



Novos marcos, novas estações¹

SPRINT

Eficácia e segurança de uma dose única de ZOLGENSMA®

em crianças pré-sintomáticas com 2 ou 3 cópias de SMN2 com AME.^{2,3}

ZOLGENSMA® é indicado para o tratamento de pacientes abaixo de 2 anos de idade com:⁴

- AME com mutação bialélica do gene SMN1 e diagnóstico clínico de AME Tipo 1 ou
- AME com mutação bialélica do gene SMN1 e até 3 cópias do gene SMN2.

AME: A principal causa genética de mortalidade infantil⁵⁻⁷



A AME é uma **doença neuromuscular monogênica progressiva** causada pela **mutação ou deleção bialélica** do gene **SMN1**⁸⁻¹⁰



O **SMN1** é o **principal gene** que **codifica** de maneira consistente a **proteína SMN**, essencial à **sobrevida de neurônios motores**⁸

Um gene de reserva chamado *SMN2* também codifica a proteína SMN, porém apenas ~10% da proteína SMN produzida pelo *SMN2* é funcional^{8,11}



Sem produção suficiente da proteína **SMN**, os pacientes podem apresentar **perda irreversível de neurônios motores, fraqueza muscular progressiva** e, nas formas mais graves da AME, **morte prematura**^{8,9,12}

ZOLGENSMA®: uma terapia gênica de dose única para AME⁴



ZOLGENSMA® foi desenvolvido para abordar a **causa genética da AME**, entregando uma **cópia totalmente funcional** do gene **SMN1** que está deletado ou mutado⁴



ZOLGENSMA® é composto de um transgene SMN, um promotor contínuo para benefícios rápidos e a longo prazo após uma única dose^{3,12}



ZOLGENSMA® é uma infusão **intravenosa de dose única de 60 minutos**⁴

A gravidade da AME é parcialmente modificada pelo número de cópias de *SMN2*¹³



Uma **relação inversa** foi estabelecida entre o número de cópias de *SMN2* e a gravidade da doença na AME¹⁴

- Pacientes com formas mais leves de AME apresentam maior número de cópias de *SMN2* do que pacientes com formas mais grave da doença^{14,15}

O número de cópias de *SMN2* é um preditor da gravidade da doença^{2,3,16}

2 cópias de *SMN2*



79% de probabilidade para **AME Tipo 1**

3 cópias de *SMN2*



54% de probabilidade para **AME Tipo 2**

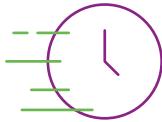
4 cópias de *SMN2*



88% de probabilidade para **AME Tipo 3**

Para pacientes com AME Tipo 1, há uma janela terapêutica muito estreita¹⁷

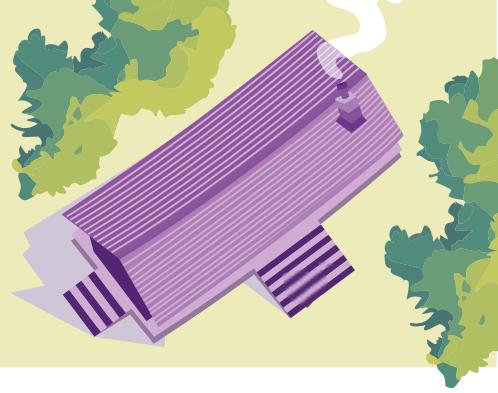
Em crianças com AME Tipo 1, ocorre uma **rápida perda de neurônios motores** dentro dos **3 primeiros meses de vida**, resultando em desnervação severa com perda de **mais de 95% dos neurônios motores dentro de 6 meses**¹⁷



A intervenção terapêutica na manifestação inicial da doença ajuda no combate à perda de neurônios motores¹⁷

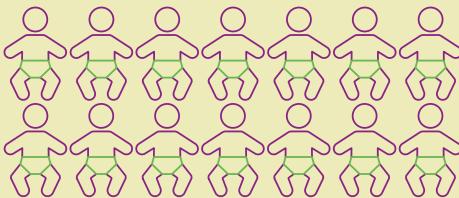
A triagem neonatal permite o diagnóstico precoce e o tratamento inicial/pré-sintomático^{2,3}

