



Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos – GSTCO/DIRE1/Anvisa

CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque)

1. Contexto

A atrofia muscular espinhal (AME) é um grave distúrbio neurodegenerativo autossômico recessivo.

O termo AME é aplicado a um grupo diversificado de desordens genéticas, que afetam o neurônio motor da coluna vertebral. A forma mais prevalente de AME resulta de mutações bialélicas no gene do neurônio motor de sobrevivência 1 (SMN1) no cromossomo 5q13 (AME 5q), das quais a maioria são deleções homozigotas.

A AME 5q é classificada em quatro fenótipos com base na idade de início dos sintomas e na função motora mais alta alcançada. Observa-se também o fenótipo adicional (AME tipo 0) que descreve formas graves de atrofia muscular espinhal de início pré-natal. Segue Tabela 1 com a classificação geral dos tipos de AME.

Tabela 1. Classificação dos tipos de Atrofia Muscular Espinhal – AME (5q)

Tipo	Idade no início dos sintomas		Função máxima motora	Expectativa de vida	Nº de cópias de SMN2
0	Fetal		Nenhuma	Dias/semanas	1
1	<6 meses	1A: nascimento – 2 semanas 1B: < 3 meses 1C: > 3 meses	Nunca se senta	< 2 anos	1, 2, 3
2	6 – 18 meses		Nunca caminha	20-40 anos	2, 3, 4
3	1.5 – 10 anos	3A: < 3 anos 3B: > 3 anos	Caminha, regressão	Normal	3, 4, 5
4	> 35 anos		Lento declínio	Normal	4, 5

Fonte: Adaptado de KOLB, Stephen J.; KISSEL, John T. *Spinal muscular atrophy. Neurologic clinics*, v. 33, n. 4, p. 831-846, 2015.
Adaptado de PORTARIA CONJUNTA nº 15, de 22 de outubro de 2019. Ministério da Saúde. Brasil.

A diferença de gravidade entre os tipos de AME é explicada em grande parte pelo número de cópias do gene SMN2, com outros fatores genéticos ou ambientais desempenhando papel de menor relevância. Indivíduos nascidos com 3 ou menos cópias de SMN2, com deleção ou mutação bialélica em SMN1, têm alta probabilidade de desenvolver fenótipo grave que, se não tratado, resultará em limitações significativas da função motora, incluindo a incapacidade de andar, alto risco de problemas respiratórios com complicações que demandam algum grau de suporte ventilatório, alto risco de complicações ortopédicas, como contraturas e escolioses dolorosas, além de expectativa de vida diminuída. A combinação das características genotípicas e fenotípicas levou à subdivisão dos tipos de AME.

O prognóstico para pacientes portadores de AME tipo 1 com 2 cópias do SMN2 é grave; esses pacientes mostram sinais da doença logo após o nascimento (<6 meses de idade), nunca adquirem a capacidade de sentar-se e geralmente não sobrevivem aos últimos 2 anos sem suporte ventilatório e nutricional mecânico significativo.



A AME (5q) é a forma mais comum de AME, com incidência estimada de 1 em 10.000 nascidos vivos e prevalência de cerca de 1 a 2 por 100.000, dos quais aproximadamente 45-60% dos casos são AME tipo 1, forma mais grave da doença. Os bebês com AME tipo I têm problemas relacionados à função motora, como manter a cabeça erguida, sugar e respirar, que podem estar presentes no nascimento ou aos 6 meses de idade. A maioria dos pacientes com AME de início infantil não sobrevive à primeira infância devido a insuficiência respiratória. AME é a causa monogênica mais comum de mortalidade infantil.

As complicações derivadas da AME causam fraqueza muscular que são tratadas por atendimento médico e de suporte multidisciplinar, incluindo manejo ortopédico e espinhal, manejo nutricional, de deglutição e gastrointestinal, manejo pulmonar, cuidados agudos e cuidados paliativos.

2. Sumário das características do produto

Categoria Regulatória: Medicamento Especial - Produto de Terapia Avançada
Classe II – Produto de Terapia Gênica

Número do registro no *Chemical Abstracts Service*: 1922968-73-7

Nome indexado no *Chemical Abstract Service*: DNA (vetor do sorotipo 9 do vírus adenoassociado sintético scAAV9.CB.hSMN, especificador da proteína do gene de sobrevivência do neurônio motor humano)

2.1 Nome, composição e apresentações comerciais registradas

Produto: **Onasemnogeno abeparvoveque**

Marca registrada em nome de AveXis, Inc.: ZOLGENSMA® (AVXS-101)

Forma farmacêutica: suspensão para infusão intravenosa

Apresentação: O produto acabado é apresentado como uma solução para perfusão contendo concentração nominal de $2,0 \times 10^{13}$ gv/ml de onasemnogeno abeparvoveque, em frascos de 10 ml com um volume de envase nominal de 5,5 ml ou 8,3 ml. Zolgensma® é fornecido em forma de kit contendo 2 a 9 frascos

Excipientes: Trometamina (agente tamponador), Cloreto de magnésio (estabilizante), Cloreto de sódio (tonicidade), Poloxaleno (tensoativo), Ácido clorídrico (ajuste de pH), Água para injetáveis (diluyente). Sem a presença de conservantes

2.2 Informações gerais do produto

Onasemnogeno abeparvoveque é um medicamento especial, especificado como produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *in vivo* baseado em vetor do sorotipo 9 do vírus adenoassociado (AAV-9), recombinante e não replicante, contendo o gene SMN humano, controlado pelo acentuador do citomegalovírus (CMV)/promotor do híbrido da β -actina de galinha (CB).

O Zolgensma® foi desenvolvido para fornecer uma cópia normal do gene que codifica a proteína SMN em pacientes com AME. Quando infundido, espera-se que o vetor modificado carregue o gene terapêutico para as células nervosas alvo, permitindo a produção de quantidades suficientes de proteína. O vetor é incapaz de se replicar devido à remoção dos genes rep e cap do genoma de AAV de tipo selvagem, sendo projetado para não gerar um vírus competente de replicação por recombinação homóloga.



a) Indicação terapêutica

Zolgensma® é indicado para o 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 do 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).

b) Via de administração e posologia

Infusão intravenosa de dose única. A dose recomendada é de $1,1 \times 10^{14}$ genomas de vetor por kg (gv/kg) de peso corporal, devendo ser infundido apenas por um profissional de saúde devidamente treinado.

A perfusão deve ser realizada em serviço de saúde que atenda as Boas Práticas em Serviços de Saúde (RDC nº 63/2011), sob a supervisão de um médico com experiência na gestão da atrofia muscular espinhal, seguindo os princípios da Segurança do Paciente.

c) Cuidados especiais

O produto deve ser manuseado de forma asséptica sob condições estéreis.

Qualquer derramamento deve ser limpo com gaze absorvente e a área deve ser desinfetada utilizando solução com hipoclorito de sódio e posterior utilização de álcool. Todos os materiais de limpeza, bem como todos os materiais que possam ter entrado em contato produto, por exemplo os frascos, os materiais utilizados para a injeção, incluindo panos estéreis e agulhas devem descartados de acordo com as diretrizes do serviço de saúde e da RDC nº 222, de 28 de março de 2018 sobre as Boas Práticas para Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde e suas atualizações.

d) Exames laboratoriais e monitoramento e avaliação de segurança

Os exames laboratoriais de avaliação da função hepática, das contagens de plaquetas e da dosagem de Troponina I devem ser realizados antes da administração do produto e em casos necessários, com monitorização pós-infusão.

Os pacientes com alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (alt) ou bilirrubina total superior a duas vezes o limite superior de normalidade (LSN) não devem receber o produto. Com exceção da elevação de bilirrubina total em decorrência de icterícia neonatal.

Em caso de infecções ativas não controladas, agudas ou crônicas, o tratamento deve ser adiado até que a infecção seja resolvida ou controlada.

A fim de controlar uma possível elevação em transaminases hepáticas, todos os pacientes devem receber corticosteroides, administrados por via oral antes e depois da infusão, de acordo com esquema posológico e monitoramento farmacoterapêutico.



Obs.: Para mais detalhes sobre as condições, as precauções de uso e os cuidados com as populações especiais, veja a [Bula do Produto](#) atualizada no Portal da Anvisa.

3. Qualidade do produto

3.1. Do componente ativo

O componente ativo contém o gene do neurônio motor de sobrevivência humana 1 (SMN1) sob o controle do citomegalovirus (CMV) *enhancer/chicken-β-actin-hybrid promoter* (CB). Uma das duas repetições terminais invertidas (“*inverted terminal repeat*”- ITRs) do vetor adenoassociado (AAV) foi modificada para promover a reconexão intramolecular do transgene, formando assim um gene de fita dupla pronto para transcrição.

O tamanho do genoma vetorial autocomplementar empacotado é de aproximadamente 4,6 kb. O componente ativo denominado onasemnogeno abeparvoveque apresenta-se em solução branca clara, levemente opaca, de coloração incolor a branco suave em uma concentração de $3,4$ a $7,3 \times 10^{13}$ partículas contendo genoma vetorial por mililitro. As propriedades gerais do componente ativo são fornecidas na Tabela 2.

Tabela 2: Propriedades gerais do componente ativo do Zolgensma®.

Propriedade	Descrição
Aparência	Solução transparente a ligeiramente opaca, de coloração incolor a branco suave
pH	7.7 a 8.3
Osmolalidade	390 a 430 mOsm/kg
Título genômico	3.4×10^{13} – 7.3×10^{13} vg/mL
% de pureza total	≥ 95.0 %

Os resultados do estudo de degradação forçada demonstram a sensibilidade do Zolgensma® à hidrólise ácida e à hidrólise básica, bem como à oxidação, não sendo sensível à luz.

O **estudo de caracterização** empregou a purificação por centrifugação por gradiente de um lote de produto (Processo B Lote FP), para produzir um perfil de banda. Cada banda do material completo do capsídeo proposto foi isolada e posteriormente caracterizada por análise de SDS-PAGE, isolamento genômico (RNA/DNA), análise da expressão *in vitro* de SMN, análise de DNA residual, título genômico de DNA por PCR, teor de proteína total, ultracentrifugação analítica e sequenciamento. Todos os resultados dos testes atenderam aos critérios de aceitação.

A empresa apresentou **dados de produção e controle de qualidade** dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação do componente ativo. Trata-se de processo complexo que envolve várias etapas da fabricação com vários dias de produção. São usados um banco de células mestre (BCM) e três bancos de células de trabalho (BCT), produzidos sob regras de Boas Práticas de Fabricação (BPF). Todos os três BCTs gerados foram utilizados na fabricação de material clínico e comercial.



O processo de fabricação – que compreende várias etapas de *upstream* e *downstream* - está bem descrito e mapeado, incluindo fluxogramas detalhados e controles em processo alinhados com as expectativas. Os parâmetros críticos do processo (CPPs, sigla inglês), os parâmetros principais do processo (KPPs, sigla em inglês), os parâmetros de controles do processo (IPCs, sigla inglês), bem como os respectivos intervalos de aceitação e a seleção dos testes foram descritos e considerados aceitáveis.

