

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)

2024

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, 2024.26p.

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

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 5 |
| 1.1. Informações gerais sobre Zolgensma® | 5 |
| 1.2. Posologia e administração | 5 |
| 1.3. Prazo de validade e condições de armazenamento | 6 |
| 1.4. Local de fabricação | 6 |
| 1.5. Indicação Clínica | 6 |
| 1.6. Advertências e Preocupações | 7 |
| 1.7. Status da autorização (registro sanitário) no mundo | 7 |
| 2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS | 8 |
| 2.1. Pesquisas clínicas concluídas | 8 |
| i. COAV101A12306 SMART (IV) (mundial), concluído | 8 |
| ii. COAV101A1IC01 OFELIA (IV) (mundial), concluído | 8 |
| 2.2. Pesquisas Clínicas em andamento | 8 |
| i. AVXS-101-LT-002 | 9 |
| ii. COAV101A12308 | 9 |
| 2.3. Estudos não-intervencionais | 9 |
| i. AVXS-101-RG-001 | 10 |
| ii. AVXS-101-LT-001 | 10 |
| iii. COAV101ABR01 (ARISER) – Estudo Brasil | 10 |
| 3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA | 10 |
| 3.1 Pesquisas Clínicas em andamento e concluídas | 10 |
| 3.1.1 Sobre COAV101ABR01 – ARISER (Brasil) | 21 |
| 4. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES | 21 |
| 5. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO | 22 |
| 6. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL | 23 |
| 7. CONCLUSÃO | 24 |
| 8. GLOSSÁRIO DE ABREVIACÕES | 25 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Achados de segurança e eficácia dos estudos concluídos..... | 10 |
| Tabela 2. Desfechos primários e outros desfechos dos estudos em andamento | 12 |
| Tabela 3. Desfechos e achados de segurança e eficácia de estudos não intervencionistas..... | 14 |
| Tabela 4. Preocupações de segurança vigentes | 16 |
| Tabela 5. Serviços de saúde brasileiros qualificados para a administração de Zolgensma®..... | 22 |

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 Biociencias S.A, responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto, atualizados até maio de 2024.

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.

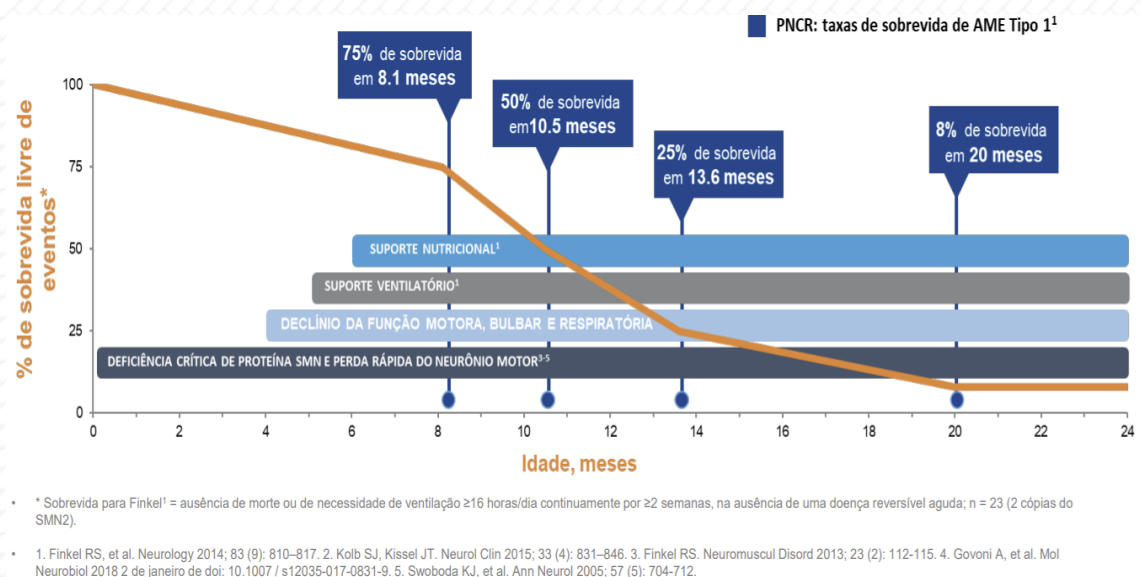
Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras. O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para o aprimoramento das práticas regulatórias, reforçando 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.