SPRINT



Estudo de fase 3, aberto, de braço único, multicêntrico em pacientes pré-sintomáticos com AME^{2,3}

14 pacientes (coorte de 2 cópias)¹



- Diagnóstico:** Pacientes pré-sintomáticos com 2 cópias de SMN2 e ≤ 6 semanas de vida
- Todos os 14 pacientes receberam uma dose única por infusão intravenosa de ZOLGENSMA® e foram avaliados até os 18 meses de vida

Principais critérios de inclusão:^{*}

- Pacientes pré-sintomáticos com AME geneticamente diagnosticada e 2 cópias de SMN2
- Capacidade de tolerar líquidos finos
- CMAP ≥ 2 mV na visita basal

Desfechos¹



Desfecho primário de eficácia:

- Sentar sem suporte por ≥ 30 segundos em qualquer visita até 18 meses de vida[†]



Desfechos secundários de eficácia:

- Sobrevida com 14 meses de vida[‡]
- Suporte ventilatório[§]
- Capacidade de manter o peso sem necessidade de suporte alimentar



Desfechos exploratórios:

- Marcos da OMS
- Pontuações da CHOP INTEND
- Pontuações totais de função motora grossa e fina da BSID



Resultados de segurança:

- Incidência de EAs/EAGs
- Alteração desde a visita basal em parâmetros laboratoriais

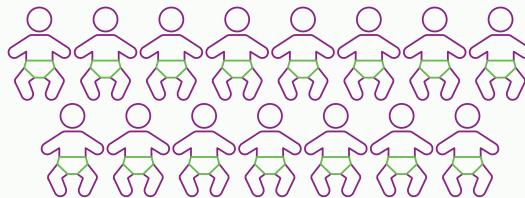
Acompanhamento: Até 18 meses de vida²

AAV9, vírus adenoassociado sorotipo 9; AME, atrofia muscular espinhal; BSID, Escalas Bayley-III de Desenvolvimento para Bebês e Crianças; CHOP INTEND, Teste de Distúrbios Neuromusculares para Crianças do Hospital Infantil da Filadélfia; CMAP, potencial de ação muscular composto; EA, evento adverso; EAG, evento adverso grave; IV, intravenosa; OMS, Organização Mundial da Saúde; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor.

*Os motivos mais comuns para exclusão foram sinais clínicos de AME na triagem ($n = 4$ em ambas as Coortes), CMAP basal do nervo peroneal ao tibial anterior menor que 2 mV ($n = 4$ em ambas as Coortes) e títulos elevados de anti-AAV9 ($n = 2$ em ambas as Coortes).[†] Item 26 do subteste de função motora grossa da BSID: a criança se senta sem suporte por pelo menos 30 segundos.[‡] Definido como ausência de morte ou necessidade de ventilação permanente (traqueostomia ou ≥ 16 horas ao dia de suporte ventilatório por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença aguda reversível, exceto por ventilação perioperatória).[§] Incluindo cough-assist, pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis e suporte ventilatório invasivo.

O SPR1NT avaliou a eficácia e segurança de ZOLGENSMA® em pacientes com AME pré-sintomáticos com 2 ou 3 cópias de SMN2^{2,3}

15 pacientes (coorte de 3 cópias)³



- Diagnóstico:** Pacientes pré-sintomáticos com 3 cópias de SMN2 e ≤ 6 semanas de vida
- Todos os 15 pacientes receberam uma dose única por infusão intravenosa de ZOLGENSMA® e foram avaliados até os 24 meses de vida

Principais critérios de inclusão:^{*}

- Pacientes pré-sintomáticos com AME geneticamente diagnosticada e 3 cópias de SMN2
- Capacidade de tolerar líquidos finos
- CMAP ≥ 2 mV na visita basal

Desfechos³



Desfecho primário de eficácia:

- Ficar em pé sem suporte ≥ 3 segundos em qualquer visita até os 24 meses de vida[†]



Desfecho secundários de eficácia:

- Andar sem suporte por ≥ 5 passos em qualquer visita até os 24 meses de vida[‡]



Desfechos exploratórios:

- Sobrevida com 14 meses de vida[§]
- Supor te ventilatório**
- Marcos da OMS
- Capacidade de manter o peso sem necessidade de suporte alimentar
- Pontuações totais de função motora grossa e fina da BSID



Resultados de segurança:

- Incidência de EAs/EAGs
- Alteração desde a visita basal em parâmetros laboratoriais

Acompanhamento: Até 24 meses de vida³

AAV9, vírus adenoassociado sorotipo 9; AME, atrofia muscular espinhal; BSID, Escalas Bayley-III de Desenvolvimento para Bebês e Crianças; CMAP, potencial de ação muscular composto; EA, evento adverso; EAG, evento adverso grave; IV, intravenosa; OMS, Organização Mundial da Saúde; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor.

*Os motivos mais comuns para exclusão foram sinais clínicos de AME na triagem ($n = 4$ em ambas as Coortes), CMAP basal do nervo peroneal ao tibial anterior < 2 mV ($n = 4$ em ambas as Coortes) e títulos elevados de anti-AAV9 ($n = 2$ em ambas as Coortes).[†] Item 40 do subteste de função motora grossa da BSID: Fica em pé sem suporte. A criança fica em pé sem suporte depois que você solta as mãos dela.[‡] Item 43 do subteste de função motora grossa da BSID: Anda sem suporte. A criança dá pelo menos 5 passos de forma independente, demonstrando coordenação e equilíbrio.[§] Definido como ausência de morte ou necessidade de ventilação permanente (traqueostomia ou ≥ 16 horas ao dia de suporte ventilatório por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença aguda reversível, exceto por ventilação perioperatória).[§] Incluindo cough-assist, pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis e suporte ventilatório invasivo.

2 cópias de SMN2

Características basais²

Características do paciente	2 cópias de SMN2 (N=14)
Idade média (DP) na administração, dias*	20,6 (7,9)
Idade gestacional média (DP) no nascimento, semanas	38,2 (1,4)
Idade média (DP) no diagnóstico, dias [†]	7,2 (4,8)
Peso médio (DP) na visita basal, kg	3,6 (0,39)
Sexo, n (%)	
Masculino	4 (29)
Feminino	10 (71)
Modalidade de diagnóstico, n (%)	
Teste pré-natal	5 (36)
Triagem neonatal	9 (64)

Principais características basais²

Idade gestacional média no nascimento:

38,2
SEMANAS

Idade média na administração de ZOLGENSMA®:^{*}

20,6
DIAS

Peso médio na visita basal:

3,6
KG

64% (9/14) dos pacientes foram diagnosticados por triagem neonatal²

Crianças com 2 cópias de SMN2 atingiram marcos motores após o tratamento com ZOLGENSMA²

Desfecho primário²



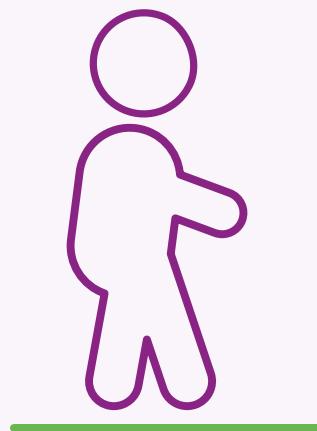
100%

(14/14) dos pacientes **se sentaram sem suporte por ≥ 30 segundos** até os 18 meses de vida*

- vs. 0/23 pacientes com AME Tipo 1 não tratada na coorte de PNCR ($p<0,0001$)

79% (11/14) dos pacientes sentaram **dentro da janela de desenvolvimento normal do OMS** de ≤ 279 dias de vida

Desfecho exploratório²



79%

(11/14) dos pacientes **ficaram em pé sem suporte** até os 18 meses de vida[†]

64% (7/11) desses pacientes ficaram em pé sem suporte **dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS** de ≤ 514 dias de vida

ZOLGENSMA® demonstrou eficácia por meio da conquista do marco sentar sem suporte por ≥ 30 segundos, a maioria (11/14) dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS^{*2}

100% (14/14) dos pacientes com 2 cópias de *SMN2* atingiram marcos motores após o tratamento com ZOLGENSMA®*²

