

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GSTCO
Gerência Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e
Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas

Zolgensma[®] (onasemnogeno abeparvoveque)

Ciclo de Avaliação 2025

Este relatório apresenta informações de domínio público, previamente acordadas entre a Anvisa e a detentora do registro do medicamento no Brasil, não contendo quaisquer dados confidenciais protegidos por tratados internacionais ou legislações nacionais.

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Zolgensma[®] (onasemnogeno abeparvoveque)/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2026. 27 p.

1. Vigilância Sanitária. 2. Medicamentos 3. Produto de Terapia Avançada.

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	1
1.1.	INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE ZOLGENSMA®	1
1.2.	POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO	1
1.3.	PRAZO DE VALIDADE E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	2
1.4.	LOCAL DE FABRICAÇÃO	2
1.5.	INDICAÇÃO CLÍNICA	2
1.6.	ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	2
1.7.	STATUS DA AUTORIZAÇÃO DE REGISTRO NO MUNDO	3
2.	ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS	3
2.1.	PESQUISAS CLÍNICAS CONCLUÍDAS	3
i.	COAV101A12306 SMART (IV) (mundial), concluído	4
ii.	COAV101A11C01 OFELIA (IV) (mundial), concluído	4
2.2.	PESQUISAS CLÍNICAS EM ANDAMENTO	4
i.	AVXS-101-LT-002	4
ii.	COAV101A12308	5
2.3.	ESTUDOS NÃO-INTERVENÇIONAIS	5
i.	AVXS-101-RG-001	5
ii.	AVXS-101-LT-001	6
iii.	COAV101ABR01 (ARISER) – Estudo Brasil	6
3.	ANÁLISE DE DESFECHOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	6
3.1.	PESQUISAS CLÍNICAS EM ANDAMENTO E CONCLUÍDAS	6
3.1.1.	SOBRE COAV101ABR01 – ARISER (BRASIL)	19
4.	OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES	20
5.	ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO	20
6.	CONCLUSÃO	21
7.	GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Achados de segurança e eficácia dos estudos concluídos	7
Tabela 2. Desfechos primários e outros desfechos dos estudos em andamento.....	9
Tabela 3. Desfechos e achados de segurança e eficácia de estudos não intervencionistas ..	12
Tabela 4. Preocupações de segurança vigentes.....	15

PREFÁCIO

O relatório apresenta os resultados do monitoramento pós-registro e da análise técnica conduzidos pela Anvisa sobre o produto de terapia avançada Zolgensma[®] (onasemnogeno abeparvoveque), registrado, no Brasil, em agosto de 2020, sob Termo de Compromisso.

O documento apresenta determinadas informações enviadas anualmente pela empresa Novartis Biociências S.A, responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, atualizados até maio de 2025. com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto.

A abordagem metodológica utilizada para discussão e elaboração do relatório envolveu ciclos críticos e detalhados de avaliação dos Termos de Compromissos, análise de dados de segurança e eficácia obtidos pós-registro, bem como medidas para garantir a transparência e a ampla divulgação dos achados.

O objetivo principal do monitoramento pós-registro é fortalecer o acompanhamento contínuo desses medicamentos especiais de alta complexidade, assegurando que as decisões regulatórias sejam embasadas em evidências robustas e proporcionando maior clareza à sociedade.

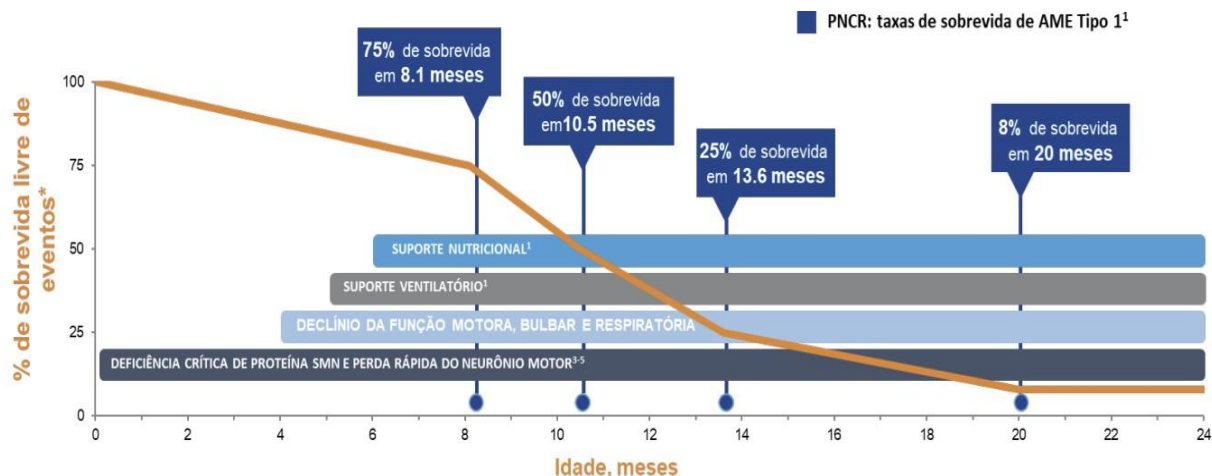
Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras. O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para o aprimoramento das práticas regulatórias, reforçando a confiança no uso desses medicamentos inovadores e promovendo avanços significativos no campo das terapias avançadas.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Informações gerais sobre Zolgensma®

Zolgensma® é uma terapia gênica à base de vetor do vírus adeno-associado (AAV9) recombinante, autocomplementar, não replicante, elaborada para introduzir uma cópia funcional do gene SMN1 (sobrevivência do neurônio motor 1), que produz a proteína humana de sobrevivência do neurônio motor (SMN), sob o controle de um promotor híbrido CMV enhancer/ beta-actina de galinha, nas células transduzidas para tratar a causa raiz da atrofia muscular espinhal (AME). Ao fornecer uma fonte alternativa de expressão da proteína SMN em neurônios motores, espera-se promover a sobrevida e a função dos neurônios motores transduzidos.