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 2.0×10^{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 02-set-2024 (CDS 06.08.24 – VPS13). 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 12 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 .

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 4 de abril de 2023, pela Resolução-RE nº 1.153, de 4 de abril de 2023).

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 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 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/maio/2024, submetido à ANVISA em 16/agosto/2024).

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 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, na dosagem
- 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

Acompanhamento de longo prazo de pacientes com AME tratados com OAV101 IV em ensaios clínicos

- 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 260 participantes planejados/30 incluídos.

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 do 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/ 12 incluídos (FPI) até 22/nov/2023).

3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

A empresa relata que, até a data de corte de dados (DLP), 23 de maio de 2024, mais de 4119 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/outras desfechos |
|---|---|---|
| COAV101A12306 SMART (IV) (mundial), concluído | <p>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 à 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.</p> <p>Achados de eficácia: Na população heterogênea de pacientes, com base na HFMSE (Escala motora funcional expandida de Hammersmith) e RULM (Módulo revisado de membro superior) e na lista de verificação de marcos motores, a maioria dos participantes 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</p> | <p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mudanças da linha de base em HFMSE e RULM. • Porcentagem de participantes que atingiram cada marco motor do desenvolvimento das Escalas Bayley e da OMS. |
| COAV101A1IC01 OFELIA (IV) | Este estudo fornece informações relevantes sobre segurança, tolerabilidade e eficácia clínica de OAV101 (onasemnogeno | <p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidência e gravidade de EAs e EAGs emergentes do tratamento. |

(Mundial),
concluído

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 Rosenbek.

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.

- 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 OMS-Multicenter
- *Growth Reference Study* em 6, 12 e 18 meses após a infusão.

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

| Número do estudo (país/região) status | Achados de segurança e eficácia | Desfechos primários/outras desfechos |
|--|--|--|
| <p>AVXS-101-LT-002 (Mundial) Em andamento (Categoria 3 PASS)</p> <p>LT-002: Estudo de LTFU em andamento de pacientes que concluíram os estudos precursores STR1VE-US, STR1VE-EU, STR1VE-AP, SPR1NT ou STRONG</p> | <p>Até a data de (corte de dados de eficácia mais recente no momento do DLP para o último relatório de segurança submetido), um total de 86 pacientes foi incluído no Estudo LT-002. A durabilidade da eficácia foi demonstrada por 33,3 a 79,7 meses (2,8 a 6,6 anos) de acompanhamento pós-dose para pacientes incluídos no estudo LT-002 a partir do programa OAV101 IV.</p> <p>Até 23 de maio de 2023 (corte de dados de eficácia mais recente no momento do DLP para o último relatório de segurança submetido), não houve eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) que resultassem na descontinuação do estudo.</p> <p>Até 23 de maio de 2024 (corte de dados de segurança no momento do DLP para o último relatório de segurança submetido), um caso fatal foi relatado e discutido no relatório de segurança submetido anteriormente, datado de 24 de maio de 2022 a 23 de maio de 2023. A causa da morte era desconhecida e a causalidade da morte com OAV101 foi relatada como não suspeita pelo investigador. Não foi relatada insuficiência hepática aguda (IHA) ou microangiopatia trombótica (MAT), nenhum EA foi sugestivo de toxicidade dos gânglios da raiz dorsal (GRD) e nenhuma neoplasia foi relatada cumulativamente no LT-002.</p> <p>Dos 63 pacientes que receberam OAV101 IV em um estudo precursor, 20 (31,7%) pacientes apresentaram pelo menos um EAET. Os eventos mais frequentemente relatados foram gastroenterite, nasofaringite, pneumonia, dificuldade respiratória e infecção viral, cada um relatado em dois pacientes (3,2%). Esses eventos são comuns em crianças com</p> | <p>Desfechos de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Bayley de desenvolvimento de bebês - Terceira 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. <p>Desfechos de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histórico clínico e revisão de registros. Incidência de EAs, EAGs e EAs de interesse especial. • Todos os medicamentos concomitantes na fase inicial de acompanhamento de cinco anos. • Qualquer outro tratamento para AME durante a fase observacional, 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. • Avaliações pulmonares. • Avaliações cardíacas, incluindo eletrocardiograma, ecocardiograma e troponina-I. • Questionário de fase observacional. |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>AME. Nenhum novo sinal de alerta de segurança foi observado no acompanhamento de longo prazo até o momento</p> <p>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 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.</p> | |
| COAV101A12308 Mundial Em andamento | <p>Até 30 de maio de 2024, um total de 34 pacientes foi incluído no Estudo COAV101A12308 com duração de acompanhamento de até 25,9 meses. Dos 34 pacientes incluídos, eventos adversos foram relatados em 13 (38,2%) pacientes. Os eventos mais frequentemente relatados foram febre e infecção do trato respiratório superior (cada um relatado em ≥ 2 pacientes). Não houve mortes nem eventos adversos que resultassem na descontinuação do estudo. Não foi identificado nenhum novo sinal de alerta de segurança.</p> | <p>Desfechos primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> Número e proporção de pacientes que relataram EAGs emergentes do tratamento por SOC e PT do MedDRA por toda a duração do estudo (ou seja, até 15 anos). Número e proporção de pacientes que relatam EAIEs emergentes do tratamento por categoria de EAIE e SOC e PT do MedDRA em cada categoria de EAIE por toda a duração do estudo (ou seja, até 15 anos). <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> O número e a proporção de participantes que demonstraram cada marco de desenvolvimento de acordo com a Lista de verificação de marcos de desenvolvimento. |

