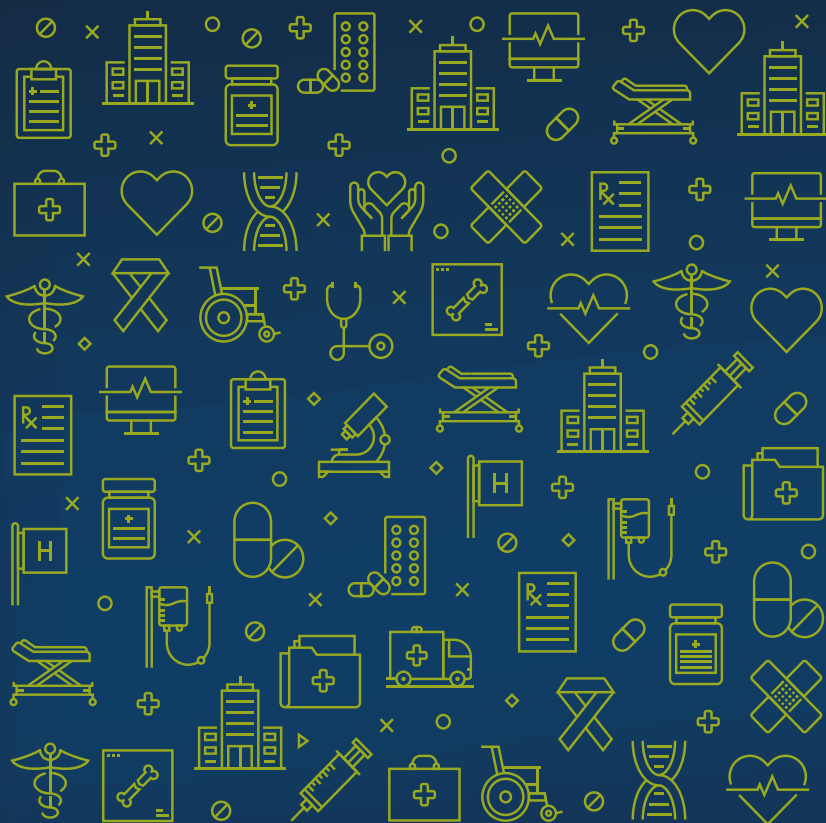


# Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

**#01** | MEDICAMENTOS EM DESENVOLVIMENTO  
PARA O TRATAMENTO DA ATROFIA  
MUSCULAR ESPINHAL (AME)  
2020



## **SUPERVISÃO**

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE  
GUSTAVO LUIS MEFFE ANDREOLLI – MINISTÉRIO DA SAÚDE

## **REVISÕES TÉCNICA E DE TEXTO**

EDISON VIEIRA DE MELO JÚNIOR - DECIT/SCTIE/MS  
GUSTAVO LAINE ARAUJO DE OLIVEIRA – DGITIS/SCTIE/MS  
POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES – DGITIS/SCTIE/MS  
TACILA PIRES MEGA – DGITIS/SCTIE/MS  
THAÍS CONCEIÇÃO BORGES – DGITIS/SCTIE/MS

## **ELABORAÇÃO**

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR – HAOC  
JESSICA YUMI MATUOKA – HAOC  
MARIANA MICHEL BARBOSA – HAOC

## **PROJETO GRÁFICO**

LEO GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

## **COMITÊ EDITORIAL**

ALEXANDRE LEMGRUBER – OPAS/OMS  
ALINE DO NASCIMENTO – NATS/INCA  
AUGUSTO AFONSO GUERRA JUNIOR – CCATES/UFMG  
DANIEL SAVIGNON MARINHO – CDTS/FIOCRUZ  
ERIKA ARAGÃO – PECS/ISC/UFBA  
EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP  
JORGE OTÁVIO MAIA BARRETO – EFG/FIOCRUZ  
MARISA DA SILVA SANTOS – NATS/INC  
MAURÍCIO GOMES PEREIRA – FS/UNB  
PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUSA – FAR/UNB  
ROSIMARY TEREZINHA DE ALMEIDA – COPPE/UFRJ

## **CONTATOS**

TEL.: (61) 3315-3502  
E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR  
SITE: [HTTP://CONITEC.GOV.BR](http://CONITEC.GOV.BR)

## SUMÁRIO

Apresentação.....	4
A Doença.....	5
Tratamento .....	6
Estratégia de Busca .....	7
Medicamentos em fase de pesquisa clínica .....	8
A. Modificador do padrão de splicing.....	8
1. Risdiplam.....	8
2. Branaplan .....	12
B. Terapia gênica .....	13
1. Onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®) .....	13
C. Modificadores da contração muscular .....	15
1. Piridostigmina .....	15
2. CK-212707/ CK-107 (Reidesemtiv®) .....	15
3. SRK-015 .....	16
4. Amifampridina .....	16
D. Anti-inflamatório não esteroideal que altera os níveis de proteína SMN.....	17
1. Celecoxibe .....	17
Limitações.....	17
Informações adicionais .....	18
Conclusões.....	19
Referências .....	20

## APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal (AME).

Esclarece-se que esse material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

## A DOENÇA

As Atrofias Musculares Espinhas (AME) são um conjunto de doenças neuromusculares de etiologia genética relacionadas à hereditariedade de genes autossômicos recessivos. Os sinais e sintomas da AME são provenientes da degeneração e perda dos neurônios motores na medula espinhal e tronco encefálico, resultando em fraqueza muscular progressiva. Essas atrofias apresentam grande variabilidade clínica ocasionada pela perda ou deficiência da proteína de sobrevivência do neurônio motor (SMN - do inglês: Survival Motor Neuron). A maioria dos casos (95-98%) ocorre pela deleção homozigótica do gene *SMN1*, porém também pode ser decorrente de mutação heterozigótica pontual em um dos alelos desse gene <sup>(1-4)</sup>.