Dois processos diferentes, A e B, foram utilizados para a produção de vetores para fins de avaliação clínica. Um lote foi fabricado em instituto de pesquisa e chamado de “Processo A”. Os lotes subsequentes são identificados como lotes do Processo B, que definiram a escala comercial. No geral, as mudanças entre o processo A e o processo B são suficientemente descritas e relacionadas à mudança dos locais de produção, aumento de escala e introdução de biorreator, mudança de equipamento, bem como otimização do processo e melhorias de sua robustez e consistência. Definição de atributos da qualidade e abordagem de desenho de qualidade (QbD do inglês *quality by design*) foram usados para desenvolver o processo de fabricação.

Ressalta-se que o **componente ativo** é produzido por cotransfecção em células embrionárias de rim humano (HEK293) com três plasmídeos:

- a) Plasmídeo vetorial (pSMN);
- b) Plasmídeo AAV (pAAV2/9) contendo os genes do tipo selvagem AAV rep2 e cap9; e
- c) Plasmídeo auxiliar de adenovírus (pHELP).

Os **materiais de partida** consistem em banco de células de mamíferos e três plasmídeos recombinantes. Forneceu-se descrição geral das matérias-primas utilizadas na fabricação do componente ativo, incluindo informações sobre o uso pretendido, tanto para matérias-primas compendiais como não-compendiais. Foram apresentadas informações sobre os fornecedores de matérias-primas críticas, com as devidas especificações e certificados de análise representativos. Para os materiais de partida, foram fornecidas informações sobre a fonte, o histórico e a geração de plasmídeos e bancos de células. Foram fornecidos os mapas do DNA dos plasmídeos, bem como a identificação dos locais de fabricação e de testes de controle de qualidade.

Os testes e/ou critérios de aceitação para os lotes de DNA de plasmídeo fabricados pelos dois locais de produção mostram algumas diferenças, que foram suficientemente justificadas. Foi fornecida descrição geral dos lotes de DNA do plasmídeo (fabricante e número de lote) utilizados na produção dos diferentes lotes comerciais do componente ativo.

Foram demonstradas as **verificações consecutivas do processo** em escala comercial para cada um dos três estágios de fabricação (expansão celular, intermediários e fabricação *downstream*). No geral, os critérios de aceitações predefinidos foram atendidos para a maioria dos parâmetros de processo com apenas algumas exceções sem impactos na qualidade. Os resultados dos testes demonstraram estabilidade genética durante a produção, sem detecção de agentes adventícios em qualquer um dos testes realizados (testes descritos na Tabela 3).



Tabela 3: Testes para agentes adventícios em Banco de Células de produção do componente ativo.

Testes <i>In vivo</i> (camundongos, porquinhos-da-india, ovos embrionados)
Testes <i>In vitro</i> (Células MRC-5, Vero, HeLa)
Testes <i>In vitro</i> para viroses bovinas (9CFR; BVDV, PI3, BTM, BAV, IBRV, BPV, RSV, Reo-3, RABV)
Testes <i>In vitro</i> para viroses porcinas (9CFR; PAV, PPV, RABV, Reo-3, TGEV, PHEV, BVDV)
Microscopia eletrônica
Ensaio de atividade de transcriptase reversa
Testes de detecção de adenovírus
Testes de detecção de AAV (sorotipos 1-13)
Testes para vírus humanos (HSV-1/2, PVB19, EBV, SV40, CMV, HHV-6, HHV-7, HHV-8, HBV, HIV-1, HIV-2, HTLV-1, HTLV-2, HCV e HAV)
Teste de esterilidade e Teste de micoplasma

O soro bovino e o soro fetal bovino utilizados, proveniente da Nova Zelândia ou Austrália, foram submetidos à irradiação gama para inativar agentes patogênicos e testados para os principais agentes bovinos transmissíveis. A transferrina de origem humana foi produzida a partir de plasma humano qualificado e testado para agentes infecciosos e submetido processos de inativação viral. A tripsina de origem suína foi produzida e qualificada nos Estados Unidos. O ácido casamino, derivado de leite bovino, proveniente da Austrália ou Nova Zelândia, foi submetido a processos de inativação de patógenos.

As concentrações de **impurezas** foram medidas em vários estágios do processo de fabricação, demonstrando a remoção e a redução a níveis de concentração aceitáveis. Capsídeos vazios e rcAAV são controlados durante a liberação do componente ativo.

Estudos de estabilidade foram conduzidos nos lotes do componente ativo fabricado no processo comercial. Em geral, não houve mudanças significativas nos atributos de qualidade ao longo do período de testes, o que definiu um prazo de validade de 6 meses para o componente ativo, quando armazenado a ≤ -60 °C.

3.2. Do produto acabado

O Zolgensma® é uma infusão intravenosa de dose única, sem conservantes, estéril, transparente a levemente opaca de vetor AAV9 não replicante e autocomplementar a uma concentração alvo de $2,0 \times 10^{13}$ gv/mL nos seguintes excipientes: trometamol, cloreto de magnésio, cloreto de sódio, Poloxamero 188, ácido clorídrico e água para preparações de injetáveis.

O produto acabado é testado quanto ao pH, aparência, identificação, osmolaridade, título, impurezas, potência *in vivo* e *in vitro*, partículas, título viral e título infeccioso, atributos microbiológicos.

Três **processos de fabricação** de produtos acabados são descritos: Processo A (fabricado em instituto de pesquisa), Processo B inicial e Processo B comercial (ambos fabricados na Empresa Avexis). Uma avaliação de risco dos parâmetros do processo foi realizada por meio de Análise dos Modos de Falhas e Efeitos - FMEA (*Failure Mode and Effects Analysis*). A FMEA concluiu por onze parâmetros críticos de processo (CPP) e um parâmetros-chave de processo (KPP) na fabricação do produto acabado, sendo eles: tempo de agitação do componente ativo agrupado, velocidade do fluxo da lavagem do filtro,



velocidade de fluxo da bomba de filtração, volume do tampão de reposição, volume de filtração, tempo de filtração, mistura de produtos acabados filtrados, peso de envase, tempo de processamento, volume de lavagem de grupamento. Todos tiveram seus pontos de ajustes e intervalos de operação determinados.

Da mesma forma, uma abordagem baseada em risco foi adotada para os estudos de comparabilidade dos processos fabris e a definição dos atributos críticos da qualidade (CQA's, sigla do inglês). Em geral, os CQAs identificados são os parâmetros testados para a liberação do componente ativo e do produto acabado. Como o produto apresenta uma janela terapêutica estreita, a dosagem precisa é crítica. Foram demonstrados dados com relação à consistência dos lotes do Processo B em relação ao título do vetor e o grau de infectividade, não sendo observado impacto significativo da mudança do Processo B-inicial para o Processo B-comercial.

Descrições detalhadas dos **procedimentos analíticos**, devidamente validados, em respectivos procedimentos operacionais padrão, foram fornecidas. Os métodos analíticos usados para a liberação do produto foram validados de acordo com as orientações do ICH: Q2(R1) da ICH "*Validation of analytical procedures: text and methodology*", Q6B da ICH, *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products*, e também nas orientações da *Food and Drug Administration - FDA Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics* (2015).

Os **dados de análise de lote** foram fornecidos, incluindo dados do Processo A, dos lotes iniciais do Processo B e dos lotes comerciais do Processo B. O requerente forneceu justificativa detalhada dos critérios de aceitação propostos para cada um dos testes analíticos realizados para liberação do produto. Para os critérios quantitativos, foi realizada análise estatística e definidos os limites de aceitação.

Os dados de **validação** fornecidos mostram que o processo de fabricação nas condições de operação propostas é consistente e atende aos critérios de aceitação predefinidos.

O **sistema de fechamento da embalagem** primária do produto Zolgensma® emprega frasco transparente de cristal de zênite, de 10 mL, com uma rolha elastomérica de clorobutila, com um selo de alumínio e uma tampa de botão de plástico colorido. São fornecidas informações suficientes sobre o sistema de fechamento da embalagem, incluindo especificações, desenhos técnicos e informações sobre testes de extraíveis/lixiáveis e microbiológicos. A integridade do fechamento da embalagem foi confirmada. O armazenamento na seringa por 8 horas e infusão de 60 min de duração apresenta-se de acordo com os estudos de caracterização e compatibilidade realizados.

Foram realizados **estudos estabilidade** de longo prazo em condições de armazenamento $\leq -60^{\circ}\text{C}$ por 12 meses, estudos de estabilidade acelerada em 2°C a 8°C , bem como estudos de estabilidade sob estresse, em 20°C a 25°C . Além destes foram realizados estudos de fotoestabilidade e de degradação forçada (estresse oxidativo, hidrólise básica e hidrólise ácida). O painel de estudos de estabilidade inclui testes, tais como: aparência, pH, osmolalidade, testes relacionados à potência, pureza e integridade do fechamento do recipiente de acondicionamento, dentre outros.



Para os lotes de estabilidade comercial, foram disponíveis os dados de até 12 meses de estabilidade de longa duração, até 6 meses de estabilidade acelerada e 1 mês de estabilidade sob estresse. Os estudos de 12 meses na condição de armazenamento em longo prazo estão concluídos com proposta de continuidade com lotes adicionais do produto por até 60 meses, para apoiar a extensão do prazo de validade.

Com base no acima exposto, uma vida útil de 12 meses foi proposta para o produto acabado quando armazenado em frasco de poliolefina cíclica (PO) com rolha de borracha clorobutilica a $\leq -60^{\circ}$ C. A empresa descreveu em documento a Anvisa sobre avaliação da extensão dos prazos por período de 18 a 24 meses e posteriormente, a depender dos resultados, poderá solicitar alteração do registro.

Os resultados do estudo de degradação forçada demonstram o alto grau de sensibilidade do produto à hidrólise ácida, à hidrólise básica e à oxidação, porém não é sensível à luz. O produto deve ser conservado em refrigerador (2° C - 8° C) imediatamente após a sua recepção. Uma vez descongelado, não deve ser recongelado, podendo ser armazenado refrigerado de 2 a 8° C, na embalagem original, por 14 dias. Após o volume da dose ser retirado para a seringa, ele deve ser infundido dentro de 8 horas. Caso ultrapasse este período, deve ser descartada a seringa contendo o produto.

3.3. Locais de fabricação do produto

Fabricantes do componente ativo, dos laboratórios contratados para realização dos testes e dos locais contratados para o armazenamento do produto acabado foram devidamente identificados com suas respectivas atividades. Os testes de controle de liberação de produto acabado a serem importados ao Brasil serão realizados nos Estados Unidos, devido à quantidade limitada de material disponível em lote de fabricação.

A Anvisa, mediante análise dos documentos de inspeção e certificação de Boas Práticas de Fabricação – BPF, bem como análise da documentação de *Site Master File*, emitidos pelas Agências Reguladoras do Estados Unidos (FDA) e da Europa (EMA) para as atividades de fabricação, válidos no momento da concessão do registro, emitiu o **Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional** (Resolução-RE nº 3.060, de 14 de agosto de 2020).

A Anvisa considerou a avaliação dos dados de qualidade e as certificações da cadeia fabril emitidas por autoridades sanitárias oficialmente reconhecidas, neste caso, FDA e *European Medicine Agency* (EMA), mediante avaliação de relatório de inspeção e outras documentações.