| | | |
|--|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • O número e a proporção de participantes que demonstram manutenção de cada marco de 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 | Desfechos primários/Outros desfechos/Achados de segurança e eficácia |
|---|--|
| Em andamento | |
| AVXS-101-RG-001 (PAES) Em andamento | <p>Achados de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Até 23 de maio de 2024, os dados de efetividade sugerem que os pacientes tratados no Registro RESTORE com monoterapia com OAV-101 ou pacientes que fizeram a transição ou trocaram de nusinersen ou risdiplam para OAV-101 estão mantendo ou melhorando sua função motora com base nos marcos de desenvolvimento motor CHOP-INTEND, HINE e dados de HFMSE. <p>Achados de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Até 23 de maio de 2024, nenhum novo sinal de alerta de segurança foi identificado nos dados de segurança parciais. |
| AVXS-101-LT-001 (EUA) Em andamento | No momento do corte de dados, 13 pacientes (3 pacientes da Coorte 1 (dose baixa) e 10 pacientes da Coorte 2 (dose terapêutica) no Estudo CL 101) haviam sido incluídos no Estudo LT-001. |

| | |
|---|---|
| (acompanhamento do Estudo CL-101) | <p>Achados de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Até 23 de maio de 2022, todos os 13 pacientes estavam vivos (tempo mediano de acompanhamento desde a administração: 81,6 meses na coorte de dose terapêutica e 94,3 meses na coorte de dose baixa). Doze dos 13 pacientes permaneciam sem ventilação permanente. Um paciente, que recebeu a dose baixa no estudo precursor, atingiu estado de ventilação permanente durante o Estudo LT-001. Este paciente não atingiu nenhum marco de desenvolvimento durante o estudo precursor ou estudo LT. Até o corte de dados de eficácia (23/mai/2022), quatro pacientes haviam atingido pelo menos um novo marco de desenvolvimento durante o LT-001: o novo marco mais alto foi ficar de pé com ajuda em três pacientes da coorte de dose terapêutica e se sentar com apoio em um paciente da coorte de dose baixa. O marco mais alto alcançado no estudo precursor foi reconfirmado no LT-001 para todos os pacientes; nenhuma perda desses marcos anteriores foi observada. <p>Achados de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 (do inglês, <i>dorsal root ganglion</i>, nenhuma neoplasia foi relatada e nenhum sinal de alerta de segurança foi identificado. |
| COAV101ABR01 (ARISER) Local - NIS PASS Em andamento | <p>Achados de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Até 23 de maio de 2024, nenhum achado de eficácia foi identificado. <p>Achados de segurança:</p> <ul style="list-style-type: none"> Até 23 de maio de 2024, nenhum sinal de alerta de segurança foi identificado. |
| COAV101A12403 | Não foram identificados achados significativos de segurança e eficácia. |
| Concluído | |
| COAV101A12402 Concluído | <p>Achados de eficácia:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 nusinersen ou foi transferida de nusinersen 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 não 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