A mutação do gene *SMN1* no cromossomo não sexual de número cinco, específica no loci denominado 5q11-13, dá origem à AME proximal ou denominada 5q. Essa mutação leva a uma troca de uma base nitrogenada citosina para timina, ocasionando a deleção do éxon 7. Dessa forma, essa mutação resulta em um RNA mensageiro (RNAm) encurtado,

que codifica proteínas SMN truncadas, em menor quantidade e mais instáveis, sendo rapidamente degradadas. Um outro gene, o *SMN2*, também produz proteínas SMN, similares às transcritas pelo gene *SMN1*, contudo em uma quantidade menor. Assim, a presença do gene *SMN2* em pacientes com AME mimetizam as manifestações clínicas da doença, ou seja, funciona como uma reserva de segurança para a perda do gene *SMN1* <sup>(1-4)</sup>.

As AME são consideradas as condições clínicas de causas genéticas mais comuns de mortalidade infantil, com dados epidemiológicos escassos e controversos. Para a AME 5q, alguns estudos relatam uma prevalência de 1-2 em 100.000 pessoas e incidências variando de 1 a cada 6.000 até 1 a cada 11.000 nascidos vivos <sup>(5-10)</sup>.

A AME 5q pode ser clinicamente categorizada de acordo com a idade de início dos sintomas e máxima função motora adquirida (Quadro 01) <sup>(11)</sup>. Entretanto, outros autores consideram a subclassificação em apenas três subtipos, I, II e III <sup>(8)</sup>.

**Quadro 01:** Características dos tipos de AME.

<b>INÍCIO TARDE</b>	AME tipo I	58%	0-6 meses	Forma mais grave de manifestação da doença. As crianças apresentam hipotonia grave e precoce, são incapazes de sentar-se sem apoio e tem expectativa de vida de até 24 meses.
	AME tipo II	29%	7-18 meses	Gravidade intermediária, pacientes geralmente são capazes de se sentar, mas não de andar; expectativa de vida até os 18 anos.
	AME tipo III	13%	> 18 meses	Pacientes capazes de andar até a vida adulta, com perda gradativa dessa habilidade ao longo do tempo; a expectativa de vida não difere da população em geral.
	AME tipo IV	—	Segunda ou terceira década de vida	Manifestação mais branda e tardia, com perda de função motora gradativa e lenta; a expectativa de vida não difere da população em geral.

**Fonte:** Brasil, 2019 <sup>(12)</sup>; Wang et al, 2007 <sup>(11)</sup>.

## TRATAMENTO

Atualmente, o tratamento farmacológico da AME é limitado. Três medicamentos possuem registros de comercialização no mundo com indicação em bula para a doença. São eles: nusinersena, onasemnogeno abeparvoveque e ridisplam, este último registrado pelo Food and Drug Administration (FDA) em agosto de 2020. Os dois primeiros já estão registrados também no Brasil.

O nusinersena é um medicamento administrado por via intratecal que atua como um oligonucleotídeo

antisense (ou antisentido) <sup>(13)</sup>. Por meio de uma ligação à região intrônica 7, o nusinersena impede que os fatores de silenciamento/remoção intrônicos processem e removam o éxon 7 do RNAm do gene *SMN2*. A retenção do éxon 7 no RNAm de *SMN2*, permite a leitura e tradução correta destes genes, potencializando a produção de proteína funcional relacionada com a sobrevivência do neurônio motor, a proteína SMN <sup>(13)</sup>. O medicamento foi registrado pelo FDA em 2016 e pela Anvisa em 2017. Em

2019, foi incorporado no SUS para o tratamento da AME 5q tipo I em pacientes com diagnóstico genético confirmatório, sem necessidade de ventilação mecânica invasiva permanente <sup>(15)</sup>. Ademais, foi proposto um projeto piloto de compartilhamento de risco para oferecer acesso ao nusinersena para AME 5q tipos II e III no Sistema Único de Saúde - SUS <sup>(16)</sup>. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de AME 5q tipo I, que contempla o uso deste medicamento no âmbito do SUS, foi publicado no segundo semestre de 2019, por meio da Portaria Conjunta SCTIE/SAES no 15, de 22 de outubro de 2019 <sup>(17)</sup>.

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica baseada em um vetor de vírus adeno-associado, indicada para o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com AME com mutações bi-alélicas no neurônio motor de sobrevivência do gene *SMN1*. O medicamento foi aprovado em maio de 2019 pelo FDA para esta indicação <sup>(14)</sup> e obteve registro na Anvisa no dia 17 de agosto de 2020 (mais informações na seção B deste informe).

O ridisplam é o primeiro medicamento de administração oral disponível para o tratamento da AME e pertence à classe de modifica-

dores do padrão de splicing. Ainda não possui registro pela ANVISA e pela EMA, mas obteve seu registro no FDA em 07 de agosto de 2020. (mais informações na seção A deste informe).

Os estudos com essas tecnologias tem seus desfechos de eficácia medidos por meio de escalas de evolução da função motora dos pacientes de AME, entre elas a CHOP INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders), HINE-2 (*The Hamersmith Infant Neurological Exam - Part 2*), HFMSE (*Expanded Hamersmith Functional Motor Scale*) e RULM (*Revised Upper Limb Module for Spinal Muscular Atrophy*). Estas escalas em geral atribuem pontuações de acordo com ganhos de função motora como engatinhar, sentar, controlar a cabeça, ficar em pé e caminhar sozinho. Outros desfechos considerados de relevância na doença estão relacionados à necessidade de uso de ventilação mecânica permanente, sobrevida, sobrevida livre de evento, número de hospitalizações e mortalidade <sup>(15)</sup>.

Outros medicamentos vêm sendo testados em seres humanos para a doença, os quais foram identificados conforme descrito a seguir.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para localizar os medicamentos em fase de pesquisa clínica para AME, foram consultados os sítios eletrônicos ClinicalTrials.gov, Embase, Medline (via PubMed) e no Google Acadêmico utilizando os termos “*Spinal Muscular Atrophy*”. As buscas foram realizadas em 17 de julho de 2019. Consideraram-se as tecnologias a partir da fase II de pesquisa clínica, com a AME como alvo e sem registro para essa indicação terapêutica no Brasil.