A Atrofia Muscular Espinhal (AME) é uma doença neurológica causada pela deleção ou mutação do gene de sobrevivência do neurônio motor SMN1. Doença progressiva, degenerativa e fatal nas formas mais severas. É uma doença rara, mas uma das condições neuromusculares pediátricas mais comuns, com uma incidência de 1 em 10.000 nascimentos. Mais de 90% dos pacientes com AME tipo 1 não sobreviverão ou necessitarão de suporte ventilatório permanente até os 2 anos de idade.



* Sobrevida para Finkel¹ = ausência de morte ou de necessidade de ventilação ≥16 horas/dia continuamente por ≥2 semanas, na ausência de uma doença reversível aguda; n = 23 (2 cópias do SMN2).

¹. Finkel RS, et al. Neurology 2014; 83 (9): 810–817. 2. Kolb SJ, Kissel JT. Neurol Clin 2015; 33 (4): 831–846. 3. Finkel RS. Neuromuscul Disord 2013; 23 (2): 112-115. 4. Govoni A, et al. Mol Neurobiol 2018 2 de janeiro de doi: 10.1007 / s12035-017-0831-9. 5. Swoboda KJ, et al. Ann Neurol 2005; 57 (5): 704-712.

1.2. Posologia e administração

Zolgensma® está disponível apenas mediante prescrição médica e deve ser administrado somente por um profissional de saúde devidamente qualificado e treinado. A dose recomendada

de Zolgensma® é $1,1 \times 10^{14}$ genomas do vetor por quilograma (gv/kg). O kit de Zolgensma® consiste em 2 volumes de frasco de suspensão (5,5 ml ou 8,3 ml).

Todos os frascos possuem uma concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml. A dose e o kit apropriados de Zolgensma® são determinados pelo peso corporal do paciente. Suspensão para infusão intravenosa (IV), fornecida em frascos para uso único.

Para mais informações sobre o uso de Zolgensma®, consulte a bula do produto. Última versão do texto de bula notificada em 29-mai-2025 (CDS 06.08.24 – VPS14). Bulário eletrônico Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=100681174>).

1.3. Prazo de validade e condições de armazenamento

A data de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação em temperatura de $\leq -60^{\circ}\text{C}$. O produto é transportado e fornecido congelado ($\leq -60^{\circ}\text{C}$) em frascos transparentes. Os frascos não devem ser congelados novamente. Zolgensma® é estável por até 14 dias após o recebimento, quando armazenado entre 2°C e 8°C . Em março de 2025 foi ampliado o prazo de validade, de 12 para 24 meses (Resolução-RE Nº 855, DE 6 DE MARÇO DE 2025).

1.4. Local de fabricação

- Novartis Gene Therapies, Inc. 2512 S. TriCenter Blvd. Durham, North Carolina 27713, Estados Unidos da América (Certificação de Boas Práticas de Fabricação (cBPF) de Produto de Terapia Avançada em 28 de abril de 2025, pela Resolução-RE Nº 1.555, DE 23 DE ABRIL DE 2025).

1.5. Indicação Clínica

Zolgensma® é uma terapia gênica baseada em um vetor do vírus adeno-associado indicada para tratamento de pacientes pediátricos abaixo de 2 anos de idade com atrofia muscular espinhal (AME) com:

- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e diagnóstico clínico de AME tipo I, ou
- mutações bialélicas no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) e até 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

1.6. Advertências e Precauções

Pacientes com comprometimento hepático pré-existente podem estar em maior risco de desenvolver lesão hepática aguda grave após o uso do Zolgensma®. A função hepática deve ser

avaliada antes da infusão, mediante exame clínico e exames laboratoriais (p. ex., aminotransferases hepáticas [aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total, albumina, tempo de protrombina, Tempo de Tromboplastina Parcial (PPT) e RNI], e monitorada continuamente pelo menos 3 meses após a administração; todos os pacientes devem receber corticosteroides sistêmicos antes e após a infusão.

Foram observadas reduções transitórias nas contagens de plaquetas, algumas das quais atenderam os critérios de trombocitopenia tipicamente nas duas primeiras semanas após a infusão de Zolgensma®. A contagem de plaquetas deve ser obtida antes da infusão do produto e depois em intervalos regulares; deve-se acompanhar para detectar reduções significativas nas primeiras duas semanas após a infusão e regularmente (pelo menos semanalmente no primeiro mês e a cada duas semanas durante o segundo e terceiro mês, até que a contagem de plaquetas retorne ao valor basal).

Níveis elevados de troponina-I encontrados em alguns pacientes podem indicar potencial lesão do tecido miocárdico; os níveis de troponina-I devem ser monitorados antes da infusão e posteriormente até retornarem ao nível basal (monitorados por pelo menos 3 meses após a infusão até que os níveis retornem ao intervalo normal de referência para pacientes com AME).

1.7. Status da autorização de registro no mundo

Zolgensma® foi aprovado pela primeira vez pela *Food and Drug Administration (FDA)* nos EUA, em 24 de maio de 2019. Na União Europeia (na *European Medicines Agency*), obteve sua aprovação em 18 de maio de 2020.

No Brasil, foi aprovado pela Anvisa em 17 de agosto de 2020 pela Resolução-RE Nº 3.061, DE 14 DE AGOSTO DE 2020.

A Novartis é a titular do registro em 55 países em todo o mundo (data de corte de dados: Dados do PSUR até 23/mai/2025, submetido à ANVISA em 30/jul/2025).

2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS

2.1. Pesquisas Clínicas concluídas

Dois ensaios clínicos patrocinados pela titular do registro foram concluídos durante o intervalo de análise deste Relatório e são descritos abaixo:

i. COAV101A12306 SMART (IV) (mundial), concluído

Estudo multicêntrico de Fase 3b, aberto, de grupo único, dose única, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia de substituição gênica com OAV101 IV (AVXS-101).

- Status: Concluído
- População: Pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1 pesando $\geq 8,5$ kg a 21 kg no momento da dose.
- Dosagem e esquema: OAV101 (AVXS-101) $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg por infusão intravenosa (IV) única.
- Número de pacientes tratados: 24-30 participantes planejados/24 tratados.

ii. COAV101A1IC01 OFELIA (IV) (mundial), concluído

Estudo multicêntrico de Fase 4, aberto, de grupo único, dose única, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da terapia de substituição gênica com OAV101 IV (AVXS-101) em pacientes pediátricos da América Latina com AME.