3.4 Transporte e Importação ao Brasil

A Novartis Brasil realizará os trâmites da logística de importação mediante solicitação médica, de acordo com avaliação dos parâmetros clínicos, diagnóstico confirmado de AME e peso do paciente para definição do conjunto de Kits de frascos apropriados. O produto será transportado por empresa de courier diretamente ao centro de tratamento (hospital especializado), onde ocorrerá a infusão. Não há previsão de armazenamento em centro de distribuição da Novartis Brasil. A verificação e a emissão



de Certificado de Aprovação de Lote serão de responsabilidade da empresa em parceria com os centros de tratamento que receber o produto no Brasil. Foram demonstradas as estratégias para o treinamento da empresa de courier quanto aos aspectos relativos as Boas Práticas de Transporte e garantia de qualidade em processos de importação e distribuição de produtos de terapia avançada, bem como procedimentos para descarte de produtos não adequados.

→ **Conclusão**

Com base nos dados enviados e nas discussões e esclarecimentos prestados pela Empresa durante as análises do dossiê de registro, a Anvisa concluiu que a qualidade do componente ativo e o produto acabado são adequadamente controlados. O requerente concorda em continuar monitorando o produto por meio de estudos clínicos específicos (AVXS-101- CL-302, AVXS-101- CL-304, AVXS-101- CL-306) com objetivo principal de confirmar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade clínica, no entanto, estes resultados podem aprimorar o conhecimento quanto a avaliação adicional das especificações do produto acabado, da consistência dos lotes e outros atributos de qualidade a partir de mais resultados clínicos observados e lotes adicionais produzidos, configurando maior robustez ao processo.

Foi acordado com a Anvisa sobre a alteração no critério de aceitação do teste de controle em processo referente à biocarga microbiana, devendo a empresa informar a lista de lotes liberados (importados) para o país com o critério de aceitação utilizado nos lotes em estoque.

4. Ensaio não clínicos

A estratégia de estudos não-clínicos de farmacologia geral utilizada pela empresa revelou-se adequada, com progressivos mecanismos de estudos realizados no sentido de se comprovar, retoricamente inclusive, a aplicabilidade e a segurança da proposta de tratamento.

Iniciou-se pela demonstração da capacidade de transdução do vetor scAAV9 para o SNC, atravessando a barreira hematoencefálica de camundongos por via intravenosa, num estudo que já incluiu um panorama inicial de distribuição do vetor e respectiva transdução em diversos tecidos.

A empresa demonstrou, em sequência, a atividade positiva do vetor scAAV9, em modelo experimental de AME, em camundongos nocaute por via intravenosa. Em seguida, realizou-se estudos de dose-resposta em camundongos com administração intracerebrovascular, estudos com administração sistêmica em leitões utilizando técnica específica de primeira passagem nos vasos sanguíneos à medula e estudos específicos de eficácia contendo processo de criação de um modelo experimental de AME em leitões.

Foi observado a realização de estudos de biodistribuição do vetor scAAV9-CB-GFP em primatas não-humanos, o que indica já a aplicabilidade em três espécies animais diferentes. Todos estes resultados foram seguidos por estudos de toxicologia não clínica com Boas Práticas Laboratoriais - BPL em camundongos e primatas-não humanos



neonatos que mostram as diferenças de resultados entre diferentes vias de administração a curto, médio e longo prazo, distribuição do produto por diferentes vias de administração, além de estudos anátomo-histopatológicos, estudos hematológicos, imunológicos, bioquímicos, evolução ponderal e outros em camundongos e macacos.

Em geral, foram detectadas partículas do DNA genômico (gDNA) do Zolgensma® em todos os tecidos avaliados (cérebro, gônadas, coração, intestinos, rim, fígado, pulmão, linfonodo inguinal, músculo masseter (local da injeção), pâncreas, músculo quadríceps, medula espinhal e tecidos do baço), demonstrando a distribuição sistêmica e persistência do produto, sendo os níveis mais baixos detectados nas gônadas, com diminuição ao longo do tempo.

Em avaliação, tanto de ensaios não BPL quanto em ensaios BPL, demonstrou-se que o vetor scAAV9-SMN possui atividade de reversão parcial do fenótipo da AME em dois modelos animais diferentes (camundongos e porcos), independentemente da via de administração, embora tenha sido demonstrado que a via influenciou na dose adequada para o tratamento.

Os ensaios de segurança indicaram que o produto não produz alterações significativas de parâmetros hematológicos, bioquímicos, nem anormalidades patológicas, macro ou microscópicas, decorrentes de sua administração, tanto em camundongos quanto em macacos, sendo bem tolerado em três espécies animais diferentes. Estes estudos indicam que o produto é mais bem distribuído quando sua injeção é feita diretamente no líquido cefalorraquidiano, reduzindo a transdução do vetor em tecidos não neuronais, embora um efeito não neuronal importante seja a proteção do sistema cardiovascular.

Dois estudos enquadraram a questão da imunogenicidade potencial do produto concluindo pela sua insignificância clínica. As principais descobertas dos estudos de toxicidade de dose única intravenosa conduzidos em camundongos neonatos relacionados a Zolgensma® foram alterações inflamatórias no coração e necrose de hepatócitos, sendo as alterações inflamatórias no fígado e no coração reversíveis. O requerente explicou que esses achados eram de pouco significado toxicológico. Necrose de hepatócitos e processos inflamatórios no fígado são considerados relacionados a imunogenicidade ao capsídeo AAV9 e ou proteína SMN. Outro achado relacionado aos estudos em camundongos neonatos e dependente da dose após administração intravenosa de Zolgensma® inclui a trombose atrial que resultou em mortalidade não programada em um número significativo de animais. Desta forma, importante observar, com precaução, o monitoramento de sintomas de toxicidade cardíaca em pacientes.

Em relação aos macacos, com expectativa de vida de 27 anos, infere-se a impraticabilidade de um acompanhamento tão extenso para determinar a viabilidade do produto, embora estudos de *follow-up* de 5 ou 10 anos devem ser considerados. Nenhum estudo não clínico de excreção (*shedding*) com o produto Zolgensma® foi conduzido.

Por fim, os dados apresentados indicaram robustez em termos de eficácia, indicação de doses e vias de administração, os estudos também apontaram segurança do produto, pelo menos a médio prazo.



Cumprе ressaltar que determinados estudos não clínicos foram publicados em periódicos científicos, destacando:

1. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, et al. **Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes.** Nat Biotechnol. 2009 Jan;27(1):59-65.
2. Bevan AK, Duque S, Foust KD, et al. **Systemic gene delivery in large species for targeting spinal cord, brain, and peripheral tissues for pediatric disorders.** Mol Ther. 2011;19(11):1971-1980.
3. Duque SI, Arnold WD, Odermatt P, et al. **A large animal model of spinal muscular atrophy and correction of phenotype.** Ann Neurol. 2015 Mar;77(3):399-414.

Sobre a discussão referente ao potencial de integração cromossômica do vetor viral, o requerente explicou que, tal como acontece com AAV de tipo selvagem, os vetores AAV recombinantes apresentam baixas frequências de integração ao cromossomo. Segundo o requerente, o risco de tumorigênese e carcinogênese associada ao uso de Zolgensma® deve ser baixo devido à baixa probabilidade do genoma do vetor AAV9 se integrar ao genoma do hospedeiro e, portanto, risco muito baixo de mutagênese insercional. O vetor utilizado no Zolgensma® não se integra ao cromossomo da célula infectada e existe como um epissoma extracromossômico na célula por longos períodos.

Outro ponto observado no descritivo dos estudos é que não há relatos de superexpressão da proteína SMN na formação de tumores e que os estudos de farmacologia e toxicidade do Zolgensma® não indicaram alterações proliferativas relacionadas à formação de tumores. Foram apresentados dados adicionais de literatura científica para suporte das justificativas.

Não foram conduzidos estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, tendo em vista a população-alvo de pacientes para o produto.

→ **Conclusão**

Os resultados dos estudos *in vivo* demonstraram que, quando administrado por via intravenosa, o vetor scAAV9.CBA.SMN, que tem o mesmo genoma do Zolgensma®, infecta os neurônios de animais jovens, levando à expressão da proteína SMN humana, e que o vetor terapêutico melhora a função motora e a sobrevivência. Eventos hepáticos e cardíacos importantes detectados em animais podem ocorrer durante o uso clínico de Zolgensma®, e foram observados durante a fase de ensaios clínicos, em situações manejáveis, e desta forma o requerente deve continuar a coletar informações sobre a segurança clínica através da vigilância pós-comercialização. A Anvisa considerou satisfatório os estudos não clínicos do Zolgensma® que demonstra segurança no uso clínico do produto.

5. Ensaios clínicos

O Zolgensma® foi submetido a seis estudos clínicos de determinação de segurança e eficácia (dois dos quais ainda em andamento) e dois estudos observacionais em andamento (longo prazo). Para embasar a segurança e a eficácia de Zolgensma®,

administrado por via intravenosa, a empresa apresentou um estudo fase 1 (CL-101) e quatro estudos fase 3 (CL-302, CL-303, CL-304 e CL-306), sendo parte deles ainda em andamento.

O estudo de fase I de Zolgensma® em pacientes com AME Tipo I (Estudo CL-101) foi iniciado em maio de 2014, seguido por um estudo de acompanhamento de longo prazo dos pacientes participantes (Estudo LT 001). Iniciou-se também estudo de fase I em pacientes com SMA Tipo II ou III (Estudo CL-102) em dezembro de 2017, um estudo de fase III em pacientes com SMA Tipo I ou pacientes com diagnóstico genético de SMA Tipo I (Estudo CL-303) em outubro de 2017, e um estudo de fase III global em pacientes com diagnóstico genético de SMA Tipo I, II ou III (Estudo CL-304) em abril de 2018.

Tabela 4: Lista de ensaios clínicos propostos para a comprovação de segurança e eficácia do Zolgensma®.

