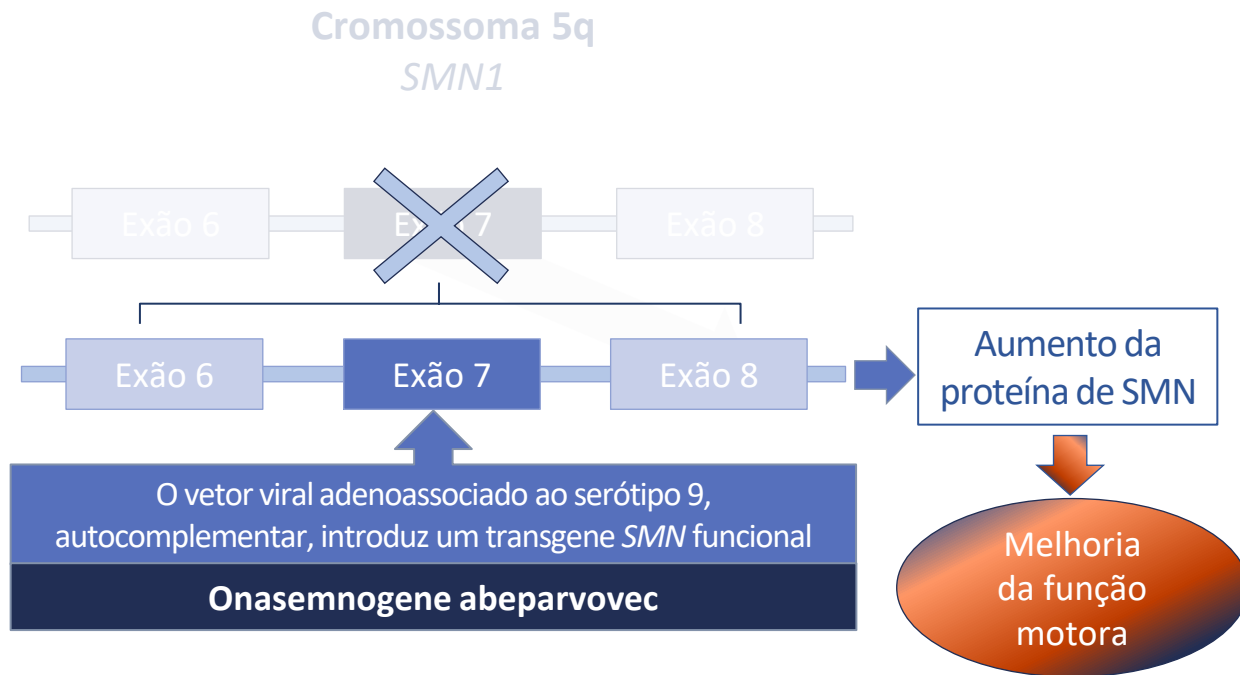
A genética por trás da fisiopatologia da AME¹



AME, atrofia muscular espinhal; SMN, neurónio motor de sobrevivência.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13; 2. Butchbach MER, et al. *Front Mol Biosci.* 2016;3:7.