- Status: Concluído
- População: Pacientes pediátricos ≤ 24 meses de idade com AME com mutações bialélicas no gene SMN1 pesando ≤ 17 kg
- Dosagem e esquema: OAV101 (AVXS-101) $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg por infusão intravenosa (IV) única.
- Número de pacientes tratados: 16 participantes planejados/16 tratados.

2.2. Pesquisas Clínicas em andamento

Dois estudos intervencionistas de acompanhamento de longo prazo em andamento durante o intervalo do relatório e são apresentados abaixo:

i. AVXS-101-LT-002

Estudo de longo prazo em pacientes tratados com AVXS-101 em estudos prévios de eficácia/segurança.

- Status: Em andamento

- Dosagem e esquema: Dose ou via de administração não aplicável. Estudos de terapia gênica com AVXS-101 a serem acompanhados por um total de 15 anos pós-dose.
- Número de pacientes tratados: Aproximadamente 123 planejados/86 incluídos: [68 IV]

ii. COAV101A12308

O COAV101A12308 é um estudo observacional de acompanhamento a longo prazo, em andamento, com pacientes que concluíram os estudos COAV101A12306, COAV101B12301 e COAV101B12302, para avaliação da segurança a longo prazo e da durabilidade da eficácia por um período de até cinco anos.

- Status: Em andamento
- Dosagem e esquema: Dose ou via de administração não aplicável. Estudos de terapia gênica com OAV101 (AVXS-101) a serem acompanhados por um total de 5 anos pós-dose.
- Número de pacientes tratados: Aproximadamente 175 participantes planejados e 99 inscritos até 14/mar/2025.

2.3. Estudos não-intervencionais

Estudos não intervencionistas, também denominados estudos observacionais, são estudos de pesquisa conduzidos sem qualquer interferência do tratamento em estudo. Os objetivos dos estudos não intervencionistas são observar e analisar práticas clínicas do mundo real, resultados de tratamentos e experiências dos pacientes. Esses estudos têm como objetivo fornecer informações valiosas sobre a segurança e a efetividade dos tratamentos, avaliar o impacto das terapias em cenários da vida real e entender os efeitos ou riscos de longo prazo associados a um tratamento específico. Um estudo patrocinado pela titular do registro foi encerrado durante o intervalo de relato. Quatro estudos observacionais estão em andamento.

i. AVXS-101-RG-001

Estudo de registro prospectivo de longo prazo de pacientes com diagnóstico de AME - RESTORE.

- Status: Em andamento
- Número de pacientes tratados: 759

ii. AVXS-101-LT-001

Estudo de acompanhamento de dados de segurança de longo prazo em pacientes do ensaio clínico AVXS-101-CL-101 de terapia de substituição gênica para AME do Tipo 1 com administração de onasemnogeno abeparvoveque.

- Status: Em andamento
- Número de pacientes em observação: Até 15 planejados/13 incluídos. Ressalta-se que o medicamento deste estudo não foi administrado no LT-001.

iii. COAV101ABR01 (ARISER) - Estudo Brasil

Estudo de acompanhamento de dados de segurança de longo prazo em pacientes brasileiros com diagnóstico confirmado de AME tratados com onasemnogeno abeparvoveque (Zolgensma®).

- Status: Em andamento
- Número de pacientes tratados: Até 50 planejados/ 13 incluídos (FPI) até 22/nov/2024.

3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

A empresa relata que, até a data de corte de dados (DLP), 23 de maio de 2025, mais de 4.984 pacientes em todo o mundo haviam sido tratados com Zolgensma® em ensaios clínicos, programas de acesso gerenciado e no contexto de uso do produto comercial.

Os desfechos de eficácia de cada estudo, bem como os achados de eficácia e segurança de cada estudo, são descritos nas tabelas abaixo:

3.1. Pesquisas Clínicas em andamento e concluídas

Tabela 1. Achados de segurança e eficácia dos estudos concluídos

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
COAV101A12306 SMART (IV) (mundial), concluído	Achados de segurança: O perfil de segurança de OAV101 IV foi condizente com observações anteriores em termos de tipo e severidade de EAs e EAGs. Não foram observados óbitos nem EAs que levassem a descontinuação do medicamento do estudo. EAIEs de hepatotoxicidade ocorreram em 83,3%, EAIE de trombocitopenia transitória em 70,8% e EAIE cardíaco em 12,5% dos participantes; nenhum dos participantes apresentou EAIE de microangiopatia trombótica ou inflamação das células ganglionares da raiz dorsal. O uso de prednisolona excedeu a dose e a duração mínimas recomendadas, conforme indicado pela orientação do protocolo para tratamento de elevações de ALT/AST, com 6 participantes (25,0%) ainda recebendo prednisolona na semana 52. Não houve diferenças claras nos achados de segurança entre os grupos de peso. Nenhuma nova preocupação de segurança foi identificada com base na avaliação de EAs, EAGs ou alterações desde o valor basal nos sinais vitais, avaliações de segurança cardíaca e resultados de laboratório clínico. Achados de eficácia: Na população heterogênea de pacientes, com base na HFMSE (Escala motora funcional expandida de <i>Hammersmith</i>) e RULM (Módulo revisado de membro superior) e na lista de verificação de marcos motores, a maioria dos participantes	Desfechos primários: • Incidência e gravidade de EAs e EAGs emergentes do tratamento. • Incidência de riscos importantes identificados e potenciais importantes. • Mudança da linha de base nos sinais vitais, laboratório clínico e resultados de procedimentos (por exemplo ecocardiograma). Desfechos secundários: • Mudanças da linha de base em HFMSE e RULM. • Porcentagem de participantes que atingiram cada marco motor do desenvolvimento das Escalas <i>Bayley</i> e da OMS.