Identificação	Fase	Objetivo	Participantes
CL 101	1	Segurança e Eficácia	15 AME I
LT 001	Longo Prazo	Segurança e Eficácia	Participantes do CL101
LT 002	Longo Prazo	Eficácia e Segurança	Todos os participantes
CL 102	1	Segurança e Eficácia	32 AME II e III
CL 303	3	Eficácia e Segurança	22 AME I
CL 304	3	Eficácia e Segurança	30 AME I, II, III
CL 302 (UE)	3	Eficácia e Segurança	33 AME I
CL 306 (Ásia)	3	Eficácia e Segurança	6 AME I

Os estudos clínicos utilizados para a solicitação do registro sanitário na Anvisa se basearam na coorte homogênea de pacientes portadores de AME Tipo I, com base na combinação de diagnóstico clínico (início dos sintomas antes dos 6 meses de idade, hipotonia) e genótipo (todos os pacientes confirmados como tendo deleções bialélicas do gene SMN1 e apenas 2 cópias de SMN2).

a) Resultados de eficácia

A **avaliação da eficácia** de Zolgensma® está estabelecida com base em três estudos sumarizados abaixo: a.1, a.2, a.3.

a.1 Estudo de Fase 3 AVXS-101-CL-303 (Estudo 303)

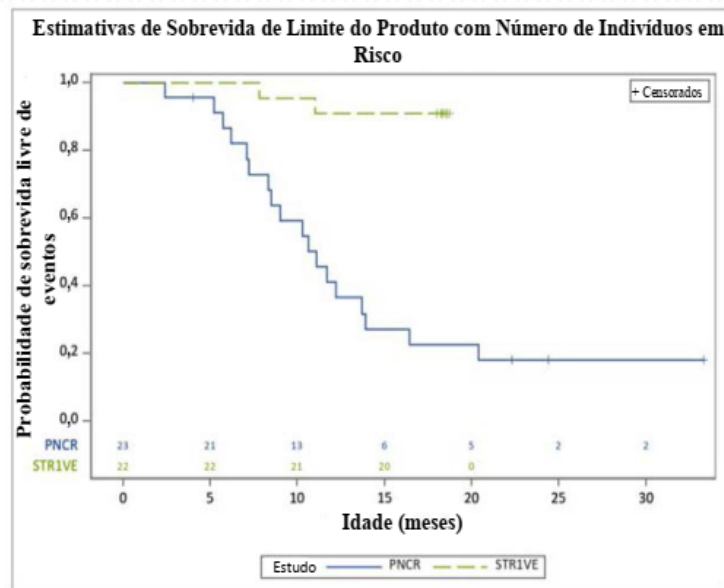
O AVXS-101-CL-303 (Estudo CL-303) é um estudo completo de Fase 3, aberto, de braço único, de dose única da administração intravenosa de Zolgensma® na dose terapêutica ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg). Vinte e dois pacientes foram incluídos com AME de início na infância e 2 cópias de SMN2. Antes do tratamento com Zolgensma®, nenhum dos vinte e dois pacientes precisou de suporte de ventilação não invasiva (NIV), e todos os pacientes podiam se alimentar exclusivamente por via oral (ou seja, sem necessidade de nutrição não oral). A pontuação média do Teste Infantil de Distúrbios Neuromusculares do Hospital Infantil da Filadélfia (CHOP-INTEND) no início do estudo foi de 32,0 (variação de 18 a 52). A idade média dos vinte e dois pacientes no momento do tratamento era de 3,7 meses (faixa de 0,5 a 5,9 meses).

Dos vinte e dois pacientes incluídos, vinte e um pacientes sobreviveram sem ventilação permanente até $\geq 10,5$ meses de idade, vinte pacientes sobreviveram até ≥ 14

meses de idade (coprimário *endpoint* de eficácia), e vinte pacientes sobreviveram livres de eventos até os 18 meses de idade. Três pacientes não completaram o estudo, dos quais dois pacientes apresentaram um evento (morte ou ventilação permanente), que levou a 90,9% (IC de 95%: 79,7%, 100,0%) de sobrevida livre de eventos (vivos sem ventilação permanente) em 14 meses de idade (consulte a Figura 1).

O grupo controle utilizado (vinte e três pacientes) é histórico e foi retirado do conjunto de dados apresentados pelo estudo observacional da história natural da doença, realizado pela PNCR (*Pediatric Neuromuscular Research Network*).

Figura 1 - Tempo (meses) até a morte ou ventilação permanente no Estudo 303.



PNCR = coorte de história natural da Pediatric Neuromuscular Clinical Research. STRIVE = Estudo 303.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a eficácia, com base em dois desfechos principais: 1) conquista de marco de desenvolvimento “sentar-se independentemente” (escala Bayley de desenvolvimento de bebês e crianças, versão 3, e confirmadas por gravação de vídeo), por pelo menos 30 segundos, aos 18 meses de idade; 2) sobrevida aos 14 meses, definida pelo desfecho combinado de morte ou necessidade de ventilação permanente (traqueostomia ou suporte ventilatório não invasivo por horas/dia) por maior ou igual a 14 dias consecutivos, na ausência de uma doença aguda reversível, excluindo ventilação perioperativa. A ventilação permanente, assim definida, foi considerada um desfecho substituto para a morte.

Para os quatorze pacientes no Estudo CL-303 que alcançaram o marco de sentar-se de maneira independente por pelo menos 30 segundos em qualquer visita durante o estudo, a idade mediana quando esse marco foi demonstrado pela primeira vez foi de 12,6 meses (variação de 9,2 a 18,6 meses). Treze pacientes (59,1%) confirmaram o marco de sentar-se de maneira independente por pelo menos 30 segundos na visita de 18 meses (desfecho coprimário, $p < 0,0001$). Um paciente alcançou o marco de sentar-se de maneira independente por 30 segundos com 16 meses de idade, mas esse marco não foi confirmado na visita do Mês 18. Os marcos de desenvolvimento confirmados por vídeo para os pacientes no Estudo CL-303 estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Tempo mediano até o alcance documentado por vídeo de marcos motores no Estudo 303.

Marco documentado por vídeo	Número de pacientes que alcançaram o marco n/N (%)	Idade mediana até o alcance do marco (Meses)	Intervalo de confiança de 95%
Controle da cabeça	17/20* (85)	6,8	(4,77,7,17)
Rolar deitado para os lados	13/22 (59)	11,5	(7,77,14,53)
Sentar-se sem suporte por 30 segundos	14/22 (64)	12,5	(10,17,15,20)
Sentar-se sem suporte por pelo menos 10 segundos (OMS)	14/22 (64)	13,9	(11,00,16,17)

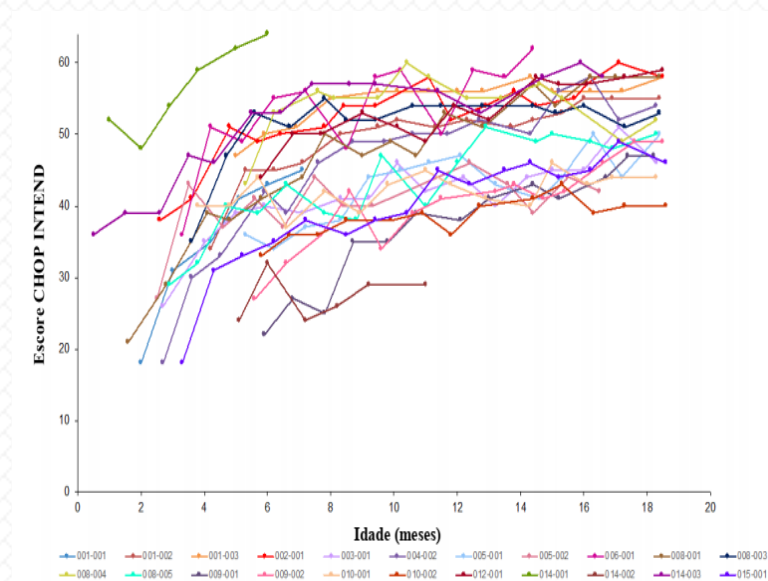
* Foi relatado que dois pacientes apresentaram Controle da Cabeça pela avaliação clínica na visita basal.

Um paciente (4,5%) também foi capaz de caminhar com assistência com 12,9 meses. Com base na história natural da doença, não seria esperado que os pacientes que atenderam aos critérios para entrada no estudo atingissem a capacidade de sentar-se sem suporte, e seria esperado que apenas 25% aproximadamente desses pacientes sobrevivessem (ou seja, estariam vivos sem ventilação permanente) além dos 14 meses de idade.

Melhoras na função motora também foram observadas, conforme medido pelo Teste CHOP-INTEND (Figura 2). Vinte e um pacientes (95,5%) alcançaram uma pontuação do CHOP-INTEND ≥ 40 , quatorze pacientes (64%) haviam alcançado uma pontuação do CHOP-INTEND ≥ 50 e cinco pacientes (23%) haviam alcançado uma pontuação do CHOP-INTEND ≥ 60 . Os pacientes com AME Tipo 1 sem tratamento quase nunca alcançam uma pontuação do CHOP-INTEND ≥ 40 .

A avaliação dos desfechos primários e secundários de eficácia demonstraram benefícios clínicos estatisticamente significativos. As análises exploratórias também evidenciaram melhoras substanciais no desenvolvimento motor dos pacientes. A avaliação de segurança demonstrou que o produto é, em geral, bem tolerado pelos pacientes. Os eventos adversos relacionados ao produto mais frequentemente relatados são elevações das enzimas hepáticas, que podem ser monitoradas e manejadas com a administração profilática e terapêutica de corticosteroide. Ainda é necessário um seguimento desses pacientes por um maior período para que os dados de eficácia e segurança possam ser corroborados.

Figura 2 - Escore de Função Motora do CHOP-INTEND no Estudo 303.

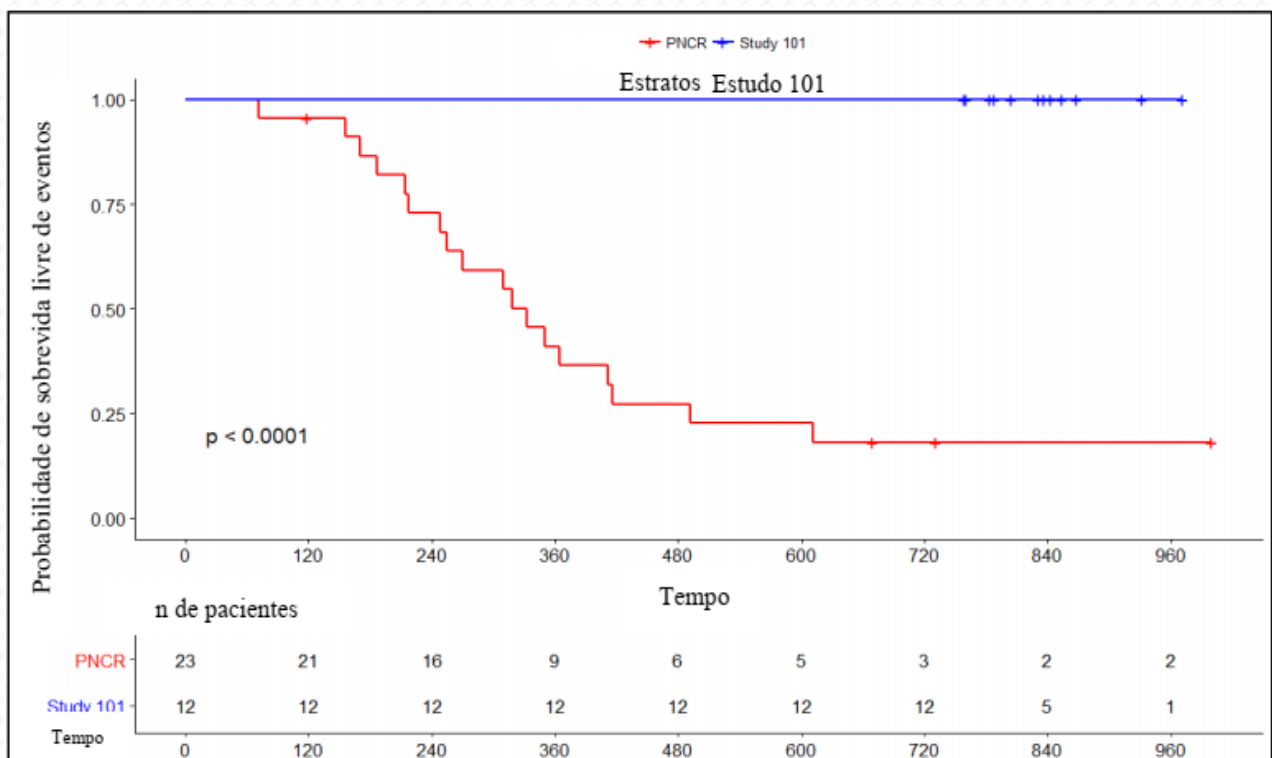


a.2 Estudo de Fase 1 AVXS-101-CL-101 (Estudo 101)

Realizado de maio de 2014 a dezembro de 2017- em pacientes com AME Tipo 1, cujos resultados corroboraram com o Estudo 303 acima resumido. Ressalta-se que o referido estudo teve como desfecho principal a segurança e a eficácia, durante 24 meses, após infusão intravenosa única, em três níveis distintos de dose (baixa, média e alta), para o tratamento da AME tipo 1, em pacientes com mutação/deleção bialélica no gene SMN1 e 2 cópias do gene SMN2, sem a mutação modificadora c.859G>c no exon 7, e idade inferior a 6 meses (foram recrutados dois pacientes com idades de 7,2 e 7,9 meses; antes da alteração do critério de inclusão referente à idade).