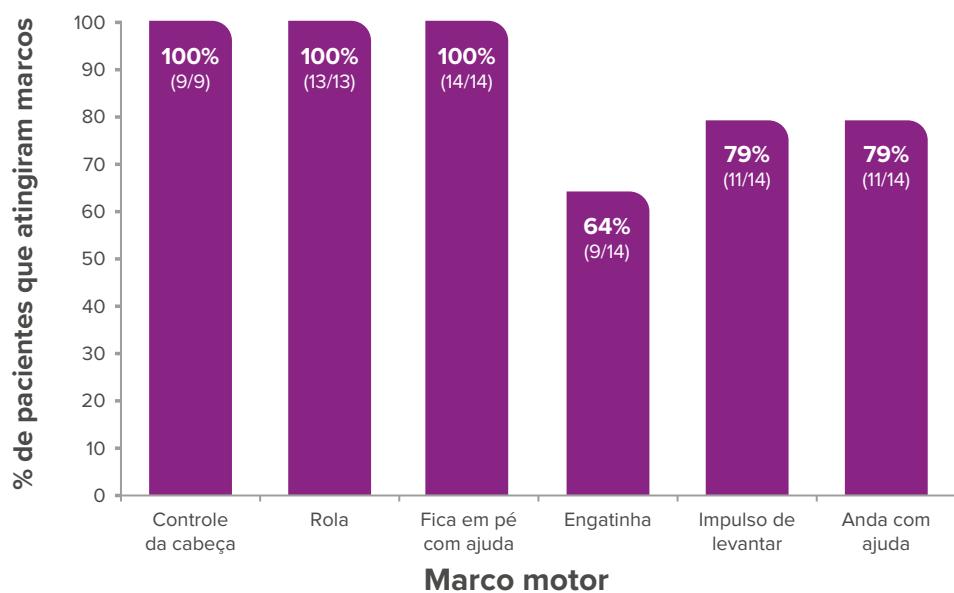
Desfechos exploratórios²



71% (10/14) dos pacientes andaram **sem suporte, segundo os critérios da OMS**

60% (6/10) dos pacientes ficaram dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS de ≤534 dias de vida

Marcos motores da BSID²



Adaptado de <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01866-4> - Acesso em 04/12/2023

0% (0/23) dos pacientes com AME não tratados atingem marcos motores

Todos os pacientes sobreviveram* e permaneceram livres de suporte ventilatório ou nutricional após o tratamento com ZOLGENSMA®²



SUPORTE NUTRICIONAL

100%

(14/14) dos pacientes permaneceram **livres de suporte nutricional de qualquer tipo**² durante todo o estudo²



SUPORTE VENTILATÓRIO

100%

(14/14) dos pacientes **sobreviveram com 14 meses,*** e permaneceram livres de **suporte ventilatório de qualquer tipo^{†2}** vs. 26% (6/23) de pacientes vivos e sem ventilação permanente com 14 meses na coorte de PNCR ($p<0,0001$)



MANUTENÇÃO DO PESO

93%

(13/14) dos pacientes **mantiveram o peso corporal, (≥ 3º percentil da OMS)** ao longo de 18 meses²