Posteriormente, utilizando-se os códigos de registro do ClinicalTrials.gov referentes aos estudos clínicos com os medicamentos identificados na etapa descrita no parágrafo anterior e aos nomes de cada

uma dessas tecnologias, realizou-se busca nas bases de dados MEDLINE (via PubMed) e EMBASE, para a pesquisa de resultados publicados dos estudos clínicos. Além disso, uma busca complementar por resultados desses estudos publicados em anais de congressos científicos também foi realizada.

A seguir, apresenta-se uma síntese das evidências científicas localizadas para todas as tecnologias para AME encontradas no ClinicalTrials.gov, organizadas de acordo com o mecanismo de ação no qual se baseiam: modificador do padrão de splicing, terapia gênica, modificadores da contração muscular e anti-inflamatório não esteroidal que altera os níveis de proteína SMN.

## MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA CLÍNICA

### A. MODIFICADOR DO PADRÃO DE SPLICING

#### 1. RISDIPLAM\*

O risdiplam é um medicamento oral, que foi sintetizado com o propósito de aumentar, de forma contínua, as quantidades da proteína SMN central e periférica, por administração de dosagem diária. Esse

medicamento também vem sendo avaliado quanto a sua potencial capacidade de estimular o gene *SMN2* a produzir proteínas SMN mais funcionais em todo o corpo<sup>(18)</sup>.

Quatro estudos principais avaliam o risdiplam: 1) FIREFISH,

\* O risdiplam foi registrado no FDA no dia 07 de agosto de 2020, durante o processo de finalização deste informe de tecnologias novas e emergentes.



aberto, que incluiu pacientes com AME tipo I (NCT02913482); 2) SUNFISH, estudo placebo-controlado que inclui pacientes com AME tipos II e III (NCT02908685); 3) JEWELFISH, open label, que incluiu pacientes com AME tipos II e III (NCT03032172). FIREFISH e SUNFISH são estudos compostos por duas partes: a primeira, que avalia a segurança, tolerabilidade, farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD) de diferentes doses do medicamento; a segunda ava-

lia segurança e eficácia da dose selecionada na parte I. No estudo JEWELFISH, são investigadas segurança, tolerabilidade, farmacodinâmica e farmacocinética de pacientes que receberam terapia prévia (MERCURE et al., 2017); e 4) RAINBOWFISH, estudo open label, que visa avaliar eficácia, segurança, PK e PD em bebês com genótipo para AME assintomáticos (NCT03779334). No Quadro 2 são apresentadas as características destes estudos em andamento.

**Quadro 2:** Estudos em andamento do risdiplam identificados no Clinicaltrials.

Fase do estudo	Código de identificação e nome do estudo	Participantes	Desfecho principal	Tempo de seguimento	Previsão de término do estudo
Fase II e III	NCT02913482 FIREFISH	48 crianças (1 a 7 meses de idade) com AME tipo I	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se sem apoio aos 12 meses de tratamento.	24 meses	Nov. 2023
Fase II e III	NCT02908685 SUNFISH	231 adultos e crianças (2 a 25 anos de idade) com AME tipo II e III	Mudança na Medida da Função Total do Motor 32 (MFM-32).	12 semanas	Set. 2023
Fase II	NCT03779334 RAINBOWFISH	25 crianças com AME tipo I com até 42 dias de vida	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se sem apoio aos 12 meses de tratamento.	24 meses	Jun. 2025
Fase II	NCT03032172 JEWELFISH	180 crianças e adultos (6 meses a 60 anos de idade) com AME tipo II e III	Porcentagem de participantes com eventos adversos.	24 meses	Dez. 2024

**Fonte:** elaboração própria.

Foram localizados 163 resumos apresentados em congressos científicos, sendo selecionados oito para inclusão neste informe, por serem mais recentes e mais completos. Estes resumos reportaram

resultados dos ensaios clínicos FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH (Quadro 3). Não foram identificados resumos que apresentassem resultados preliminares do estudo RAINBOWFISH.

**Quadro 3.** Resumos sobre o medicamento risdiplam apresentados em congressos científicos, por estudo

ANO	FIREFISH	SUNFISH	JEWELFISH	FIREFISH + SUNFISH + JEWELFISH
2017	—	—	—	Clinical studies of RG7916 in patients with spinal muscular atrophy: Sunfish part 1 study update. Mercuri E, et al. 2017
2018	FIREFISH: Risdiplam (RG7916) improves motor function in babies with Type 1 SMA. Baranello G, et al.	SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA. Mercuri E, et al. 2017	—	—
	RG7916 significantly increases SMN protein in SMA type 1 babies. Baranello G, et al.	—	—	—
2019	FIREFISH Part 1: Early clinical results following an increase of survival of motor neuron protein (SMN) in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916). Baranello G, et al.	—	JEWELFISH: Risdiplam (RG7916) increases survival of motor neuron (SMN) protein in patients with spinal muscular atrophy (SMA) that have previously received therapies targeting SMN2 splicing. Chiriboga CA, et al.	Survival of motor neuron (SMN) protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 spinal muscular atrophy (SMA) compared with healthy subjects. Kletzl H, et al.
	FIREFISH Part 1: Survival, Ventilation and Swallowing Ability in Infants with Type 1 SMA Receiving Risdiplam (RG7916) (S25.008) Servais L, et al.	—	—	—

Fonte: elaboração própria.

## FIREFISH

Apenas dados da primeira parte do estudo, de segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica deste estudo foram apresentados. Em bebês com um a sete meses de idade, observou-se aumento dos níveis de proteína SMN de até 6,5 vezes em relação aos valores basais. A taxa de sobrevida foi de 90,5% em análise interina <sup>(19,20)</sup>.