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outras desfechos
	manteve, e alguns participantes tiveram melhora em sua função motora até a semana 52, em comparação à visita basal. A alteração média na pontuação total de RULM desde o valor basal até a semana 52 foi +2,0 pontos (DP 4,0). A alteração média (DP) desde o valor basal na semana 52 foi 3,7 (4,3) pontos para HFMSE	
COAV101A1IC01 OFELIA (IV) (mundial), concluído	Este estudo fornece informações relevantes sobre segurança, tolerabilidade e eficácia clínica de OAV101 (onasemnogeno abeparvoveque) em pacientes pediátricos de até ≤ 17 kg com AME com mutações bialélicas no gene SMN1, no Brasil e na Argentina. Achados de segurança: O perfil de segurança foi consistente com estudos prévios com o produto em ensaios clínicos e experiências pós-comercialização. Um caso de um paciente com evento adverso de interesse especial (MAT) foi relatado neste estudo e foi incluído na revisão do texto da bula de Zolgensma®. Achados de eficácia: A maioria dos pacientes manteve ou melhorou a função motora durante o estudo e a maioria dos pacientes (10/12; 83,3%) conseguiu se sentar sem apoio ao final do estudo; Na semana 78, nove de 11 (81,8%) pacientes não apresentaram evidência de eventos de penetração ou aspiração e a maioria dos pacientes permaneceu estável ou melhorou durante o período do estudo, de acordo com a escala de penetração-aspiração de <i>Rosenbek</i>.	Desfechos primários: • Incidência e gravidade de EAs e EAGs emergentes do tratamento. • Incidência de riscos importantes identificados e potenciais importantes. • Mudança da linha de base em sinais vitais, laboratório clínico e resultados de procedimentos (por exemplo ecocardiograma). Desfechos secundários: • Proporção de participantes que atingem marcos de desenvolvimento motor de acordo com o <i>OMS-Multicenter</i> • <i>Growth Reference Study</i> em 6, 12 e 18 meses após a infusão.

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
	Na semana 78, mais da metade (6/11; 54,6%) dos pacientes se alimentavam por via oral sem restrições. Todos os pacientes permaneceram estáveis ou melhoraram deglutição de acordo com a escala NdSSS ao final do período do estudo. Este estudo fornece dados esclarecedores sobre o perfil demográfico da população de pacientes com AME no Brasil e na Argentina, bem como uma avaliação completa de segurança, avaliação laboratorial e após infusão de OAV101. Neste estudo, a melhora dos marcos motores, avaliada pelo OMS-MGRS, em pacientes tratados com OAV101 é significativa quando comparada à história natural da AME. Pacientes tratados com OAV101 apresentaram melhoras significativas nos marcos do desenvolvimento motor, sugerindo que OAV101 possui potencial de impactar significativamente vidas em diferentes geografias.	

Tabela 2. Desfechos primários e outros desfechos dos estudos em andamento

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
AVXS-101-LT-002 (mundial) Em andamento (Categoria 3 PASS) LT-002: Estudo de LTFU em	Em 24 de junho de 2024 (última data de corte para eficácia), 86 participantes (incluindo 68 pacientes transferidos do programa AVXS-101 IV e 18 participantes transferidos do programa AVXS 101 IT) estavam inscritos no Estudo LT-002. Todos os 86 pacientes inscritos no LT-002 estavam vivos na data de corte dos dados de eficácia/último contato, e 82 pacientes estavam livres de ventilação permanente. Na data de corte dos dados de eficácia mais recente (24 de junho de 2024), 27 dos 68 participantes com avaliações de marcos no	Desfechos de eficácia: • Avaliar os marcos do desenvolvimento com a lista de verificação de marcos de desenvolvimento. • HFMSE a ser realizada durante os primeiros cinco anos do estudo em todos os pacientes de ≥ 24 meses de idade. • RULM administrado a pacientes de > 30 meses. • Escalas <i>Bayley</i> de desenvolvimento de bebês - Terceira

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
andamento de pacientes que concluíram os Estudos precursores STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP, SPR1NT ou STRONG	grupo IV e sete dos 18 no grupo IT alcançaram pelo menos um novo marco de desenvolvimento no LT-002. Os marcos alcançados recentemente no LT-002 incluíram marcos mais elevados, como ficar de pé sozinho e andar sozinho. Vinte e quatro participantes no grupo IV e um participante no grupo IT já tinham alcançado o marco mais elevado, andar sozinho, durante o estudo principal. Um marco alcançado recentemente de andar sozinho no LT-002 foi alcançado por oito participantes no grupo IV e dois participantes no grupo IT. No momento de corte dos dados, a durabilidade da eficácia foi demonstrada por até 88,6 meses de acompanhamento pós-dose para pacientes transferidos do programa AVXS-101 IV. Dos 68 pacientes que receberam OAV101 IV em um estudo precursor, 29 (42,6%) pacientes apresentaram pelo menos um EAET. O evento adverso mais frequentemente relatado foi pneumonia (13,2%) Nenhum novo sinal de alerta de segurança foi observado no acompanhamento de longo prazo até o momento. 66 de 68 (97,1%) pacientes da coorte IV e todos os pacientes da coorte IT (intratecal) estão vivos e sem ventilação permanente. Todos os pacientes incluídos no estudo SPR1NT (n = 26) estão caminhando de maneira independente com um tempo médio de acompanhamento desde a administração de até 5,0 anos (duas cópias) e 5,5 anos (três cópias), respectivamente. 38 pacientes conseguiram sentar-se sem apoio; 61,0% dos pacientes atingiram esse marco motor no estudo precursor e 31,7% atingiram no LT-002. Seis pacientes conseguiram andar sozinhos (dois no estudo precursor e quatro no LT-002). A maioria dos pacientes no LT-002 estavam livres de qualquer suporte nutricional e eram	edição a serem realizadas durante os primeiros cinco anos do estudo em todos os pacientes de até 42 meses e 15 dias de idade. - Bateria cognitiva computadorizada <i>Cogstate</i> realizada a partir dos 48 meses de idade. - CELF-5 realizado em todos os pacientes de cinco a 21 anos de idade. - ACEND. - Avaliações pulmonares e suporte ventilatório. - Questionário de deglutição e suporte nutricional. - Questionário de fase observacional. Desfechos de segurança: - Incidência de EAGs e EAIEs. - Histórico médico e revisão de registros. - Todos os medicamentos concomitantes na fase inicial de acompanhamento de cinco anos. - Qualquer outro tratamento para AME durante o estudo, do sexto ano até o fim do estudo. - Exames físicos, incluindo altura, peso, sinais vitais, suporte ventilatório e nutricional; e exame neurológico que inclui testes sensoriais detalhados e apropriados para a idade. - Avaliações laboratoriais clínicas. - Avaliação exploratória de biomarcadores.