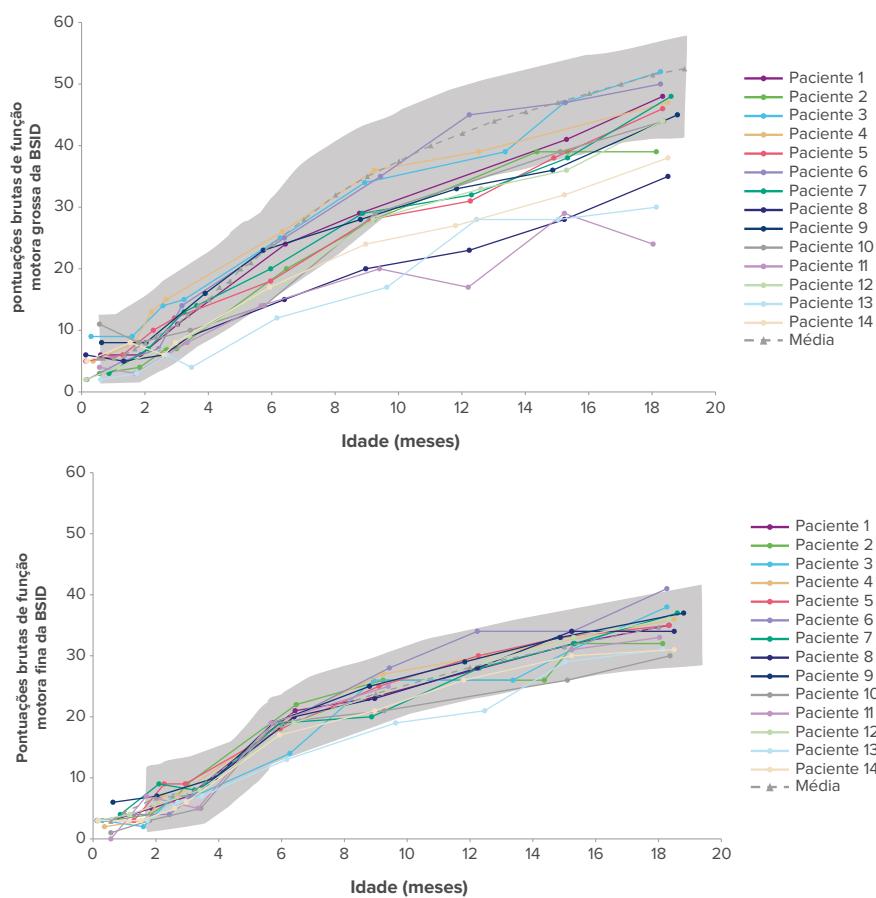
As funções respiratória e de deglutição permaneceram intactas durante o estudo²

Pacientes com 2 cópias de SMN2 apresentaram pontuações motoras da BSID dentro da faixa normal em comparação com crianças não afetadas²


100%
(14/14)

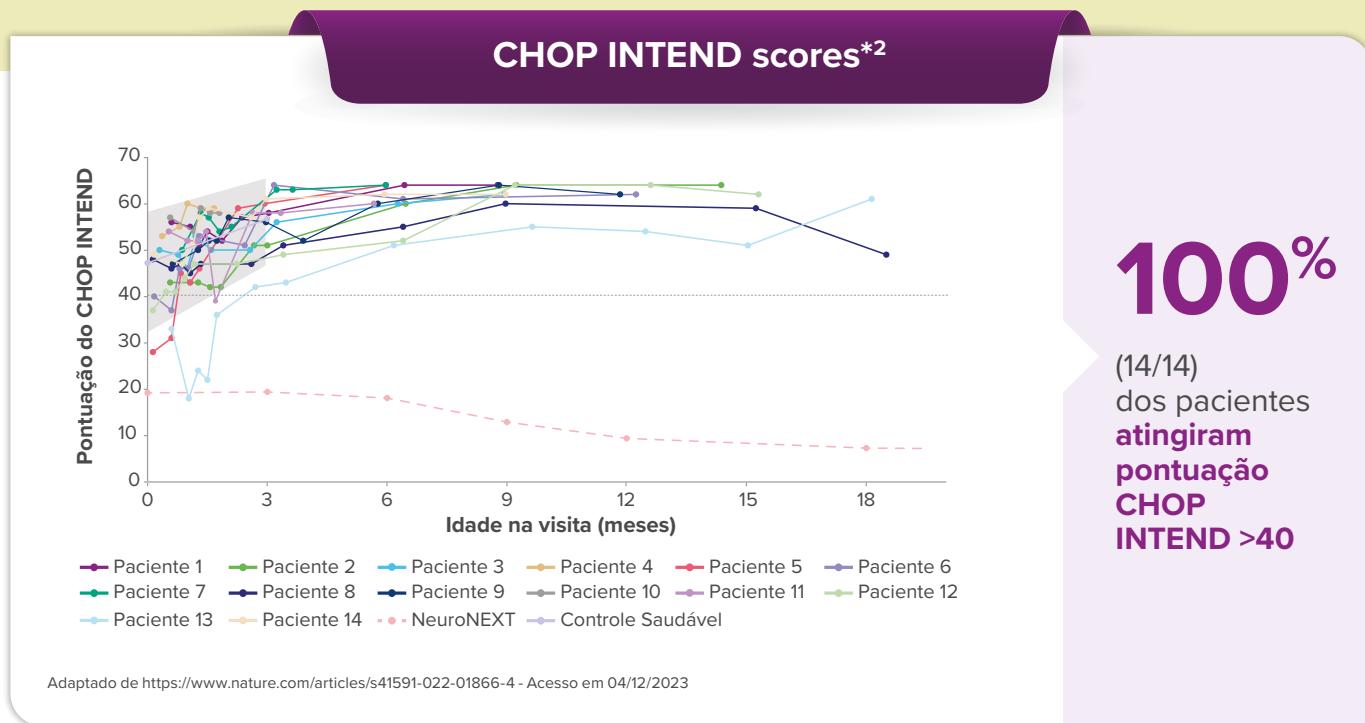
100% (14/14) dos participantes demonstraram ganhos estáveis nas escalas de função motora grossa e fina da BSID em qualquer visita até 18 meses de vida²