A maioria dos pacientes no grupo que recebeu risdiplam estavam livres de complicações da doença comparado aos achados de estudos de história natural da doença. Deste modo, menos pacientes necessitaram de traqueostomia, ventilação mecânica permanente ou apresentaram perda da habilidade de deglutição. Observou-se ainda que 93% dos pacientes, com relação à linha de base, apresentaram aumento superior a quatro pontos na escala CHOP-INTEND após 8 meses de exposição ao medicamento. A escala CHOP-INTEND mede habilidades motoras em pacientes com AME tipo I <sup>(21,22)</sup>. Entretanto, a relevância clínica desta melhora é incerta, visto que a escala compreende diferentes funções motoras e possui uma grande variação em seus escores (até 64 pontos).

Em todas as doses estudadas, o risdiplam foi bem tolerado e os eventos adversos pareceram não estar relacionados ao medicamento, mas à doença subjacente, sendo os

mais frequentes: pirexia, diarreia, infecção do trato respiratório superior, pneumonia, constipação, vômito, tosse e inflamação do trato respiratório superior <sup>(19-22)</sup>.

## SUNFISH

Nesse estudo, que avalia segurança e eficácia do risdiplam no tratamento de AME tipos II e III, observou-se que o medicamento foi bem tolerado e que os eventos adversos foram leves e não relacionados à doença.

Em doze meses de estudo foi observado aumento sustentado, superior a 2 vezes a mediana dos níveis de proteína SMN comparado aos da linha de base. Também foi observada melhora quanto às medidas de função motora em relação à história natural da doença, mais evidentes em pacientes com 2 a 11 anos. Entretanto, não foram apresentados resultados de testes estatísticos que permitissem concluir sobre a significância estatística destes achados <sup>(23)</sup>.

## JEWELFISH

Trata-se de estudo multicêntrico que avaliou segurança e tolerabilidade da administração oral de risdiplam 1 vez ao dia e incluiu 12 pacientes com AME tipos II e III que receberam terapia alvo-molecular prévia com nusinersena (25%) ou olesoxime (75%). De acordo com os

resultados preliminares publicados observou-se que o uso de risdiplam, por um período de 3 semanas a 13 meses, não acarretou eventos adversos que resultassem na retirada do estudo. Ademais, observou-se aumento da proteína SMN de até quatro vezes os valores basais, com quatro semanas de tratamento <sup>(24)</sup>. Resultados para desfechos clínicos não foram mencionados nesta publicação.

## FIREFISH + SUNFISH + JEWELFISH

Alguns estudos apresentaram uma compilação dos resultados dos ECR FIREFISH, SUNFISH e JEWELFISH. Os achados destes estudos evidenciaram que, em indivíduos com AME tipo I, houve aumento da proteína SMN de até 6,5 vezes (FIREFISH), enquanto pacientes com AME tipos II e III tiveram aumento mediano de 2,5 vezes, ambos recebendo a maior dose de risdiplam em estudo (SUNFISH + JEWELFISH). Até o momento do relato, não foram identificados eventos adversos que resultassem em retirada do estudo <sup>(23,25)</sup>. Resultados para desfechos clínicos não estão disponíveis nesta publicação.

Como todos os resultados preliminares destes estudos estão publicados em resumos de congressos, os dados são escassos e sem detalhes de análises estatísticas.

## 2. BRANAPLAN

O Branaplam é uma molécula derivada da piridazina, que aumen-

taria a quantidade de proteína SMN por meio da modificação do padrão de splicing do gene *SMN2*. Está em fase de testes para tratar pacientes com AME tipo I, por via oral <sup>(26)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foi identificado um estudo de fase 1/2 em andamento (NCT02268552), sendo esse um ensaio clínico aberto em 44 crianças com AME tipo I (com até 6 meses de idade), para avaliar a segurança e eficácia do branaplan. Esse estudo será dividido em duas partes, a primeira será para escalonamento de dose e terá duração de 14 dias. Na segunda parte será avaliada a administração da dose máxima tolerada durante 13 semanas. A previsão de término desse estudo é julho de 2020. Não foram encontrados artigos publicados sobre o estudo.

Os resultados preliminares, de treze pacientes com idade entre 2,2 a 7,6 meses, que inicialmente receberam branaplam, durante 13 semanas e continuaram na fase de extensão do estudo, apontaram que cinco pacientes faleceram devido a progressão de doença. A dose máxima tolerada não foi atingida e os eventos adversos foram leves e reversíveis. Em avaliação interina, observou-se que 50% dos pacientes precisaram de assistência ventilatória e 37,5% se alimentavam de modo misto (oral e por sonda). Contudo, esses resultados preliminares foram publicados em um resumo de congresso, com informações escassas e pouco detalhadas <sup>(27)</sup>.

## B. TERAPIA GÊNICA

### 1. ONASEMNOGENO ABEPARVOVEQUE (ZOLGENSMA®)

**Nota:** o onasemnogeno abeparvoveque foi registrado na Anvisa por meio da Resolução-RE nº 3.061, de 14 de agosto de 2020, publicada no Diário Oficial da União na data de 17/08/2020 <sup>(28)</sup>.

O medicamento foi registrado na categoria regulatória “terapia avançada” e possui indicação para o tratamento de pacientes pediátricos diagnosticados com AME do tipo 1, com até 2 anos de idade, com mutações bialélicas no gene *SMN1* ou até três cópias do gene *SMN2*. <sup>(29)</sup>

É importante salientar que o medicamento não possui preço estipulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), condição necessária para que seja comercializado no país e/ou ter o pedido de incorporação no SUS, caso ocorra, avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A publicação do registro do medicamento ocorreu no processo de finalização deste informe de tecnologias novas e emergentes <sup>(29)</sup>.

O onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia genética projetada para fornecer uma cópia do gene *SMN1* que codifica a proteína SMN humana, a qual apresenta expressão insuficiente nos pacientes com AME. A administração do onasemnogeno abeparvoveque é intravenosa e única, sendo a transdução celular e expressão da proteína SMN observada em dois estudos de casos humanos <sup>(13)</sup>.