Zolgensma® foi administrado na forma de uma infusão intravenosa única em quinze pacientes de 2,6 kg a 8,5 kg (0,9 a 7,9 meses de idade). Inicialmente, três níveis de doses foram planejados, mas apenas dois níveis de doses foram testados: Coorte 1 ($6,7 \times 10^{13}$ gv/kg) e Coorte 2 ($2,0 \times 10^{14}$ gv/kg). Três pacientes participaram na Coorte 1 (dose mais baixa) e doze pacientes na Coorte 2. Com 14 meses de idade, todos os pacientes tratados estavam livres de eventos, ou seja, sobreviveram sem ventilação mecânica, em comparação com 25% na coorte de história natural. Ao final do estudo (24 meses após a dose), todos os pacientes tratados estavam livres de eventos, em comparação com menos de 8% na coorte de história natural (Figura 3).

Figura 3 - Tempo (dias) até a morte ou ventilação mecânica no Estudo 101.



PNCR = coorte de história natural da Pediatric Neuromuscular Clinical Research.

Todos os quinze pacientes (100%) experimentaram pelo menos 1 EAET (Evento Adverso Emergente do Tratamento) durante o estudo, sendo os mais comuns: infecção do trato respiratório superior (73,3%), piroxia (53,3%), vômitos (53,3%), constipação (46,7%),



pneumonia (46,7%), doença do refluxo gastroesofágico (40,0%) e congestão nasal (40,0%). Treze pacientes (86,7%) tiveram eventos adversos graves (EAG) grau 3 que ocorreram em 100% (3/3) da Coorte 1 e 83,3% (10/12) da Coorte 2, e os mais frequentemente relatados: pneumonia (46,7%), infecção pelo vírus parainfluenza (20,0%), pneumonia viral sincicial respiratória (20,0%), bronquiolite por vírus respiratório sincicial (20,0%) e infecção do trato respiratório superior (20,0%). Dois pacientes (13,3%) tiveram eventos adversos grau 4 (elevação das transaminases), que ocorreram em 33,3% (1/3) da Coorte 1 e em 13,3% (2/12) da Coorte 2. Quatro pacientes (26,7%) tiveram 5 EAET de enzimas hepáticas elevadas (transaminases e/ou aspartato aminotransferase), considerados, pelo Investigador, como definitivamente relacionados ao AVXS-101. Apesar disso, os pacientes não relataram icterícia ou sintomas clínicos de disfunção hepática. Os níveis enzimáticos se estabilizaram no período de observação. Vale ressaltar que a elevação das enzimas hepáticas é considerada um evento adverso de interesse especial.

Em 24 meses de acompanhamento pós-dose, dez de doze pacientes eram capazes de se sentar sem suporte por ≥ 10 segundos, nove pacientes eram capazes de se sentar sem suporte por ≥ 30 segundos e dois pacientes eram capazes de ficar de pé e caminhar sem auxílio. Dez de doze pacientes do Estudo 101 que receberam a dose terapêutica proposta de Zolgensma® continuam a ser acompanhados em um estudo a longo prazo (até o momento 5,7 anos após a administração) e todos mantiveram todos os marcos alcançados anteriormente ou até mesmo alcançaram novos marcos, incluindo sentar-se sem suporte, ficar de pé com auxílio e caminhar sozinho.

O perfil de segurança mostrou-se adequado, uma vez que os eventos adversos não foram clinicamente e frequentemente graves. Os eventos adversos mais importantes - elevações nas enzimas hepáticas - foram manejados efetivamente com terapia com corticosteroide. Assim, é possível afirmar que uma única infusão de AVXS-101 foi bem tolerada em bebês com AME Tipo 1. Tendo em vista os resultados observados na avaliação da eficácia, fica claro que os benefícios do produto superam os potenciais riscos. Entretanto, por se tratar de um produto em que o efeito a longo prazo ainda é pouco conhecido, são necessários dados adicionais para avaliação da segurança e da persistência da eficácia, que deverão ser coletados ao longo do tempo, em estudos de *follow-up* (LT-001).

a.3 Estudo em andamento de Fase 3 AVXS-101-CL-304 (Estudo 304) – Últimos dados analisados em dezembro de 2019 (em andamento).

Estudo global, aberto, de braço único, multicêntrico, de dose única com administração intravenosa de Zolgensma® em pacientes recém-nascidos pré-sintomáticos de até 6 semanas de idade com previsão de desenvolvimento de AME Tipo 1 ou 2 com 2 ou 3 cópias do gene de sobrevivência do neurônio motor 2 (SMN2).

Este estudo tratou quatorze pacientes com 2 cópias do SMN2 e quinze pacientes com 3 cópias do SMN2. No momento da última visita do estudo antes de 31 de dezembro de 2019, os pacientes tratados com 2 cópias do SMN2 tinham entre 6 meses e 18,6 meses de idade, e estavam no estudo por uma média de 10,5 meses (variação: 5,1 a 18,0 meses),



e os quinze pacientes com 3 cópias do SMN2 tinham entre 3,3 e 15,1 meses de idade e estavam no estudo por uma média de 8,74 meses (variação: 2 a 13,9 meses).

Todos os pacientes no Estudo 304 estavam vivos e livres de ventilação permanente até sua última visita do estudo. No momento de sua última visita antes do corte de dados, seis dos quatorze pacientes (42,9%) com 2 cópias do SMN2 tinham menos de 9,2 meses de idade. Os oito indivíduos mais velhos conseguiram se sentar antes de sua última visita antes de 31 de dezembro de 2019, em idades que variaram de 6,4 a 11,8 meses, sendo que sete desses oito (87,5%) conseguiram se sentar de maneira independente antes dos 9,2 meses de idade, o percentil 99 para o desenvolvimento desse marco.

Doze pacientes (85,7%) haviam alcançado pontuações do CHOP-INTEND ≥ 60 . Dos pacientes com 3 cópias do SMN2, dez de quinze pacientes foram capazes de se sentar sem suporte por no mínimo 30 segundos, quatro pacientes foram capazes de ficar de pé sozinhos sem suporte por pelo menos 3 segundos e dois pacientes foram capazes de caminhar pelo menos cinco passos de forma independente. Os pacientes com 3 cópias do SMN2 que ainda não tinham alcançado o marco de desenvolvimento do desfecho primário da Coorte 2 de ficar de pé sozinho sem suporte por no mínimo 3 segundos têm 6,4 a 13,6 meses de idade. Esses pacientes permanecem dentro da janela normal de desenvolvimento da idade para esses marcos e, portanto, espera-se que eles possam desenvolver essas habilidades no futuro, conforme o estudo avança. Dezessetes pacientes tiveram um EAET considerado relacionado ao produto e seis pacientes experimentaram eventos graves. Os EAETs mais reportados foram pirexia (30%); infecção do trato respiratório superior (23%), constipação (17%) e nasofaringite (17%). Sete pacientes reportaram eventos hepáticos (relacionados com o produto): elevação de transaminase (3), elevação de alanina aminotransferase (1), elevação de aspartato aminotransferase (1), função hepática elevada (2) ou elevação de enzimas hepáticas (1). Um paciente experimentou trombocitopenia transitória e outro diminuição na contagem de plaquetas, ambos foram resolvidos sem sequelas.

→ Outros estudos com Zolgensma® em andamento:

a.4 Estudo CL-302.

Estudo Fase 3 europeu, ainda em andamento, multicêntrico, aberto, braço único, com pacientes com idade inferior a 6 meses e AME tipo 1, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2 (população de intenção de tratamento: deleção bialélica do gene SMN1, 2 cópias de SMN2 e sem mutação modificadora c.859G>C) para avaliar a eficácia e segurança de Zolgensma®, administrado na dose de $1,1 \times 10^{14}$ gv/ml, uma única vez, por via intravenosa. Em 21 de maio de 2019, o recrutamento foi finalizado com trinta e três pacientes (trinta e dois pacientes atendendo ao critério de população de intenção de tratamento).

Em 31 de dezembro de 2019, trinta e um pacientes estavam vivos e livres de ventilação permanente, assim como, atingiram marcos motores confirmados por vídeos (vinte pacientes controlavam a cabeça, oito pacientes rolavam de costa para os lados, oito pacientes sentaram-se sem suporte por pelo menos 30 segundos, seis sentaram-se sem suporte por pelo menos 10 segundos, um paciente engatinhou, ficou de pé sem assistência e andou com assistência). Melhorias na pontuação CHOP-INTEND também foram



observadas. Vinte e dois pacientes eram capazes de se alimentar por via oral, sem necessidade de suporte alimentar.

Os eventos adversos mais comuns foram pirexia (57,6%); hipertransaminasemia (27,3%); vômito, infecção trato respiratório superior (24,2%), infecção respiratória (18,2%); gastroenterite (15,2%); diarreia, pneumonia, transaminases aumentadas, tosse e hipertensão (12,1%). Um paciente saiu do estudo devido a um EAET de estresse respiratório e encefalopatia hipóxicoisquêmica que resultou em morte (esses eventos não foram considerados relacionados ao produto, mas à doença subjacente, ou seja, à AME).

a.5 Estudo CL 306.

Estudo fase 3, asiático (Coreia do Sul, Japão e Taiwan), ainda em andamento, com o mesmo desenho do estudo CL 302, ou seja, multicêntrico, aberto, braço único, com pacientes com idade inferior a 6 meses e AME tipo 1, com 1 ou 2 cópias do gene SMN2 (população de intenção de tratamento: deleção bialélica do gene SMN1, 2 cópias de SMN2 e sem mutação modificadora c.859G>C) para avaliar a eficácia e segurança do Zolgensma®, administrado na dose de $1,1 \times 10^{14}$ gv/ml, uma única vez, por via intravenosa.

a.6 Estudo 102

Um último estudo ainda em andamento, AVXS- 101-CL-102, fase I, aberto, avalia outra via de administração de Zolgensma®, via intratecal em pacientes com SMA tipo 2/3, com 3 cópias do gene SMN2.

a.7 Estudos observacionais de acompanhamento de longo prazo (LTFU), o estudo AVXS-101-LT-001, de seguimento dos pacientes tratados no estudo AVXS-101-CL-101, e o **estudo AVXS-101-LT-002**, planejado para seguimento de todos os pacientes tratados com o Zolgensma® em quaisquer dos estudos intervencionais com o produto.