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
	alimentados por via oral, independentes de suporte ventilatório de qualquer tipo. Novos marcos motores foram alcançados no acompanhamento de longo prazo, sendo a maioria dos marcos motores alcançados sem terapia complementar.	• Avaliações pulmonares. • Avaliações cardíacas, incluindo eletrocardiograma, ecocardiograma e troponina-I. • Questionário de fase observacional.
COAV101A12308 (mundial) Em andamento	O COAV101A12308 é um estudo de acompanhamento a longo prazo (não categorizado como PASS/PAES) de pacientes com AME tratados com OAV101 IT (COAV101A12301 e COAV101A12302) ou OAV101 IV (COAV101A12306) em ensaios clínicos. Aproximadamente 175 participantes estão previstos e 99 inscritos em 14 de março de 2025, com duração do acompanhamento desde a administração da dose até 3,4 anos. Durante o intervalo de reporte, não houve novos resultados de segurança/eficácia relatados neste estudo.	Desfechos primários: • Número de pacientes com EAGs emergentes do tratamento. • Número de pacientes com EAIEs. Desfechos secundários: • O número e a proporção de participantes que demonstraram cada marco de desenvolvimento de acordo com a Lista de verificação de marcos de desenvolvimento. • O número e a proporção de participantes que demonstram manutenção de cada marco de desenvolvimento de acordo com a Lista de Verificação dos Marcos do Desenvolvimento. • Alteração desde o valor basal na pontuação total HFMSE. • Alteração desde o valor basal na pontuação total RULM. • Número e proporção de pacientes com possíveis achados de sinais vitais clinicamente significativos, resumidos individualmente para cada parâmetro de sinal vital. • Número e proporção de pacientes com possíveis valores laboratoriais clinicamente significativos, resumidos individualmente para cada parâmetro laboratorial.

ACEND: Avaliação da experiência do cuidador com doenças neuromusculares; ALT: Alanina aminotransferase; AME: Atrofia muscular espinhal; AST: Aspartato aminotransferase; CDS: Ficha principal de dados; CELF: Avaliação clínica dos fundamentos da linguagem; EA: Evento adverso; EAG: Evento adverso grave; EAIE: Eventos adversos de interesse especial; ECG: Eletrocardiograma; HFMSE: Escala motora funcional de *Hammersmith* expandida; IV: Intravenoso; MAT: Microangiopatia trombótica; MedDRA: Dicionário médico para atividades regulatórias; OMS: Organização Mundial da Saúde; PASS: Estudo de segurança pós-autorização; RULM: Módulo revisado de membro superior; SMN: Sobrevivência do neurônio motor; SOC: Classe de órgãos e sistemas; TP: Termo preferido

Tabela 3. Desfechos e achados de segurança e eficácia de estudos não intervencionistas

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia
Em andamento	
AVXS-101-RG-001 (PAES) Em andamento	Os resultados de avaliação de eficácia do registo RESTORE são resumidos anualmente em um relatório interino. De acordo com os dados mais recentes (23 de maio de 2024), 622 pacientes foram inscritos. Os dados atuais de eficácia sugerem que aproximadamente 92% dos pacientes estavam vivos e livre de eventos aos 24 meses de idade, independentemente de terem sido tratados com monoterapia com OAV-101 ou de terem feito a transição ou troca de nusinersena ou risdiplam para OAV-101. Além disso, os dados mostram que os pacientes estão mantendo ou melhorando a sua função motora com base no Teste de distúrbios neuromusculares infantis do <i>Children's Hospital of Philadelphia</i> (CHOP-INTEND), marcos de desenvolvimento motor, Teste neuromuscular infantil de <i>Hammersmith</i> (HINE) e avaliações HFMSE. Não foram observados novos resultados de segurança durante o intervalo do relatório.
AVXS-101-LT-001 (EUA) Em andamento (acompanhamento do Estudo CL-101)	Em 01 de julho de 2024 (data limite dos dados de eficácia mais recentes no momento do DLP para este PSUR), todos os 13 pacientes estavam vivos (tempo médio de acompanhamento desde a administração: 8,5 anos (mediana de 7,8) na coorte de dose terapêutica e até nove anos (mediana de 8,74) na coorte de dose baixa. No momento do corte dos dados, 13 participantes (3 pacientes da coorte 1 (dose baixa) e 10 participantes da coorte 2 (dose terapêutica) no estudo CL 101) haviam sido inscritos no estudo LT-001. Cinco participantes (38,5%) abandonaram o estudo (todos os 5 da coorte de dose terapêutica proposta);

	os motivos foram perda de acompanhamento (n = 2), retirada do consentimento (n = 2) e retirada do consentimento e/ou autorização dos pais ou responsáveis legais (n = 1). Achados de eficácia: - Doze dos 13 pacientes permaneceram livre de ventilação permanente. Um participante, que recebeu a dose baixa no estudo principal, atingiu o estado de ventilação permanente durante o Estudo LT-001. Este paciente não atingiu nenhum marco de desenvolvimento durante o estudo principal ou o estudo LT. Na data de corte dos dados de eficácia (01 de julho de 2024), dois participantes (ambos da coorte de dose terapêutica) alcançaram pelo menos um novo marco de desenvolvimento durante o LT-001. O novo marco mais alto foi ficar de pé com ajuda para ambos os participantes. O marco mais alto alcançado no estudo principal foi reconfirmado no LT-001 para todos os pacientes; não foi observada perda desses marcos anteriores. Achados de segurança: - Os ICSRs do Estudo LT-001 recebidos cumulativamente durante o intervalo de relato foram revisados com os ICSRs de outras fontes neste PSUR. Até o momento, no LT-001, não foi relatado qualquer óbito, IHA ou MAT, nenhum EA foi sugestivo de toxicidade de DRG, nenhuma neoplasia foi relatada e nenhum sinal de alerta de segurança foi identificado. De modo geral, não foram observados novos resultados de segurança durante o intervalo de relato que alterassem o perfil de segurança conhecido do Zolgensma®.
COAV101ABR01 (ARISER) Local - NIS PASS Em andamento	Achados de eficácia: - Até 23 de maio de 2025, nenhum achado de eficácia foi identificado. Achados de segurança: - Até 23 de maio de 2025, nenhum sinal de alerta de segurança foi identificado.
COAV101A12403	Não foram identificados achados significativos de segurança e eficácia.