No dia 24 de maio de 2019, o FDA aprovou o medicamento para o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal com mutações bi-alélicas no neurônio motor de sobrevivência do gene *SMN1*. O registro foi subsidiado por três estudos, que ainda estão em andamento, um de fase I, um de fase II e um de fase III, e nenhum apresenta resultados publicados <sup>(13)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foram identificados quatro ensaios clínicos randomizados em andamento, multicêntricos, de braço-único e fase III, com administração de dose de onasemnogeno abeparvoveque em crianças com AME tipo I, com idades entre 42 dias a 6 meses, com duração de 18 a 24 meses, que avaliarão a porcentagem de participantes que conseguirem sentar-se sem apoio aos 18 meses de idade (Quadro 4).

**Quadro 4:** Estudos de fase III do onasemnogeno abeparvoveque em andamento, identificados no Clinicaltrials.

Fase do estudo	Código de identificação	Participantes	Local de realização do estudo	Desfecho principal	Previsão de término
Fase III	NCT03505099	27 crianças com AME tipo I (com até de 42 dias de vida) e que tinham deleção bi-alélica no gene <i>SMN1</i> e 2 ou 3 cópias do gene <i>SMN2</i> .	EUA, Bélgica, Canadá, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Coreia, Espanha, Taiwan, Inglaterra.	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se por pelo menos 30 segundos sem apoio aos 18 meses de idade.	Julho/2021
Fase III	NCT03837184	6 crianças com AME tipo I (com até de 6 meses de idade) e que tinham deleção bi-alélica no gene <i>SMN1</i> e 1 ou 2 cópias do gene <i>SMN2</i> .	Japão, Coreia, Taiwan.	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se sem apoio aos 18 meses de idade.	Abril/2021
Fase III	NCT03461289	33 crianças com AME tipo I (com até de 6 meses de idade) e que tinham deleção bi-alélica no gene <i>SMN1</i> e 1 ou 2 cópias do gene <i>SMN2</i> .	Bélgica, Itália, Inglaterra.	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se sem apoio aos 18 meses de idade.	Setembro/2020
Fase III	NCT03306277	20 crianças com AME tipo I (com até de 6 meses de idade) com AME tipo 1 com 1 ou 2 cópias do gene <i>SMN2</i> .	Estados Unidos da América.	Porcentagem de participantes capazes de sentar-se por pelo menos 30 segundos sem apoio aos 18 meses de idade.	Novembro/2019

Fonte: elaboração própria.

Os resultados preliminares do ensaio clínico pivotal (STR1VE) de fase I (NCT02122952) e III (NCT03306277) foram publicados em cinco resumos de congresso.

No estudo STR1VE fase I observou-se que, dos 16 pacientes envolvidos, quatro experimentaram elevação transitória assintomática dos níveis de aminotransferase e um paciente foi excluído do estudo devido a títulos elevados de anticorpos contra AAV9 (*adeno-associated*

*virus serotype 9 AVV 9 antibodies*), vetor viral utilizado para carrear a terapia, após a dose do onasemnogeno abeparvoveque<sup>(30,31)</sup>.

Já nos resultados do STR1VE fase III, observou-se aumento nas médias do CHOP-INTEND de 6,9 (-4,0-16,0, n=20), 10,4 (2,0-18,0, n=12) e 11,6 (-3,0-23,0, n=9) do baseline após 1, 2 e 3 meses da dose do onasemnogeno abeparvoveque, respectivamente.

## C. MODIFICADORES DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

### 1. PIRIDOSTIGMINA

A piridostigmina é um medicamento que atua no sistema nervoso parassimpático inibindo a degradação da acetilcolina na placa muscular, que pode facilitar a contração muscular<sup>(32)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foi identificado o estudo NCT02941328 (SPACE), de fase II, randomizado, cross-over, controlado por placebo, duplo-cego, realizado com 39 participantes com AME tipo II, III e IV (>12 anos de idade) para avaliar a função motora após 8 semanas de tratamento. Contudo, não foram encontrados resultados publicados deste estudo. Apenas o protocolo está publicado em um artigo<sup>(33)</sup>.

### 2. CK-212707/ CK-107 (RELDESEMTIV®)

O CK-2127107 é um medicamento ativador de troponina em músculos esqueléticos, que tem o potencial de melhorar a função muscular e a performance física. Este medicamento diminui a liberação de cálcio do complexo de troponina, resultando na sensibilização do sarcômero ao cálcio e aumentando a velocidade de contração muscular. É altamente seletivo a músculos de contração rápida, possuindo poucos efeitos sobre músculos cardíacos ou de contração lenta<sup>(34,35)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foi identificado o estudo NCT02644668, de fase II concluído, embora não apre-



sente resultados publicados. Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que comparou duas doses (150 e 450 mg) do medicamento em pacientes com AME tipos II e III com idade igual ou superior a 12 anos, cuja exposição teve duração de oito semanas. Teve como desfechos primários mudanças na capacidade vital forçada, na pressão inspiratória e expiratória máxima, na força de prensão da mão, nos escores das escalas e testes *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMS-E), *Revised Upper Limb Module* (RULM), *Timed Up and GO* (TUG), teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), e avaliações globais, sendo esta última avaliada após 2, 8 e 12 semanas do início da intervenção.

### 3. SRK-015

O SRK-015 é um inibidor seletivo da miostatina, fator de crescimento e diferenciação que regula o crescimento de músculos esqueléticos. Por meio da ligação a formas precursoras e latentes da miostatina, há inativação deste fator, o que poderia resultar em aumento de força muscular e melhora da função motora em pacientes com AME <sup>(36)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foi identificado um estudo NCT03921528 (TOPAZ), de fase II em andamento que atualmente está recrutando pacientes. O estudo tem como objetivo

avaliar a segurança e a eficácia do SRK-015 em pacientes com AME tipos II e III em pacientes pediátricos e adultos (2 a 21 anos). Trata-se de um estudo aberto, paralelo, que incluirá três grupos: a) pacientes com AME tipo III ambulatorial; b) pacientes com AME tipo II e AME tipo III não ambulatorial; e c) pacientes com AME tipo II. Para este, o estudo será duplo-cego, randomizado, baseado em tratamento ativo. Serão avaliados como desfecho primário mudanças nos escores das escalas *Revised Hammersmith Scale* (RHS) e *Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded* (HFMS-E), escalas que avaliam a função motora dos pacientes.