A eficácia do produto em pacientes com 2 cópias de SMN2 é baseada em dados do estudo CL-303 e apoiado por dados preliminares do estudo CL-302 e do estudo CL 304. Os marcos de sobrevivência e motores alcançados excedem amplamente a história natural do AME tipo 1. Dados do estudo CL-303 e os resultados preliminares do estudo CL-302 e CL-304 estão em linha com os dados do estudo CL-101. O benefício esperado está diretamente relacionado à extensão de perda funcional do neurônio motor do paciente. Nenhum dado foi submetido para comprovar o benefício em pacientes com 1 cópia de SMN2. Os dados para comprovar o benefício em pacientes com 3 cópias de SMN2 são limitados. Devido à heterogeneidade na história natural desses pacientes, não está claro se o efeito excede o desenvolvimento esperado. Considera-se que a eficácia para pacientes com 2 cópias de SMN2 pode ser extrapolada para pacientes com 1 ou 3 cópias de SMN2. A indicação é, portanto, considerada aceitável.

Os resultados dos estudos já finalizados (CL-101, com quinze pacientes e CL-303, com vinte e dois pacientes) e dos estudos em andamento (CL-302, CL-304, CL-306) evidenciam que o produto Zolgensma® é capaz de modificar de forma rápida e substancial o curso natural dessa grave e debilitante doença. Os riscos de segurança, por sua vez, são monitoráveis e os eventos adversos conhecidos até o momento não são debilitantes e



tendem a se resolver com manejo clínico em pouco tempo. O principal evento - elevação das enzimas hepáticas – é gerenciado com a administração profilática e terapêutica de corticosteroide.

Por se tratar de uma terapia inovadora que envolve terapia gênica, não é possível prever, a longo prazo, se a eficácia/efetividade será mantida, assim como, se o perfil de segurança se manterá o mesmo. Por essa razão, os estudos observacionais de longa duração, como de *follow-up* e de registro médico de pacientes com AME, propostos pela empresa, são relevantes. O estudo LT-001 mostra que os resultados têm sido duráveis, por períodos superiores a 5 anos após o recebimento da terapia.

→ **Conclusão**

Considerando que a AME é uma doença rara, neurodegenerativa progressiva e geralmente fatal, e que está inserida em um contexto de necessidade médica urgente e não atendida, os dados apresentados, até o momento, suportam uma relação risco-benefício positiva da administração intravenosa única de Zolgensma®, na dose de $1,1 \times 10^{14}$ gv/kg, para o tratamento de pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade, que apresentam mutação bialélica no gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME tipo 1 ou mutação bialélica no gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2.

→ **Observações**

- **Sobre indicação para pacientes abaixo de 2 anos de idade:**

Foi discutido com a empresa os dados não clínicos e clínicos e a consideração da população-alvo de pacientes abaixo de 2 anos de idade, visto que os estudos clínicos aplicaram o produto em pacientes em torno de 0,9 - 7,9 meses de idade (CL 101), 0,5 – 5,9 (CL 303). No entanto, até 31 de Julho de 2020, **pacientes com AME tipo I acima de 6 meses de idade receberam Zolgensma® nos EUA** no uso pós registro e em programas de acesso a medicamentos em andamento nos EUA e em outros países. Os dados fornecidos são limitados em escopo e refletem aqueles coletados para uso no mundo real. Os dados obtidos, quando disponíveis, mostraram melhorias no CHOP-INTEND indicando uma eficácia promissora em uso abaixo de 2 anos de idade.

Os dados de segurança indicaram que não houve eventos adversos que requerem atenção especial em comparação com eventos adversos relatados em pacientes <6 meses de idade. Considerando que a idade média de diagnóstico em pacientes com AME Tipo I, relatado na literatura, é de aproximadamente em 20 meses, a maioria dos pacientes brasileiros com menos de 2 anos de idade com AME tipo I poderão se beneficiar do tratamento com Zolgensma®.

Diante das discussões e razões apontadas acima, considerando a oportunidade dos pacientes se beneficiarem do tratamento com Zolgensma® acima de 6 meses de idade, a Anvisa considerou adotar uso de indicação de bula do medicamento Zolgensma® em pacientes <2 anos de idade como clinicamente significativo, a depender de avaliações técnicas e clínica pelo médico assistente, assim como foi definido nos EUA e Japão. Os especialistas da *European Medicine Agency* (EMA) e *Scientific Advisory Groups* (SAG) *Neurology*, expressaram um consenso de que a idade não deve ser um fator que restrinja



o tratamento com Zolgensma®. A abordagem preferível é aquela que permita ao médico um diálogo com os cuidadores e família sobre a necessidade de tratamento, com base no estado motor, respiratório e geral da criança.

Diante destas informações, a Anvisa considerou a aplicabilidade dos dados obtidos nos Estados Unidos permitindo acesso a população ao produto promissor. No entanto, a Agência solicitou a inserção na bula do produto sobre a observação de que os ensaios clínicos controlados foram estudados em pacientes, em geral, com menos de 6 meses e que os dados de eficácia e segurança do uso em pacientes acima de 6 meses de idade e peso superior a 13,5 Kg são limitados, sendo necessária avaliação médica de benefícios *versus* riscos ao paciente.

- **Sobre indicação em pacientes com AME avançada**

A eficácia e a segurança de Zolgensma® em pacientes com AME I avançado (por exemplo, dependência de ventilador permanente, paralisia completa dos membros) não foram estabelecidas nos ensaios clínicos realizados. Nenhum paciente com AME avançado foi tratado com Zolgensma® em estudos clínicos e a eficácia adequada pode não ser obtida, sendo importante definir ao profissional da saúde como uma “limitação de uso”.

- **Sobre uso do produto em pacientes reagente para anti-AAV9**

O uso de Zolgensma® em pacientes reagentes para anticorpos anti-AAV9 não é aceitável porque: (i) não há experiência clínica com o produto em pacientes reagentes para anticorpos anti-AAV9; (ii) Zolgensma® é produzido a base de vírus AAV recombinante não replicante possuindo um capsídeo de AAV9, que pode induzir eventos adversos, como hipersensibilidade, bem como comprometer sua eficácia no tratamento desta população.

Desta forma a Anvisa solicitou que a informação em bula do produto indicasse claramente que, antes do uso, os títulos de anticorpos anti-AAV9 sejam medidos, usando testes de diagnóstico *in vitro* aprovados. Deve-se informar que a segurança e a eficácia do produto não foram determinadas para pacientes com títulos de anticorpos AAV9 basal acima de 1:50.

b) Resultados de Segurança

A avaliação segurança de Zolgensma® foi realizada em noventa e sete pacientes que receberam Zolgensma® na dose recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ gv/kg) a partir de quatro estudos clínicos com desenho aberto (CL-101, CL-303, CL-302, CL-304) e um estudo observacional de acompanhamento a longo prazo (LT-101). O tempo de acompanhamento variou de 1,8 meses a 61,9 meses considerando 31 de dezembro de 2019.

A reação adversa relatada com mais frequência ($\geq 10\%$) após a administração de Zolgensma® foi a elevação das transaminases hepáticas. Embora as informações atualmente disponíveis sobre a segurança de Zolgensma® sejam limitadas, atenção especial deve ser dada ao risco de hepatotoxicidade, cardiotoxicidade e trombocitopenia. As reações adversas ao medicamento identificadas em todos os pacientes tratados por infusão intravenosa são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 – Resumo tabulado de reações adversas ao medicamento a partir de estudos clínicos.

Reações Adversas ao Medicamento	Frequência % (N=99)	Categoria de frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático		
Trombocitopenia	4,0	Comum
Distúrbios gastrintestinais		
Vômito	8,1	Comum
Doenças hepatobiliares		
Hipertransaminasemia	8,1	Comum
Distúrbios gerais e condições relacionadas à administração		
Pirexia	5,1	Comum
Investigações		
Elevação de transaminases	11,1	Muito comum
Elevação de asparto aminotransferase	10,1	Muito comum
Elevação de alanina aminotransferase	7,1	Comum
Enzima hepática aumentada	4,0	Comum
Troponina aumentada	3,0	Comum
Troponina T aumentada	2,0	Comum
Teste de função hepática aumentado	2,0	Comum
Contagem de plaquetas diminuída	2,0	Comum

Obs.: As reações adversas provenientes de estudos clínicos estão listadas por classe de sistema de órgãos do MedDRA, por frequência. Dentro de cada agrupamento de frequência as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é fundamentada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\leq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$).

Os eventos adversos relatados com mais frequência entre os estudos CL-101, CL-303, CL-304 e CL-302 ($\geq 10,0\%$) eram pirexia (quarenta e sete pacientes, 48,5%), infecção do trato respiratório (trinta e seis pacientes, 37,1%), vômitos (vinte e quatro pacientes, 24,7%), constipação (vinte e dois pacientes, 22,7%), tosse (vinte pacientes, 20,6%), doença do refluxo gastroesofágico (dezesete pacientes, 17,5%), diarreia, (quinze pacientes, 15,5%), pneumonia (quinze pacientes, 15,5%), erupção cutânea (quatorze pacientes, 14,4%) e aumento das transaminases (doze pacientes 12,4%), congestão nasal e escoliose (cada onze pacientes, 11,3%) e gastroenterite (dez pacientes, 10,3%), AST aumentada (nove pacientes, 9,3%), ALT, vômitos e hipertransaminasemia, trombocitopenia (a cada oito pacientes, 8,2%), pirexia, doença do refluxo gastroesofágico e erupção cutânea (cada quatro pacientes, 4,1%), contagem de plaquetas aumentada, troponina I aumentada, gama-glutamilttransferase aumentada e distúrbio vascular (cada três pacientes, 3,1%), diarreia, gastroenterite constipação, aumento da creatina fosfoquinase muscular, aumento das enzimas hepáticas, contagem de linfócitos e de plaquetas diminuída, distúrbio alimentar e hipertensão diastólica (cada dois pacientes, 2,1%).

Foram relatadas reações adversas de microangiopatia trombótica da experiência pós-comercialização com Zolgensma® através de relatos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, não é possível estimar, com segurança, sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida.

- **Descrição geral de reações adversas observadas:**

→ Distúrbios hepatobiliares

Elevações em transaminases hepáticas acima de duas vezes o limite superior de



normalidade (LSN) foram relatadas em até 12% dos pacientes tratados com a dose recomendada e foram consideradas relacionadas ao produto em estudo. Dois pacientes apresentaram elevações de AST e ALT em mais de vinte vezes o LSN (observa-se que um desses pacientes estava apresentando uma infecção viral). Os pacientes estavam clinicamente assintomáticos, não apresentavam icterícia e nem elevação clinicamente significativa de bilirrubina e não atenderam aos critérios para a Lei de Hy. As elevações em transaminases séricas foram resolvidas com o tratamento com corticosteroide e os pacientes se recuperaram sem sequelas clínicas.

Em discussão, foi relatado que a administração do vetor AAV em humanos induz células T citotóxicas específicas do capsídeo, causadoras de danos aos hepatócitos infectados com AAV, resultando em hepatotoxicidade. No primeiro estudo em humanos com Zolgensma® (Estudo CL-101), o protocolo não estipulou inicialmente o uso de corticosteroide para mitigar a hepatotoxicidade e o primeiro paciente experimentou um sério evento adverso com aumento das transaminases sendo revertido com a administração de prednisolona (até 2,25 mg/kg). O regime de dosagem de prednisolona e o monitoramento dos testes de função hepática foi definido no processo de registro baseado nas experiências observadas nos estudos clínicos.