Tratamentos aprovados: mecanismos de ação^{1,2}

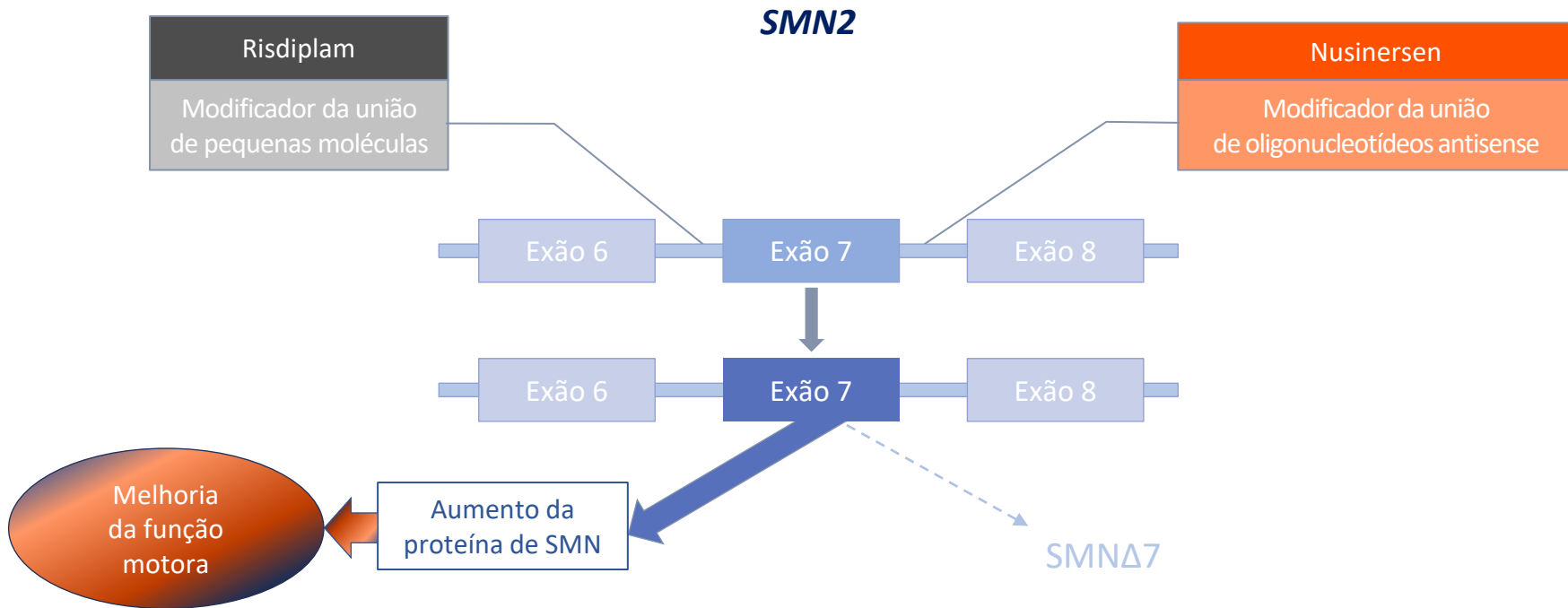


SMN, neurónio motor de sobrevivência.

1. Schorling DC, et al. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:1–13;

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022).

Tratamentos aprovados: mecanismos de ação



Tratamentos aprovados: indicações da UE

Oligonucleotídeos antisense

Nusinersen¹

(aprovado em maio de 2017)

Para doentes com AME 5q



Injeção intratecal em bólus, quatro doses de carga (dias 0, 14, 28, 63)
Dose de manutenção a cada 4 meses

Terapia genética

Onasemnogene abeparvovec²

(aprovado em maio de 2020)

Para doentes com AME 5q* e com:

- Um diagnóstico clínico de tipo 1, **ou**
- ≤ 3 cópias do gene *SMN2*

**A dosagem é fornecida para doentes com peso de 2,6–21 kg*



Perfusão intravenosa de dose única

Molécula pequena

Risdiplam³

(aprovado em março de 2021)

Para doentes com ≥ 2 meses de idade com:

- Um diagnóstico clínico de AME 5q de tipos 1–3, **ou**
- 1–4 cópias de *SMN2*



Por via oral, uma vez por dia após uma refeição, aproximadamente à mesma hora todos os dias

Existem variações regionais nas indicações para os três agentes terapêuticos para a AME

AME, atrofia muscular espinhal; SMN, neurónio motor de sobrevivência; UE, União Europeia.