### 4. AMIFAMPRIDINA

A amifampridina é um medicamento que atua aumentando a concentração de cálcio dentro das terminações nervosas, por bloqueio dos canais de potássio dependentes de voltagem, o que ocasiona a facilitação da liberação das vesículas de acetilcolina, resultando na melhora das transmissões neuromusculares. Isso acarretaria no aumento da força e da amplitude muscular <sup>(37)</sup>.

No ClinicalTrials.gov foram identificados dois estudos de fase II em andamento (NCT03781479 e NCT03819660) que estão recrutando pacientes. O primeiro se trata de um estudo randomizado, duplo-cego

go, controlado por placebo, cross-over, com 12 pacientes com AME tipo III que avaliará a segurança e eficácia da amifampridina na mudança da função motora, avaliada pelo *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE). A previsão inicial de término desse estudo é

para julho de 2020. O segundo será uma continuação aberta do primeiro estudo, em que os 12 participantes receberão amifampridina por um ano e terão o número e gravidade de eventos adversos avaliados. A previsão de término desse estudo é de abril de 2021.

## D. ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO ESTEROIDAL QUE ALTERA OS NÍVEIS DE PROTEÍNA SMN

### 1. CELECOXIBE

O celecoxibe é um inibidor seletivo da enzima cicloxigenase 2 (COX-2) e reduz a produção das prostaglandinas envolvidas nos processos inflamatórios. Devido à inibição da COX-2, o celecoxibe atua como anti-inflamatório, analgésico e antipirético <sup>(38)</sup>.

No ClinicalTrials.gov, foi identificado o estudo NCT02876094, de fase II, em andamento e que atual-

mente está recrutando pacientes. Será um ensaio piloto, aberto, que investigará a segurança e eficácia do celecoxibe na mudança dos níveis de proteína SMN leucocitária periférica em 12 pacientes (de 2 a 80 anos de idade) com AME tipos II e III. Trata-se de um estudo de escalonamento de dose, no qual todos os participantes receberão celecoxibe uma vez ao dia nas doses de 40, 80 e 160 mcg/kg por duas semanas cada. A previsão de término deste estudo é em julho de 2020.

## LIMITAÇÕES

A maioria dos estudos localizados ainda está em andamento, estando disponíveis apenas resultados de análises interinas ou parciais apresentados em eventos científicos. Deste modo, as informações estão disponíveis apenas por meio de resumos ou pôsteres e

alguns dados relevantes não estão disponíveis.

No estudo FIREFISH, foi relatado que mais pacientes em uso de risdiplam não tiveram complicações decorrentes da doença, mas não informa quantos ou qual a proporção

de indivíduos que apresentaram este resultado<sup>(19–22)</sup>. Já a respeito do estudo SUNFISH, os autores reportaram

a ocorrência de eventos adversos leves, mas não informaram a natureza e tipo destes eventos<sup>(23)</sup>.

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

O *Institute for Clinical and Economical Review* (ICER) publicou relatório comparando o onasemnogeno abeparvoque ao nusinersena em termos clínicos e econômicos<sup>(39)</sup>.

No caso do nusinersena, os benefícios são mais evidentes entre pacientes pré-sintomáticos. Ambas as terapias possuem custo elevado e as análises de custo-efetividade do nusinersena mostram valores de custo-efetividade incremental superiores aos comumente aceitos nos Estados Unidos, tanto para anos de vida ajustados à qualidade (AVAQ) quanto para anos de vida ganhos (AVG)<sup>(39)</sup>.

Quanto ao onasemnogeno abeparvoque, no momento da avaliação ainda não havia sido definido um preço para o medicamento, embora os autores acreditem que ele também apresentará custo elevado e razão de custo efetividade incremental, seja por anos de vida ajustados à saúde, ou por anos de vida ganho superior aos limiares de custo-efetividade comumente utilizados<sup>(39)</sup>.

A conclusão dos autores do relatório foi de que ambas as terapias poderiam trazer benefícios clí-

nicos importantes ao paciente, em termos de mortalidade, necessidade de ventilação mecânica e marcos de desenvolvimento motor para pacientes com AME tipo I<sup>(39)</sup>.

Ao obter aprovação do FDA, o onasemnogeno abeparvoque teve seu preço estipulado em 2,1 milhões de dólares. A empresa fabricante do medicamento informou que irá trabalhar com os pagadores para implementar acordos de 5 anos baseados em desfechos e em opções de pagamentos ao longo do tempo<sup>(40)</sup>.

Estas informações, embora sejam provenientes de um cenário diferente do brasileiro, podem trazer questões relevantes para tomadas de decisão acerca de incorporações. Embora os Estados Unidos e o Brasil apresentem diferenças quanto ao cenário econômico e o tipo de sistema de saúde, problemas relacionados a restrições orçamentárias ocorrem em ambas as nações. Em termos de custo-efetividade, embora não tenham sido realizadas análises econômicas, é provável que ambos os medicamentos apresentem razões de custo-efetividade incremental elevadas.

## CONCLUSÕES

A AME é uma doença altamente incapacitante e é a causa mais comum de mortalidade infantil dentre as condições hereditárias. Sua heterogeneidade clínica resulta em dificuldades para o desenvolvimento de terapias efetivas e de estudos clínicos adequados. O objetivo do tratamento é promover melhoras na função motora e retardar a progressão de doença.

Nos últimos dois anos, a perspectiva de tratamento medicamentoso da AME apresentou um avanço. O medicamento nusinersena possui registro no Brasil e foi incorporado ao SUS no primeiro semestre de 2019 para o tratamento de AME 5q tipo I. O onasemnogeno abeparvoveque foi registrado em agosto de 2020 para uso no Brasil, indicado apenas para pacientes com AME tipo I com menos de dois anos de idade, e ainda carece de avaliação para incorporação no SUS.

Por sua vez, o risdiplam foi registrado no FDA em agosto de 2020. A principal vantagem do risdiplam se deve ao fato da sua administração ser por via oral, porém o medicamento apresenta uso contínuo.