Concluído	
COAV101A12402 Concluído	Achados de eficácia: - Os resultados do estudo na prática clínica real (RWE) refletem que as TMDs foram usadas principalmente em pacientes sintomáticos, com baixos níveis de triagem pré-natal e neonatal, o que significa que relativamente poucos pacientes pré-sintomáticos iniciaram o tratamento modificador da doença. Isso destaca a necessidade de aumentar a triagem neonatal para AME em todo o mundo. A maioria dos pacientes foi tratada com monoterapia com onasemnogeno, monoterapia com nusinersena ou foi transferida de nusinersena para onasemnogeno durante a condução do estudo, e atrasos foram observados entre o diagnóstico genético e o início do tratamento, sugerindo que a disponibilidade do tratamento e o padrão de cuidado não foram uniformes entre os centros clínicos e países incluídos. - Embora os dados do desfecho primário relacionados a dados demográficos e características clínicas basais estivessem relativamente completos, os dados coletados para desfechos secundários estavam incompletos para muitas das medidas importantes de resultados clínicos. - Entre os pacientes com dados disponíveis, o uso de TMDs em muitas localizações geográficas e em vários sistemas de saúde demonstrou melhora ou manutenção de vários indicadores clínicos, como marcos de desenvolvimento, pontuações de função motora e comunicação verbal, indicando a efetividade de TMDs. - As características clínicas descritas no objetivo secundário neste estudo — marcos do desenvolvimento, funções motoras, nutrição, deglutição e fala, função pulmonar, postura sentada e mobilidade, melhora geral e sobrevida — são semelhantes entre os diferentes grupos de sequência de tratamento. Achados de segurança: - O estudo atual não teve objetivos de segurança e, portanto, também não teve resultados relevantes de segurança. Desse modo, não foram coletados dados de segurança e não foram resumidos relatos de eventos adversos/reações adversas no relatório do estudo.

AAV: Vírus adeno-associado; AME: Atrofia muscular espinhal; CHOP-INTEND: Teste de distúrbios neuromusculares infantis do *Children's Hospital of Philadelphia*; DRG: Gânglio da raiz dorsal EA: Evento adverso; EUA: Estados Unidos da América; FPI: Primeiro paciente incluído; ICSR: Relatório de segurança de caso individual; IHA: Insuficiência hepática aguda; IV: Intravenoso; HFMSE: Escala motora funcional de *Hammersmith* – expandida; HINE: Teste neuromuscular infantil de *Hammersmith*; NIS: Estudo na o intervencionista; MAT: Microangiopatia trombótica; PAES: Estudo de eficácia pós-autorização; PASS: Estudo de segurança pós-autorização; PSUR: Relatório periódico de atualização de segurança; RWE: Evidência do mundo real; TMD: Tratamento modificador da doença

Desse modo, estes dados demonstraram eficácia consistente, substancial e duradoura de OAV101 para tratamento de pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1. As preocupações de segurança no começo do intervalo de relato são apresentadas na tabela abaixo:

Tabela 4. Preocupações de segurança vigentes

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outros desfechos
Riscos identificados importantes (Riscos importantes são aqueles que necessitam de atividades de gerenciamento de risco especiais para investigar melhor ou minimizar o risco, de modo que o medicamento possa ser administrado com segurança. Os riscos identificados são preocupações para as quais há evidênciasuficiente de relação com o uso de Zolgensma®)	Hepatotoxicidade	Eventos adversos hepáticos foram observados em ensaios clínicos, programas de acesso precoce e vigilância pós-comercialização. Esses eventos são geralmente elevações de transaminases sem associação com sintomas clínicos. Hepatotoxicidade é um importante risco identificado e a bula de Zolgensma® destaca esse risco nas seções Advertências e Precauções e Reações Adversas. A hepatotoxicidade geralmente se manifesta como níveis elevados de ALT e/ou AST. Em alguns pacientes (três casos durante o intervalo de relato e 24 casos cumulativamente), lesão hepática grave aguda ou IHA foram relatados. A administração do vetor de AAV apresenta o risco de causar elevação de transaminases e hepatotoxicidade mediada por imunidade, que podem ser graves. Dependendo da severidade do evento específico, a hepatotoxicidade é reversível com tratamento médico adequado. A hepatotoxicidade pode ser minimizada na prática clínica por meio do uso de corticoide, como prednisolona e monitoramento regular das enzimas

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outras desfechos
		hepáticas. Foram relatados dois casos fatais de insuficiência hepática aguda em pacientes tratados com Zolgensma® no contexto pós-comercialização. Os casos ocorreram 5 e 6 semanas após o tratamento, respectivamente, e em ambos os casos os sintomas surgiram após a redução da dose de prednisolona (1 e 2 semanas, respectivamente). Carta enviada aos profissionais da saúde envolvidos em 05/ago/2022. Atualização da CDS e notificação de texto de bula a ANVISA em 22/ago/2022. Não foi identificado aumento na gravidade ou frequência da hepatotoxicidade durante o intervalo de relato. Não foram identificadas alterações na caracterização deste risco e não se justifica qualquer atualização adicional da CDS para o risco identificado de hepatotoxicidade.
	Trombocitopenia Transitória	Trombocitopenia ou diminuição da contagem de plaquetas foi comumente relatada em ensaios clínicos, programas de acesso precoce e vigilância pós-comercialização, normalmente na primeira semana após a administração do Zolgensma®. Esses eventos geralmente não foram associados à significância clínica, foram de natureza transitória e controláveis sem tratamento. A trombocitopenia é reversível com tratamento médico adequado. As contagens de plaquetas devem ser obtidas antes da infusão de onasemnogênio abeparvoveque e devem ser monitoradas atentamente nas primeiras três semanas após a infusão e regularmente depois disso. Foram realizadas ações locais com a atualização da CDS e atualização do texto de bula a Anvisa em 05/jan/2024. Texto final da bula a ANVISA em 17/jul/2024, incluindo tanto maior frequência de elevações de aminotransferases quanto diminuições na contagem de plaquetas.
	Microangiopatia trombótica	Microangiopatia trombótica (MAT) foi relatada em contextos pós-comercialização, incluindo, entre outros: vigilância pós-comercialização,