1. EMA. Nusinersen. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022);

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022);

3. EMA. Risdiplam. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022).

Considerações especiais para cada tratamento

Nusinersen¹

EA frequentes relacionados com o procedimento

- Dor de cabeça
- Vômitos
- Dor nas costas

- Risco de EA devido à punção lombar
 - Talvez seja necessária sedação
 - Exposição potencial à fluoroscopia
 - Dificuldade em administrar a doentes com escoliose
- Riscos associados aos ASO
 - Trombocitopenia e anomalias de coagulação
 - Toxicidade renal
- Hidrocefalia

Onasemnogene abeparvovec²

EA frequentes

- Trombocitopenia
- Vômitos
- Hepatotoxicidade
- Pirexia
- Aumento das enzimas hepáticas

Antes da administração, fazer testes para:

- Anticorpos AAV9, função hepática, creatina, hemograma e troponina
- É necessário um regime imunomodulador se o doente for positivo para AAV9

Risdiplam³

EA frequentes e muito frequentes

- Diarreia, náusea, úlceras na boca
- Erupção cutânea
- Dor de cabeça
- Pirexia
- Infecção do trato urinário
- Artralgia

Riscos potenciais:

- Toxicidade embriofetal
- Toxicidade da retina
- Efeitos na fertilidade masculina

AAV9, serótipo 9 do vírus adenoassociado; ASO, oligonucleotídeo antisense; EA, evento adverso.

1. EMA. Nusinersen. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022);

2. EMA. Onasemnogene abeparvovec. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022);

3. EMA. Risdiplam. Resumo das características do medicamento. Disponível em: www.ema.europa.eu/en/medicines (acedido a 28 de março de 2022).

Tratamento de uma criança <6 meses de idade

Prof. Eugenio Mercuri

Professor de Neurologia Pediátrica
Diretor da Unidade de Neurologia Pediátrica
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma, Itália



Caso 1: tratamento de uma criança <6 meses de idade



- Menina de três meses de idade com hipotonia, movimentos espontâneos reduzidos e outros sinais clínicos de AME
- O teste genético confirmou a AME com 2 cópias do gene *SMN2* de reserva

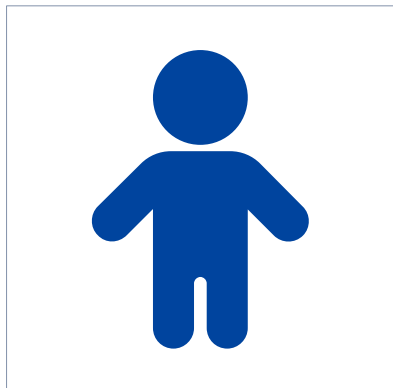
Tratamento de uma criança de 3 anos de idade

Prof. Eugenio Mercuri

Professor de Neurologia Pediátrica
Diretor da Unidade de Neurologia Pediátrica
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma, Itália



Caso 2: tratamento de uma criança de 3 anos de idade



- Rapaz de três anos de idade que foi geneticamente identificado com a AME 5q, com 3 cópias do gene *SMN2* de reserva
- A criança caminha, mas agora costuma cair; tem dificuldade em levantar-se depois de cair e também se cansa em pé sem apoio

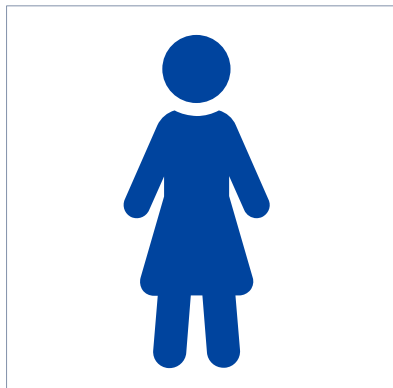
Tratamento de um doente mais velho com AME

Prof. Eugenio Mercuri

Professor de Neurologia Pediátrica
Diretor da Unidade de Neurologia Pediátrica
Policlinico Universitario Agostino Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore
Roma, Itália



Caso 3: tratamento de um doente mais velho



- Um jovem adulto com 18 anos de idade
- Ela queixa-se de cansaço extremo quando faz qualquer coisa física
- Teve uma série de quedas recentemente e está a pensar em utilizar uma bengala para ajudar a evitá-las
- Os testes genéticos revelam que tem uma AME 5q com 4 cópias de *SMN2*