A comparação publicada em 2019 pelo ICER quanto aos as-

pectos clínicos e econômicos do nusinersena e do onasemnogeno abeparvoveque conclui que ambas terapias trazem benefícios clínicos importantes para pacientes com AME 5q tipo I, sendo os efeitos do nusinersena mais evidentes em pacientes com AME pré-sintomática. As análises econômicas mostraram que as razões de custo-efetividade do nusinersena superam os limites comumente aceitos nos Estados Unidos para AVAQ e AVG. Embora o onasemnogeno abeparvoveque não tivesse preço definido no momento da análise, é esperado que a mesma tendência seja observada.

Foram localizadas ainda seis tecnologias em investigação (branaflan, piridostigmina, reldesemtiv, SRK-15, amifampridina, celecoxibe), entretanto, ainda em fases iniciais de estudo, com pouca ou nenhuma informação sobre seus resultados. Além disso, o perfil de segurança e eficácia dessas tecnologias precisa ser confirmado por meio de mais estudos clínicos comparativos. Desta forma, verifica-se que há no horizonte tecnológico potenciais tecnologias em desenvolvimento e que futuramente poderão ser utilizadas no tratamento da AME.

## REFERÊNCIAS

- Burghes AH. When is a deletion not a deletion? When it is converted. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1997 Jul;61(1):9–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9245977>
- Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlot P, Viollet L, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*. 1995 Jan;80(1):155–65.
- Reed UC, Zanoteli E. Therapeutic advances in 5q-linked spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2018 Apr;76(4):265–72.
- Han K-J, Foster DG, Zhang N-Y, Kanisha K, Dzieciatkowska M, Sclafani RA, et al. Ubiquitin-specific protease 9x deubiquitinates and stabilizes the spinal muscular atrophy protein-survival motor neuron. *J Biol Chem* [Internet]. 2012/10/30. 2012 Dec 21;287(52):43741–52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23112048>
- Ogino S, Leonard DGB, Rennert H, Ewens WJ, Wilson RB. Genetic risk assessment in carrier testing for spinal muscular atrophy. *Am J Med Genet*. 2002 Jul;110(4):301–7.
- Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet* (London, England). 2008 Jun;371(9630):2120–33.
- Prior TW. Spinal muscular atrophy: a time for screening. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Dec;22(6):696–702.
- Arnold WD, Kassari D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):157–67.
- Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Jul;12(1):124.
- Baioni MTC, Ambiel CR. Atrofia muscular espinhal: diagnóstico, tratamento e perspectivas futuras. Vol. 86, *Jornal de Pediatria*. scielo; 2010. p. 261–70.
- Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simmonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007 Aug;22(8):1027–49.
- BRASIL. Relatório de Recomendação 449 - Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q [Internet]. 2019 [cited 2019 Jul 9]. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio\\_Nusinersena\\_AME5q\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Nusinersena_AME5q_2019.pdf)
- ANVISA. SPINRAZA®: NUSINERSENA. Farm. Resp.: Milton Castro - CRF/GO N°. 8070. Biog Bras Prod Farm Ltda. 2019;
- FDA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvec-xioi). Suspension for intravenous infusion Initial U.S. 2019.
- BRASIL. PORTARIA No 24, DE 24 DE ABRIL DE 2019. Torna pública a decisão de incorporar o nusinersena para atrofia muscular espinhal (AME) 5q tipo I, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Of da União* [Internet]. 2019;Seção 1:52. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-no-24-de-24-de-abril-de-2019-85049724>

16. BRASIL. PORTARIA No 1.297, DE 11 DE JUNHO DE 2019. Institui projeto piloto de acordo de compartilhamento de risco para incorporação de tecnologias em saúde, para oferecer acesso ao medicamento Spinraza (Nusinersena) para o tratamento da Atrofia Muscular Espinhal. Diário Of da União [Internet]. 2019;Seção 1:125. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.297-de-11-de-junho-de-2019-163114948>
17. BRASIL. PORTARIA CONJUNTA No 15, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. Diário Of da União [Internet]. 2019;Seção 1:47. Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-conjunta-n-15-de-22-de-outubro-de-2019-223312638>
18. Roche. Roche presents data from the risdiplam pivotal FIREFISH and SUNFISH studies in spinal muscular atrophy at the 2019 AAN Annual Meeting [Internet]. Roche. 2019 [acessado em 9 Jul 2019]. Disponível em: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-05-07.htm>
19. Baranello G, Servais L, Day J, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH: Risdiplam (RG7916) improves motor function in babies with Type 1 SMA. In: 23rd International Annual Congress of the World Muscle Society, Mendoza, Argentina, October 2–6 [Internet]. 2018. Disponível em: <https://smanewstoday.com/wp-content/uploads/2018/10/1018278-1089mm-x-741mm-FF-WMS-Poster-FOR-PRINT-v4-FOR-PRINT.pdf>
20. Baranello G, Servais L, Day J, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. P.258 FIREFISH Part 1: early clinical results following a significant increase of SMN protein in SMA type 1 babies treated with RG7916. In: SMA THERAPIES II AND BIOMARKERS [Internet]. J Neurol Disord; 2018. Disponível em : [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(18\)30869-1/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(18)30869-1/fulltext)
21. Baranello G, Servais L, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: 1-Year Results on Motor Function in Babies with Type 1 SMA (S25.003). Neurology [Internet]. 2019 Apr 9;92(15 Supplement):S25.003. Disponível em : [http://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/S25.003.abstract](http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.003.abstract)
22. Servais L, Baranello G, Day JW, Deconinck N, Mercuri E, Klein A, et al. FIREFISH Part 1: Survival, Ventilation and Swallowing Ability in Infants with Type 1 SMA Receiving Risdiplam (RG7916) (S25.008). Neurology [Internet]. 2019 Apr 9;92(15 Supplement):S25.008. Disponível em: [http://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/S25.008.abstract](http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.008.abstract)
23. Mercuri E, Baranello G, Kirschner J, Servais L, Goemans N, Pera MC, et al. Update from SUNFISH Part 1: Safety, Tolerability and PK/PD from the Dose-Finding Study, Including Exploratory Efficacy Data in Patients with Type 2 or 3 Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Risdiplam (RG7916) (S25.007). Neurology [Internet]. 2019 Apr 9;92(15 Supplement):S25.007. Disponível em: [http://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/S25.007.abstract](http://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S25.007.abstract)
24. Chiriboga C, Mercuri E, Fischer D, Kraus D, Yeung W, Kletzl H, et al. JEWELFISH: Risdiplam (RG7916) increases survival of motor neuron (SMN) protein in patients with spinal muscular atrophy (SMA) that have previously