Foi solicitado o destaque na bula do produto sobre informações de incidência de hepatotoxicidade, administração de corticosteroide e o monitoramento da função hepática para profissionais de saúde. O regime de dosagem e os critérios para redução gradual do corticosteroide são informações importantes para o gerenciamento de eventos adversos, como hepatotoxicidade associada ao Zolgensma® e as infecções associadas com o uso de corticosteroide.

→ Trombocitopenia transitória

Nenhuma trombocitopenia foi relatada nos Estudos CL-101, LT-001, CL-304 e CL-102. No entanto, no Estudo CL-303, a trombocitopenia ocorreu em três de vinte e dois indivíduos (13,6%), que incluiu a contagem de plaquetas diminuída em um indivíduo (4,5%). Todos esses eventos foram de Grau ≤ 2 . O tempo médio para o início da trombocitopenia e a duração mediana (variação) foram de 10 (7-63) dias e 13 (8-42) dias, respectivamente. Reduções transitórias em relação ao valor basal nas contagens médias de plaquetas (4,5%) foram observadas em múltiplos períodos após a dose e foram resolvidas no período de duas semanas. As reduções nas contagens de plaquetas foram mais proeminentes durante a primeira semana de tratamento. Nenhum paciente apresentou sintomas clínicos associados à redução de plaquetas.

→ Elevações dos níveis de troponina I

Elevações nos níveis de troponina I cardíaca (3,1%) até 0,2 mcg/L após a infusão de Zolgensma® foram observadas. A relevância clínica desses achados não é conhecida. Deve ser fornecidas informações aos profissionais da saúde sobre a incidência de cardiotoxicidade e a necessidade de monitoramento dos níveis de troponina-I cardíaca.

→ Imunogenicidade

Títulos de anticorpos anti-AAV9 pré e pós-terapia gênica foram medidos nos estudos



clínicos. Em estudos clínicos com Zolgensma®, todos os pacientes que receberam o produto apresentaram títulos de anticorpos anti-AAV9 com resultado menor ou igual a 1:50 na visita basal. Elevações médias no título de anticorpos anti-AAV9 foram observadas em todos os pacientes, refletindo a resposta normal a antígeno viral não próprio. Alguns pacientes apresentaram títulos de anticorpos anti-AAV9 que excederam o nível de quantificação; no entanto, a maioria desses pacientes não apresentou reações adversas ao produto possivelmente significativas do ponto de vista clínico. Portanto, nenhuma relação foi estabelecida entre títulos elevados de anticorpos anti-AAV9 e o potencial de reações adversas ou parâmetros de eficácia.

No estudo clínico AVXS-101-CL-101, dezesseis pacientes foram selecionados quanto ao título de anticorpos anti-AAV9, treze pacientes apresentaram títulos inferiores a 1:50 e foram incluídos no estudo; três pacientes apresentaram títulos acima de 1:50, dos quais dois foram testados novamente após a interrupção da amamentação, e seus títulos foram medidos em menos de 1:50, e ambos foram incluídos no estudo. Não há nenhuma informação a respeito de se a amamentação deve ser restrita em mães que podem ser soropositivas para anticorpos anti-AAV9. Nenhum paciente tratado com Zolgensma® demonstrou uma resposta imune ao transgene.

→ Superdose

Não há dados disponíveis nos ensaios clínicos referentes a superdosagem.

6. Excreção do vetor

A excreção temporária do vetor de Zolgensma® ocorre principalmente por meio de resíduos corporais. Os procedimentos recomendados incluem vedação de fraldas descartáveis em sacos descartáveis e, em seguida, descarte em lixo regular. Importante fornecer instruções aos cuidadores e a outros membros da família quanto à higiene adequada das mãos quando em contato direto com os resíduos corporais do paciente. Essas precauções devem ser seguidas durante um mês após a infusão de Zolgensma®.

7. Contraindicações

Não há contraindicações.

8. Interações medicamentosas

Em discussão com a empresa, a Anvisa solicitou avaliação do impacto do uso Zolgensma® frente as vacinas obrigatórias do Programa Nacional de Vacinação no Brasil, considerando, por exemplo vacina contra febre amarela aos 9 meses de idade, dentre outras e inclusão de mais contraindicações na bula do produto. Desta forma, foi sugerido, quando viável, ajustar o cronograma de vacinação do paciente para acomodar a administração concomitante de corticosteroides antes e após a infusão de Zolgensma®.

9. Informações adicionais

9.1 Visão geral sobre os achados de integridade de dados

Em julho de 2019, foi revelado que os dados de ensaio de potência relativa *in vivo* realizado para liberação dos lotes de produtos usados em estudos clínicos (Estudos CL-102, CL-302, CL-303 e CL-304) foram manipulados intencionalmente. Neste sentido, a Anvisa, em 2020, realizou discussões e avaliações adicionais ao dossiê de registro junto a Novartis Brasil de forma a esclarecer e gerenciar os possíveis impactos da qualidade dos dados fornecidos. Segundo informações da AveXis houve denúncias de alegações de manuseio impróprio ou alteração dos registros da produção onde o ensaio em questão foi realizado. A empresa instaurou investigação interna, incluindo revisão completa do registros, concluindo que os dados foram manipulados devido à falta de treinamento adequado da equipe neste local de fabricação, a falta de compreensão dos padrões de Boas Práticas de Fabricação (BPF) e Boas Práticas Clínicas (BPC), sistemas de controles de qualidade internos deficientes, cultura corporativa e outros problemas.

A empresa relatou sobre o impacto da referida manipulação de dados de qualidade dos lotes de produtos usados em estudos clínicos e a adequação do controle de qualidade do produto para uso em pacientes onde foi descrito que nenhum problema de eficácia ou de segurança foram observados. Os lotes foram retestados usando o ensaio de potência *in vitro* (expressão da proteína SMN) para reavaliação da potência. Os resultados dos testes para todos os lotes de produtos clínicos estavam dentro das especificações de liberação para o ensaio de potência *in vitro*. Os resultados dos testes de qualidade do produto acabado (potência relativa *in vivo*) foram excluídos devido a manipulação dos dados de qualidade, sendo utilizados então os dados do ensaio de potência *in vitro* (expressão da proteína SMN) e o ensaio *in vivo* (prolongamento da sobrevivência em ratos) para as especificações de avaliação do produto acabado. Em julho de 2019, o FDA iniciou processo investigativo no *Control Testing Lab* da AveXis em San Diego/EUA. Após revisão dos relatórios da empresa a FDA concluiu em fevereiro de 2020 pela manutenção da qualidade dos dados e decidiu não tomar nenhuma ação fiscalizatória adicional. Desta forma, a Agência concluiu que não houve problemas com a qualidade, eficácia ou segurança do Zolgensma®.

9.2 Plano de Gerenciamento de Risco

A empresa planeja realizar vigilância pós-comercialização com monitoramento de todos os pacientes com AME tratados com Zolgensma® no Brasil. Esta vigilância será conduzida como parte de um registro global para coletar dados observacionais de longo prazo de pacientes nos EUA, Europa, Japão, Brasil e outros países. Todos os eventos adversos serão coletados por 12 meses após a infusão de Zolgensma®. Os eventos adversos graves incluindo mortes, eventos adversos de interesse especial associados a Zolgensma® (lesão hepática, trombocitopenia, eventos adversos cardíacos) e todas as reações adversas não graves serão coletadas. O tamanho da amostra planejado não foi determinado e todos os pacientes tratados com Zolgensma® até junho de 2023 serão incluídos. Os pacientes serão acompanhados por 15 anos para monitoramento e avaliação dos efeitos de longo



prazo do Zolgensma®. Anualmente dados preliminares serão apresentados à Anvisa de forma a confirmar o registro do produto no país.

A Anvisa solicitou à empresa o desenvolvimento de mecanismos de divulgação de informações e treinamentos aos profissionais da saúde e médicos assistentes referentes ao conhecimento e experiência no tratamento da AME de forma compreender totalmente os resultados de ensaios clínicos do produto, eventos adversos relatados e outros dados necessários para o uso racional do Zolgensma®.

10. Concessão do Registro no Brasil

Resolução-RE nº 3.061, de 14 de agosto de 2020

- Detentor do registro: Novartis Biociências S.A, CNPJ: 56.994.502/0001-30.
- Número do registro: 1.0068.1174.001-8.

Na Anvisa, o Zolgensma® recebeu uma designação de produto de terapia avançada na categoria prioritária de acordo com o art. 28 da RDC nº 338/2020 por ser um produto com intenção de uso em doença rara (atrofia muscular espinhal – AME tipo I), por propor nova indicação terapêutica destinado à população pediátrica e por ser considerado um produto de grande interesse para a saúde pública. O produto foi desenvolvido para tratar a causa raiz monogênica da AME, substituindo o gene SMN1 defeituoso. Com a administração do Zolgensma®, por via infusão intravenosa em regime de dose única, observa-se níveis aumentados de proteína SMN.

Nos EUA, o pedido de registro para Zolgensma® foi apresentado ao FDA em setembro de 2018, sendo aprovado em maio de 2019. O FDA concedeu as designações *Fast Track* e *Breakthrough Therapy* em setembro de 2013 e julho de 2016, respectivamente.

Na União Europeia (EU), Zolgensma® recebeu a designação PRIME em janeiro de 2017 e aprovado pela *European Medicine Agency* – EMA, em registro condicional (*Conditional Marketing Authorisation* – CMA), em maio de 2020.

No Japão o pedido de registro (*marketing application*) foi realizado em novembro de 2018 e foi aprovado em fevereiro de 2020 pela agência reguladora japonesa, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA).

Para avaliação da Anvisa utilizou-se 215 dias, sendo 148 dias úteis até a aprovação final pela Anvisa (publicação em D.O.U – 17/08/2020) desde a submissão dos documentos (15/01/2020), considerando os prazos de análise da equipe da Agência e das respostas ao cumprimento das exigências por parte empresa requerente. Segue a linha do tempo e as principais ações da Anvisa adotadas no processo de avaliação para o registro. Importante salientar que houve reuniões prévias de discussão entre Anvisa e o detentor do registro sobre o produto e processos regulatórios antes e depois da submissão da documentação. A Figura 4 abaixo exemplifica a linha do tempo para aprovação do produto no Brasil.

Figura 4: Linha do tempo para aprovação do Zolgensma® pela Anvisa.



A título excepcional, de acordo com a RDC nº 338/2020, a Anvisa concedeu o registro do Zolgensma® mediante assinatura de **Termo de Compromisso com obrigações de produzir e fornecer dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica e segurança**. Este tipo de registro excepcional se dá devido ao cumprimento de condições definidas na RDC nº 338/2020, visto o Zolgensma® ser alternativa terapêutica para doença rara debilitante e com sobrevida em torno de 2 anos de idade.