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outras desfechos
		programas de acesso antecipado e estudos de registro. Na maioria dos casos, foi relatada uma resposta favorável aos tratamentos de MAT. O reconhecimento precoce e a intervenção médica são essenciais no tratamento de MAT. E aconselhável atenção imediata aos sinais e sintomas de MAT, pois pode resultar em consequências de risco a vida ou fatais. MAT foi incluída no texto de bula (advertências e precauções e reações adversas) em Set/2020. Entretanto, após a notificação, foram observados 5 casos de MAT. Com base nisso, foi realizada uma comunicação a todas as Autoridades Regulatórias locais. Carta enviada a todos os profissionais envolvidos em 23/mar/2021.
Riscos potenciais importantes (Preocupações para as quais é possível que haja uma associação ao uso do medicamento com base nos dados disponíveis, mas essa associação ainda não foi estabelecida e necessita de avaliação adicional)	Eventos adversos cardíacos	A dosagem de troponina I deve ser obtida na visita basal e monitorada por no mínimo 3 meses após a infusão de onasemnogeno abeparvoveque ou até que os níveis retornem ao intervalo de referência normal para pacientes com AME.
	Toxicidade de gânglios da raiz dorsal	Nenhum EA relatado foi sugestivo de toxicidade de DRG.
	Uso em pacientes com títulos de anticorpos anti-AAV9 >1:50 e cargas de vetor mais altas necessárias	Pacientes com títulos de anticorpo anti-AAV9 >1:50 não foram estudados em ensaios clínicos. Foram observados aumentos nos títulos anti-AAV9; no entanto, a relação entre os títulos anti-AAV9 e a segurança ou eficácia, especialmente em indivíduos com títulos anti-AAV9 >1:50 e cargas vetoriais mais elevadas antes da administração ainda não são conhecidas. Os pacientes devem ser testados quanto a presença de anticorpos anti-AAV9 antes da infusão de onasemnogeno abeparvoveque.
	Tumorigenicidade de por	Há um risco teórico de tumorigenicidade por integração do DNA do vetor AAV no genoma. A relevância clínica de casos individuais de integração é

Número do estudo (país/região) status	Achados de segurança e eficácia	Desfechos primários/outras desfechos
	integração cromossômica	desconhecida, mas é reconhecido que esses casos podem contribuir para um possível risco de tumorigenicidade. Com base nos dados disponíveis atualmente, nenhuma nova informação significativa foi identificada que possa ter impacto no risco de tumorigenicidade por integração cromossômica durante o período de revisão do relato rio.
Informações ausentes (Informações sobre a segurança do medicamento atualmente ausentes e que devem ser coletadas, por exemplo, sobre o uso prolongado do medicamento)	Eficácia da terapia com onasemnogeno abeparvoveque no longo prazo	Com base nos dados recebidos durante o intervalo de relato de segurança e cumulativamente, os dados de acompanhamento de longo prazo do Estudo LT-001, Estudo LT-002, COAV101A12308 e RESTORE demonstraram eficácia consistente, substancial e durável de Zolgensma® para o tratamento de pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1.
	Riscos relacionados ao uso fora da indicação para pacientes com >3 cópias de SMN2 com probabilidade de maior prevalência de anticorpos anti-AAV9 e maiores cargas de vetor necessárias	Atualmente, os métodos de pedido, envio e entrega de Zolgensma® se baseiam na dose por peso e, desse modo, é impossível administrar cargas vetoriais mais altas no pós-comercialização ou programas de acesso precoce/gerenciado. Não foram recebidas novas informações durante o intervalo de relato e cumulativamente.

Como parte de um processo contínuo de detecção de sinal, a Novartis realizou uma análise completa de reações relacionadas à infusão – casos de hipersensibilidade e reação anafilática. O sinal “reações relacionadas à infusão” foi confirmado e adicionado às seções Advertências e precauções e Reações adversas ao medicamento da bula. O perfil geral de benefício-risco de Zolgensma® permanece inalterado.

Foram realizadas notificações a Anvisa em julho de 2024 e atualização do texto de bula em 02 de setembro de 2024:

“Reações relacionadas à infusão

Reações relacionadas à infusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia, ocorreram durante e/ou logo após a infusão de Zolgensma® (consulte seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). Os sinais e sintomas podem incluir, mas não estão limitados a erupção cutânea, urticária, vômito, dispnéia, sintomas respiratórios e/ou alterações na frequência cardíaca e pressão arterial. Monitore de perto os pacientes e forneça tratamento conforme necessário para sinais e sintomas clínicos de reações relacionadas à infusão.”

3.1.1. Sobre COAV101ABR01 – ARISER (Brasil)

Trata-se de estudo de segurança de longo prazo em pacientes brasileiros com diagnóstico confirmado de AME tratados com Zolgensma® - NCT06019637.

Até 22 de novembro de 2023 foram incluídos 13 pacientes.

Os estudos de registro e busca de evidências de vida real (RWE) podem envolver processos complexos, como abstração e cruzamento de registros médicos, e requerem expertise analítica, técnica e estatística. Alguns dados importantes podem ser inconsistentes devido a variações no vocabulário, classificações e padrões de cuidado. Os dados não são registrados no prontuário de forma sistemática com o objetivo de responder às perguntas de pesquisa. Os resultados deste tipo de estudo podem ser difíceis de interpretar porque os pacientes não são randomizados. Métodos de pareamento são amplamente utilizados, mas não são tão robustos quanto à randomização e a metodologia é complexa.