| | Preocupações de segurança vigentes | Informações relevantes |
|---|------------------------------------|---|
| Riscos identificados importantes <i>(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</i> | Hepatotoxicidade | <p>Eventos adversos hepáticos são comumente relatados em ensaios clínicos, programas de acesso precoce e vigilância pós-comercialização. Esses eventos são geralmente elevações de transaminases sem associação com sintomas clínicos.</p> <p>Em alguns casos, foi relatada IHA, que foi fatal em 2 casos no contexto pós comercialização. A administração do vetor de AAV apresenta o risco de causar elevação de transaminases e hepatotoxicidade mediada por imunidade.</p> <p>Dependendo da severidade do evento específico, a hepatotoxicidade é reversível com tratamento médico adequado.</p> <p>A hepatotoxicidade pode ser minimizada na prática clínica por meio do uso de corticoide, tipo prednisolona e monitoramento das enzimas hepáticas.</p> |

| | | |
|--|------------------------------------|---|
| <i>identificados são preocupações para as quais há evidência suficiente de relação com o uso de Zolgensma®)</i> | | <p>Hepatotoxicidade é um risco identificado e a bula de Zolgensma destaca esse risco na seção Advertências e Precauções. A hepatotoxicidade geralmente se manifesta como níveis elevados de ALT e/ou AST. Foram relatados dois casos fatais de insuficiência hepática aguda em pacientes tratados com Zolgensma. 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/agosto/2022. Atualização da CDS e notificação de texto de bula à ANVISA em 22/agosto/2022.</p> |
| | <p>Trombocitopenia Transitória</p> | <p>Trombocitopenia ou diminuição da contagem de plaquetas foi comumente relatada em ensaios clínicos, programas de acesso precoce e vigilância pós comercialização. Esses eventos geralmente não foram associados a significância clínica.</p> <p>A trombocitopenia é reversível com tratamento médico adequado. As contagens de plaquetas devem ser obtidas antes da infusão de onasemnogeno abeparvoveque e devem ser monitoradas atentamente nas primeiras duas semanas após a infusão e regularmente depois disso.</p> <p>✓ Foram realizadas ações locais com a atualização da CDS e atualização do texto de bula à Anvisa em 05/Jan/2024. Texto final da bula à ANVISA em 17/julho/2024, incluindo tanto maior frequência de elevações de aminotransferases quanto diminuições na contagem de plaquetas.</p> |
| | <p>Microangiopatia trombótica</p> | <p>Microangiopatia trombótica (MAT) foi relatada em ensaios clínicos e em vigilância pós-comercialização.</p> <p>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.</p> <p>É aconselhável atenção imediata aos sinais e sintomas de MAT, pois pode resultar em consequências de risco à vida ou fatais.</p> <p>✓ 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/março/2021.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| Riscos potenciais importantes <i>(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)</i> | 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 | Não foram identificados casos relacionados ao uso do produto em pacientes com títulos de anticorpo anti-AAV9 >1:50 e cargas de vetor mais elevadas. Os pacientes devem ser testados quanto à presença de anticorpos anti- AAV9 antes da infusão de onasemnogeno abeparvoveque. |
| | Tumorigenicidade por integração cromossômica | Há um risco teórico de tumorigenicidade por integração do DNA do vetor AAV no genoma. A relevância clínica de casos individuais de integração é 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 relatório. |
| Informações ausentes <i>(Informações sobre a segurança do medicamento atualmente ausentes e que devem ser coletadas, por exemplo, sobre o uso prolongado do medicamento)</i> | 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 duradoura 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 | Atualmente, os métodos de pedido, envio e entrega de Zolgensma® se baseiam na dose por peso e, desse modo, é impraticável administrar cargas vetoriais mais altas no contexto de pós-comercialização ou programas de acesso precoce/gerenciado. |

e maiores cargas de
vetor necessárias

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 foi denominado “reações relacionadas à infusão”. Não há informações suficientes dos casos relatados para estabelecer diretamente uma associação causal entre reações anafiláticas e o Zolgensma®, tendo em vista a administração única. O perfil geral de risco/benefício 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, dispneia, 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 COAV101ABRO 1 - 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 11 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 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.

4. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

Durante o período de relato, foi realizada uma análise de superdosagem, abuso, uso indevido e uso fora da indicação.

- Superdosagem

De acordo com a CDS, a dose intravenosa recomendada para Zolgensma® é $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg e a dose individual apropriada para o paciente é determinada pelo peso corporal. O número total de frascos-ampolas e a combinação de volumes de enchimento em cada embalagem final são personalizados para atender às exigências de administração para participantes individuais,

dependendo do seu peso no formulário de pedido do produto; desse modo, o risco de superdosagem é apenas teórico.

- **Abuso/uso indevido do medicamento**

De acordo com a CDS, Zolgensma® destina-se a um único tratamento e deve ser infundido apenas por um profissional de saúde, portanto, não se prevê abuso ou uso indevido de Zolgensma®.

- **Uso fora da indicação**

Durante o intervalo de relato, foi relatado um total de sete casos (4 de profissionais de saúde, 3 de outros) no Brasil (6 casos) e nos EUA (1 caso). O produto foi administrado em pacientes de ≥ 2 anos de idade (pacientes de 2 a 3 anos de idade). Uma revisão desses casos não identificou nenhum novo aspecto de segurança do uso de Zolgensma® fora da indicação.

- **Erros de medicação**

A revisão dos relatos de erros de medicação não revelou nenhuma informação de segurança significativa sobre os padrões de erros de medicação para Zolgensma®. A bula atual é considerada precisa e apropriada no que diz respeito às instruções de administração. A análise dos casos de erro de medicação não afeta o equilíbrio de risco/benefício de Zolgensma®.

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 substancial 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 4000 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 tratados pelas atuais medidas de mitigação de riscos.

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

6. DADOS SOBRE SERVIÇOS DE SAÚDE QUALIFICADOS PARA APLICAÇÃO DO PRODUTO COMERCIAL NO BRASIL

Os seguintes serviços de saúde foram qualificados pela Novartis para administrar Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque). Informa-se que desde o registro de produto no Brasil foram realizadas 185 importações, sendo 24 para uso em ensaios clínicos e 161 em uso comercial.

Tabela 5. Serviços de saúde brasileiros qualificados para a administração de Zolgensma®

| Cidade/Estado | Serviço de saúde |
|--------------------------|--|
| Goiânia/GO | Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (CRER) - público |
| Brasília/DF | Hospital Da Criança de Brasília José de Alencar - público |
| | H-Dia Centro de Atendimento |
| Curitiba/PR | Hospital Santa Cruz - Rede |
| | Sociedade Hospitalar Angelina Caron |
| | Hospital Erasto Gaertner |
| Campina Grande do Sul/PR | Sociedade Hospitalar Angelina Caron |
| Porto Alegre/RS | Associação Hospital Moinhos de Ventos |
| | Hospital de Clínicas de Porto Alegre - público |
| Teresina/PI | Hospital Infantil Lucídio Portela - público |
| Belo Horizonte/MG | Hospital Mater Dei SA |
| Niterói/RJ | Complexo Hospitalar de Niterói - CHN Grupo Dasa |
| Rio de Janeiro/RJ | Hospital Alvorada Taguatinga – Filial Hop. Vitória (AMIL) |
| Chapecó/SC | Hospital Unimed Chapecó |
| Fortaleza/CE | Hospital Infantil Albert Sabin - público |
| Recife/PE | Hospital Santa Joana (Hospitais Associados de Pernambuco - 2887) |
| Maceió/AL | Hospital da Criança - público |

| | |
|----------------|---|
| Salvador/BA | Hospital São Rafael S.A – Rede D’Or |
| São Paulo/SP | Hospital Saha |
| | Hospital da Criança - Rede D’OR |
| | Hospital Samaritano |
| | Hospital 9 de Julho – Grupo Dasa |
| | Hospital Israelita Albert Einstein |
| Campinas/SP | Hospital Vera Cruz |
| Santo André/SP | Hospital e Maternidade Brasil - Rede D’OR |

7. 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).

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.

8. 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);

HFMSE: 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