A aprovação do Zolgensma® se dá em cenário com escassa alternativa terapêutica projetado para abordar a causa raiz monogênica da AME. As avaliações das informações disponíveis, tais como os resultados observados nos estudos clínicos concluídos com o produto, dados preliminares de outros ensaios em andamento, bem como análises de dados de uso pós registro do produto em outros países, demonstraram que o balanço benefício-risco da disponibilidade imediata do produto supera o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua eficácia clínica populacional.

A Anvisa concluiu que Zolgensma® apresenta certo nível de eficácia comprovado no tratamento de pacientes com AME tipo I, com teste negativo para anticorpos anti-AAV9, e que tem segurança aceitável tendo em vista seus benefícios. A Agência registra no Brasil o Zolgensma® como uma nova opção de tratamento de evidência clínica significativa para pacientes com AME.

A fim de confirmar sistematicamente e a longo prazo a eficácia e a segurança da administração de uma única dose de Zolgensma®, a empresa deve continuar estudos específicos:

- a) em pacientes com menos de 6 meses de idade com AME Tipo 1 com uma ou 2 cópias de SMN2. Deve-se apresentar dados interinos e finalizados do Estudo AVXS-101-CL-302 até agosto de 2021.
- b) em pacientes com diagnóstico genético e pré-sintomático com idade igual ou inferior a 6 semanas de idade no momento do tratamento, com deleção bialélica de SMN1 com 2 ou 3 cópias do SMN2. Deve-se apresentar dados interinos sobre o Estudo AVXS-101-CL-304 anualmente até agosto de 2026.
- c) em pacientes com menos de 6 meses de idade com AME Tipo 1 com 1 ou 2 cópias de SMN2. Deve-se apresentar dados interinos sobre o Estudo AVXS-101-CL-306 até março de 2022.

Além disso a empresa deve realizar estudo de acompanhamento a longo prazo (AVXS 101-LT-001 e AVXS 101-LT-002), com apresentação do relatório concluído após a finalização do estudo e relatórios parciais de progresso do estudo, quando os dados estiverem disponíveis até 2033 e 2035, respectivamente.

Deverá ser realizado estudos pós-autorização de forma apresentar resultados, principalmente em relação a eventos adversos de interesse especial (eventos oncológicos, hematológicos, neurológicos e imunológicos) e monitoramento de eficácia, com apresentação à Anvisa de dados observados na população brasileira incluída no estudo, devendo ser monitorado até 2038.

Para monitoramento destes acordos foi firmado Termo de Compromisso entre a Novartis Biociências e a Anvisa. O termo contemplou essencialmente, o compromisso de apresentar os dados e as provas adicionais requisitados pela Agência, com fins de complementação aos dados de eficácia que instruem o pedido de registro do produto de terapia avançada. Para informações adicionais, acesse o [Termo de Compromisso](#) no Portal da Anvisa.

Os estudos em andamento devem confirmar os dados provisórios apresentados pelo requerente relacionados principalmente à sobrevivência, a manutenção e acréscimos dos marcos motores, conforme medido pelas pontuações da escala CHOP INTEND e Bayley e indicações de interrupção da progressão da doença em relação ao suporte nutricional e ventilatório.

Especialistas e médicos assistentes consideraram que a informação no desenvolvimento motor e cognitivo é chave e os estudos em andamento devem contribuir para encontrar um modelo de decisão de tratamento que identifica os mais importantes preditores positivos e negativos. Do ponto de vista clínico, os benefícios para a saúde pública da disponibilidade imediata do Zolgensma® ao paciente brasileiro superam os riscos inerente ao fato de que dados adicionais ainda sejam necessários.

11. Informação Organismo Geneticamente Modificado (OGM)

O produto foi avaliado em relação a sua biossegurança, pela Comissão Técnica Nacional Técnica de Biossegurança-CTNBio, do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, por se tratar de um organismo geneticamente modificado, com manifestação favorável pela aprovação (Extrato de Parecer Técnico nº 6.945/2020 – D.O.U de 25 de maio de 2020).

12. Conclusão:

A AME tipo I é uma doença grave e letal em que a maioria dos pacientes morrem antes dos 2 anos de idade, sendo o objetivo terapêutico estudado no Zolgensma® clinicamente significativo a sobrevivência sem ventilação permanente dos pacientes com 2 cópias SMN2. A diferença na sobrevivência durante e no final dos estudos entre os pacientes tratados com Zolgensma® e a história natural da doença na população de pacientes com 2 cópias de SMN2 é evidente em todos os estudos clínicos submetidos. A eficácia do produto para o tratamento de pacientes com mutação bialélicas em SMN1 e 2 cópias de SMN2 (fenótipo SMA tipo 1) é baseado na melhora na sobrevida que excede as expectativas diante da história natural da doença.

Na história natural de pacientes com 2 cópias do SMN2, o marco motor de sentar-se independentemente nunca é alcançado. A conquista deste marco motor e todos os marcos subsequentes são, portanto, clinicamente relevantes no uso clínico do Zolgensma®. No entanto, há uma significativa proporção de pacientes na população estudada que não atingiram marcos motores, ou apenas alguns limitados (por exemplo, controle de cabeça dentro de 18 meses de acompanhamento). Essas informações são importantes para o acompanhamento dos pacientes e familiares pelos profissionais da saúde e médicos assistentes. A conquista dos marcos motores em pacientes com 3 cópias de SMN2 são, portanto, difíceis de interpretar, especialmente devido ao curto acompanhamento temporal, por que a história natural para pacientes com 3 cópias de SMN2 é muito heterogênea. Extrapolações dos dados de 2 cópias de SMN2 para 3 cópias de SMN2 parece possível e justificável dada a progressão esperada da doença.

A maioria dos pacientes com 2 cópias de SMN2 tratados nos estudos teve aumentos significativos na pontuação CHOP-INTEND. Pontuações CHOP-INTEND ≥ 40 nunca são



alcançadas em pacientes com AME não tratados acima de 6 meses de idade. No entanto, após 9 meses de tratamento com Zolgensma®, o CHOP-INTEND estabiliza em torno de uma pontuação de 50 e a pontuação não é preditiva para se atingir os marcos motores. As consequências para o futuro do desenvolvimento motores da criança tratada são atualmente desconhecidos e devem ser acompanhados.

Os poucos pacientes assintomáticos (n = 10) com 2 cópias de SMN2 seguem um desenvolvimento motor quase normal atingindo a pontuação máxima em cerca de 9 meses após o tratamento. No entanto, as pontuações CHOP-INTEND em pacientes pré-sintomáticos com 3 cópias de SMN2 são de menor relevância, uma vez que esses pacientes excedem a função motora máxima que pode ser medida com o CHOP-INTEND.

No estudo CL-303, a avaliação da escala Bayley de função motora é clinicamente relevante, uma vez que é referenciado por normas e, portanto, fornece uma visão no desenvolvimento de pacientes em comparação com seus pares saudáveis. Os efeitos sobre o suporte ventilatório e nutricional são importantes e clinicamente relevantes, uma vez que este tem um grande impacto na vida diária e na qualidade de vida dos pacientes. Os dados enviados indicam que os pacientes com 2 cópias de SMN2 tratadas com Zolgensma® precisam de significativamente menos suporte ventilatório e nutricional do que esperado com base na história natural.

Considerando os pacientes pré-sintomáticos, apenas dados limitados estão disponíveis. As informações sugerem um padrão de desenvolvimento motor normal até 6 meses após o tratamento para pacientes com 2 cópias de SMN2. No entanto, o número de pacientes, bem como o tempo de acompanhamento não permite tirar conclusões sólidas. Isso também vale para os pacientes pré-sintomáticos com 3 cópias SMN2. A história natural desses pacientes é muito heterogênea. Devido à grande necessidade clínica também em pacientes com 3 cópias de SMN2 espera-se um aumento no benefício associado com o tratamento precoce (pré-sintomático), não sendo viável clinicamente esperar até que surjam os sintomas para decidir quais pacientes tratar. Portanto, o benefício pode ser extrapolado para pacientes com 3 cópias SMN2. Importante salientar que a confirmação do benefício deve ser monitorada no estudo CL-304 como parte do Termo de Compromisso.

A incerteza sobre a eficácia a longo prazo é importante. Dados sobre a manutenção da eficácia do produto será monitorada por estudos de acompanhamento a longo prazo planejados e acordados em Termo de Compromisso. Isto é de importância para avaliar adequadamente o neurodesenvolvimento motor, cognitivo, de linguagem e de qualidade de vida em pacientes tratados. A relevância destes acompanhamentos se dá devido às incertezas em torno das comorbidades que podem surgir em pacientes adultos, uma vez que normalmente a AME tipo I os pacientes não vivem além dos 2 anos de idade.

O banco de dados de segurança para o Zolgensma® é pequeno, no entanto, um perfil de segurança consistente é observado. O tratamento está associado ao aumento das transaminases hepáticas indicativas de uma resposta de células T citotóxicas dirigida contra células hepáticas transduzidas. É importante gerenciar adequadamente o aumento das transaminases hepáticas para prevenir a hepatotoxicidade. Esses eventos hepáticos de elevação das transaminases e a trombocitopenia foram suficientemente manejadas nos



ensaios clínicos com um regime de prednisolona. O potencial de cardiotoxicidade é importante, uma vez que os efeitos cardiovasculares foram observados em estudos pré-clínicos e acompanhados por elevações nos marcadores cardíacos nos estudos clínicos. Nesta perspectiva, os dados da troponina-I são importantes, pois é considerada um marcador sensível de lesão cardíaca.

Outro achado pré-clínico é a toxicidade dos gânglios da raiz dorsal (DRG). Atualmente, isso não é confirmado por dados clínicos. Anormalidades sensoriais sugestivas de ganglionopatia são adicionadas à lista de eventos adversos de interesse especial e parte do exame neurológico. A potencial cardiotoxicidade e a toxicidade DRG, embora ambas importantes, precisam ser vistas à luz do caráter dos benefícios da terapia.

Dadas as incertezas gerais sobre os riscos potenciais da terapia gênica com Zolgensma® o monitoramento de segurança a longo prazo é necessário. Isso se refere principalmente ao monitoramento da carcinogenicidade, que no momento, é considerado de baixo risco, uma vez que os vetores AAV não se integram no genoma do hospedeiro. A segurança e eficácia a longo prazo de Zolgensma® serão acompanhadas em estudos observacionais prospectivos.

O processo de fabricação do Zolgensma® foi alterado durante as fases do seu desenvolvimento clínico, sendo necessários implementação de estudos de comparabilidade para respostas às incertezas da qualidade e reprodutibilidade. O requerente se comprometeu em monitorar os parâmetros de qualidade para garantir consistência de um resultado clínico ideal.

Do ponto de vista referente à concessão do registro sanitário, os benefícios para a saúde pública da disponibilidade do Zolgensma® ao paciente brasileiro, baseados nos dados disponíveis nos ensaios clínicos apresentados, superam os riscos observados e corrobora para aprovação do produto, considerando a gravidade da doença rara em questão, a inovação tecnológica envolvida e a necessidade de informações e monitoramento a longo prazo.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no processo de registro pela Anvisa.

Utilize a [Consulta de Produto](#) para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, local de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento.

A bula mais recente do produto pode ser acessada no [Bulário Eletrônico](#) da Anvisa.

* Versão atualizada deverá ser publicada após acompanhamento e análise anual do cumprimento do Termo de Compromisso.