- received therapies targeting SMN2 splicing. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(Suppl. 1):41–41.
25. Kletzl H, Czech C, Cleary Y, Sturm S, Gunter A, Baranello G, et al. Survival of motor neuron (SMN) protein levels before and after treatment with risdiplam (RG7916) in patients with Type 1 to 3 spinal muscular atrophy (SMA) compared with healthy subjects. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2019;61(S1):40–2. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/dmnc.14120>
  26. Novartis. Novartis' branaplam (LMI070) [Internet]. SMA Europe. [cited 2019 Jul 9]. Disponível em: <https://www.sma-europe.eu/clinical-trials/modulation-of-the-smn2-back-up-gene-small-molecules/novartis-small-molecule-branaplam-lmi070/>
  27. Deconinck N, Born A, Baranello G, Bertini E, Jullien de Pommerol H, Mancilla BG, et al. SMA THERAPIES II AND BIOMARKERS: P. 261 Safety and efficacy of the oral splice modulator branaplam in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2018 Oct 1;28:S110. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.06.309>
  28. Brasil. Imprensa Nacional. Diário. Resolução-RE nº 3.061, de 14 de agosto de 2020. Diário Oficial da União. 2020. Seção 1, pp.91. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-3.061-de-14-de-agosto-de-2020-272511373>. Acesso em 17/08/2020.
  29. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Notícias. Aprovado registro de produto de terapia gênica. 2020. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-registro-de-](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-registro-de-produto-de-terapia-genica/219201?p_p_auth=lthdxAS7&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DlthdxAS7%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3D_118_INSTANCE_KzfwbqagUNdE__column-2%26p_p_col_count%3D2)
  - produto-de-terapia-genica/219201?p\_p\_auth=lthdxAS7&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp\_p\_auth%3DlthdxAS7%26p\_p\_id%3D101\_INSTANCE\_FXrpx9qY7FbU%26p\_p\_lifecycle%3D0%26p\_p\_state%3Dnormal%26p\_p\_mode%3Dview%26p\_p\_col\_id%3D\_118\_INSTANCE\_KzfwbqagUNdE\_\_column-2%26p\_p\_col\_count%3D2. Acesso em 17 ago 2020.
  30. Day J, Chiriboga-Klein C, Crawford T, Darras B, Finkel R, Connolly A, et al. Zero incidence of adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) antibodies in a cohort of 27 spinal muscular atrophy (SMA) type 1 patients. *Muscle Nerve.* 2018;58(Suppl.1):S16.
  31. Day J, Feltner D, Ogrinc F, Macek, T Wells C, Muehring L, Italien J, et al. P.181AVXS-101 gene replacement therapy for spinal muscular atrophy type 1: pivotal study (STRIVE) update. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:S82.
  32. ANVISA. MESTINON®: BROMETO DE PIRIDOSTIGMINA. Farm. Resp.: Dr. Phellipe Honório Amaral - CRF-SP no 56.787. Celleria Farm SA. 2017;
  33. Stam M, Wadman RI, Wijngaarde CA, Bartels B, Asselman F-L, Otto LAM, et al. Protocol for a phase II, monocentre, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess efficacy of pyridostigmine in patients with spinal muscular atrophy types 2-4 (SPACE trial). *BMJ Open.* 2018 Jul;8(7):e019932.
  34. Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, et al. CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle Nerve.* 2018 May;57(5):729–34.

35. Hwee DT, Kennedy AR, Hartman JJ, Ryans J, Durham N, Malik FI, et al. The small-molecule fast skeletal troponin activator, CK-2127107, improves exercise tolerance in a rat model of heart failure. *J Pharmacol Exp Ther*. 2015 Apr;353(1):159–68.
36. Long KK, O'Shea KM, Khairallah RJ, Howell K, Paushkin S, Chen KS, et al. Specific inhibition of myostatin activation is beneficial in mouse models of SMA therapy. *Hum Mol Genet*. 2019 Apr;28(7):1076–89.
37. EMA. EXCELLA GmbH & Co. KG. FIRDAP-SE® amifampridine. BioMarin International Limited. 2009.
38. ANVISA. CELARTRIT®: CELECOXIBE. Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva - CRF-GO n° 2.659. LABORATÓRIO TEUTO Bras S/A. 2013;
39. ICER. ICER Issues Final Report on Spinraza and Zolgensma, Provides Policy Recommendations Related to Pricing and Coverage of Treatments for Spinal Muscular Atrophy. 2019.
40. Rosenberg J. FDA Approves Gene Therapy With \$2.1M Price Tag for Spinal Muscular Atrophy in Pediatric Patients [Internet]. *The American Journal of Managed Care*. 2019. Available from: <https://www.ajmc.com/newsroom/fda-approves-gene-therapy-with-21m-price-tag-for-spinal-muscular-atrophy-in-pediatric-patients>
41. Coura R dos S, Nardi NB. A role for adeno-associated viral vectors in gene therapy . Vol. 31, *Genetics and Molecular Biology* . scielo ; 2008. p. 1–11.
42. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol*. 2003;7(4):155–9.
43. Pera MC, Coratti G, Mazzone ES, Montes J, Scoto M, De Sanctis R, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: 12 month changes. *Muscle Nerve*. 2019 Apr;59(4):426–30.
44. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142–8.



# Monitoramento do HORIZONTE TECNOLÓGICO

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE

**Governo  
Federal**