Cabe destacar os desafios associados ao Estudo ARISER, no Brasil:

- 1) Dificuldade no engajamento dos pacientes, devido à baixa adesão e participação por barreiras logísticas e pessoais, baixo letramento dos pacientes na doença e na terapia avançada.
- 2) Falta de experiência e envolvimento dos profissionais de saúde em RWE, destacando a falta de conhecimento sobre a importância regulatória do estudo,

falta de comunicação eficaz sobre as complexidades e os impactos do estudo, preferência e engajamento maior em estudos de intervenção versus estudos observacionais e alta complexidade na interpretação das informações do prontuário para o preenchimento da eCRF, falta de compreensão das responsabilidades do local nos estudos de RWE.

4. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

Durante o período de relato, foi realizada uma análise dos relatos de superdosagem, abuso, uso indevido e uso fora da indicação, e não foi identificado qualquer padrão de uso do Zolgensma[®] além do recomendado no CDS.

5. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

Onasemnogeno abeparvoveque é uma terapia gênica AAV9 indicada para o tratamento de pacientes pediátricos com AME com mutações bialélicas no gene SMN1.

Estudos clínicos concluídos e em andamento continuam demonstrando a eficácia clínica consistente, substancial e durável de onasemnogeno abeparvoveque em vários desfechos: sobrevida, função motora, marcos motores de desenvolvimento e desfechos ventilatórios e nutricionais.

Com base nos dados cumulativos até o momento, com aproximadamente mais de 4900 pacientes em desenvolvimento clínico e pós-comercialização expostos a onasemnogeno abeparvoveque, a caracterização dos riscos por meio de vigilância de segurança continua a mostrar que podem ser monitorados e geridos eficazmente pelas atuais medidas de mitigação de riscos.

Concluindo, ao longo de uma avaliação integrada de informações de segurança e eficácia de todas as fontes, o perfil de benefício-risco de onasemnogeno abeparvoveque permanece positivo para uso na indicação aprovada e justifica o desenvolvimento clínico continuado do produto.

6. CONCLUSÃO

Com base nos dados apresentados pela empresa Novartis, provenientes de pesquisas clínicas de longo prazo e estudos observacionais pós-registro com pacientes tratados com Zolgensma[®], a ANVISA conclui que o perfil benefício-risco do onasemnogeno abeparvoveque permanece favorável e inalterado.

Os resultados descritos neste relatório reafirmam a relevância do Zolgensma[®] como uma opção terapêutica inovadora para pacientes com Atrofia Muscular Espinhal (AME), especialmente pelo impacto significativo em marcos motores e sobrevida. No entanto, reforça-se a necessidade de monitoramento rigoroso pós-comercialização, com atenção especial aos eventos adversos graves, destacando hepatotoxicidade, trombocitopenia transitória, microangiopatia trombótica (MAT).

Adicionalmente, no âmbito do Termo de Compromisso junto à Anvisa, diante do histórico de submissões, das atualizações protocolares e do envio contínuo de relatórios regulatórios, até este momento, conclui-se que a empresa vem cumprindo regularmente as obrigações assumidas, com as submissões já realizadas e a manutenção das atividades contínuas de acompanhamento de segurança e efetividade de longo prazo.

A exigência de estudos observacionais de longo prazo continua sendo crucial para avaliar a segurança, eficácia sustentada e o impacto em subgrupos específicos de pacientes. Esses estudos devem fornecer dados robustos sobre desfechos motores, respiratórios e nutricionais em cenários do mundo real e a longo prazo.

Adicionalmente, torna-se essencial a promoção de ações voltadas à qualificação de centros e profissionais especializados no manejo de toxicidades associadas, além da ampliação do acesso controlado à terapia. Esses esforços devem levar em consideração o alto custo e a complexidade técnica do tratamento, garantindo que ele esteja disponível de forma equitativa e segura para os pacientes que dele necessitam.

7. GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

AAV: vírus adeno–associado;

ACEND: Avaliação da experiência do cuidador com doenças neuromusculares (do inglês *Assessment of Caregiver Experience with Neuromuscular Diseases*); ALT: Alanina aminotransferase;

AME: atrofia muscular espinhal; AST: Aspartato aminotransferase;

CELLF: Avaliação clínica dos fundamentos da linguagem (do inglês, *Clinical Evaluation of Language Fundamentals*);

CHOP-INTEND: Teste infantil do *Children's Hospital of Philadelphia* para distúrbios neuromusculares;

CDS: Ficha principal de dados (do inglês, *Company Core Data Sheet*).

eCRF: Registro eletrônico de dados de pesquisa clínica (do inglês, *Electronic Case Report Form*)

DRG: Gânglio da raiz dorsal (do inglês, dorsal root ganglion);

EA: Evento adverso;

EAG: Evento adverso grave;

EAIE: Eventos adversos de interesse especial; ECG: Eletrocardiograma;

EUA: Estados Unidos da América;

FPI: Primeiro paciente incluído (do inglês, First Patient In);

HFMSSE: Escala motora funcional de Hammersmith expandida (do inglês, *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*);

HINE: Exame neuromuscular infantil de Hammersmith

ICSR: Relatório de segurança de caso individual (do inglês, *Individual Case Safety Report*); IHA: Insuficiência hepática aguda;

IV: intravenosa;

MAT: Microangiopatia trombótica;

MedDRA: Dicionário médico para atividades regulatórias (do inglês, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*);

MGRS: Estudo de Referência de Crescimento Multicêntrico (do inglês, *Multicenter Growth Reference Study*);

NdSSS: Escala de Status de Deglutição em Doenças Neuromusculares (do inglês, *Neuromuscular Disease Swallowing Status Scale*);

NIS: Estudo não intervencionista (do inglês, *Non-Interventional Study*); OMS: Organização Mundial da Saúde;

PAES: Estudo de eficácia pós-autorização (do inglês, *Post-Authorization Efficacy Study*);

PASS: Estudo de segurança pós-autorização (do inglês, *Post-Safety Efficacy Study*);

PSUR: Relatório periódico de atualização de segurança (do inglês, *Periodic Safety Update Report*);

PT – Termo preferido (do inglês, *Preferred Term*)

RWE: Evidência do mundo real (do inglês, *Real-World Evidence*); TMD: Tratamento modificador da doença

SOC: Classe de órgãos e sistemas (do inglês, *System Organ Class*). VPS: versão padrão submetida