Pontuações de função motora grossa e fina na BSID:^{*2}



Adaptado de <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01866-4> - Acesso em 04/12/2023

100% (14/14) dos pacientes com 2 cópias de *SMN2* atingiram uma pontuação da CHOP INTEND de pelo menos 58 pontos até 18 meses de vida²



**Crianças com AME Tipo 1 não tratadas de idade \geq 6 meses
não atingem uma pontuação CHOP INTEND \geq 40²**

Os pacientes apresentaram um aumento médio de 3,9 pontos em relação à visita basal na CHOP INTEND um mês após o tratamento²

+14,8
Pontos
Mês 6

+11,2
Pontos
Mês 3

+3,9
Pontos
Mês 1

Aumento médio na pontuação CHOP INTEND em relação à visita basal

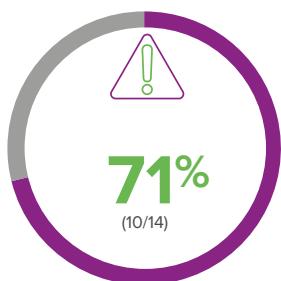
AME, atrofia muscular espinhal; CHOP INTEND, Teste de Distúrbios Neuromusculares para Crianças do Hospital Infantil da Filadélfia; NeuroNEXT, Rede para Excelência em Estudos Clínicos de Neurociência; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor.

*A linha tracejada representa a pontuação CHOP INTEND 40, que é uma pontuação que pacientes com AME Tipo 1 não tratados raramente atingem na história natural. A área sombreada representa os valores do CHOP INTEND obtidos por bebês normais do controle saudável no estudo da NeuroNEXT. A linha cinza representa a alteração média na pontuação CHOP INTEND observada no estudo da NeuroNEXT de crianças com AME Tipo 1 que não receberam terapias modificadoras da doença. Crianças que atingiram três pontuações consecutivas 58 não foram mais testadas.

ZOLGENSMA® foi tolerado em pacientes com AME pré-sintomáticos com 2 cópias de SMN2²

Todos os pacientes (N=14)			
	Evento (n)	Pacientes (n)	% de pacientes com eventos
Pacientes com pelo menos 1 EA	159	14	100
EAs relacionados ao tratamento do estudo	-	10	71
EAGs	-	5	38
EAGs relacionados ao tratamento do estudo	0	0	0
Óbitos	0	0	0

Adaptado de <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01866-4> - Acesso em 04/12/2023



71% (10/14) dos pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento²



Nenhum EAG foi considerado relacionado ao tratamento pelos investigadores²

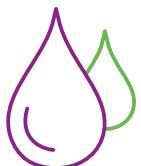
Nenhum novo sinal de segurança foi identificado²

ZOLGENSMA® apresenta um perfil risco-benefício manejável em pacientes pré-sintomáticos com 2 cópias de *SMN2*²



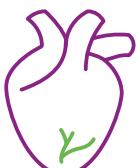
Hepatotoxicidade ocorreu em 21% (3/14) dos pacientes²

As elevações em enzimas hepáticas foram transitórias e assintomáticas*²



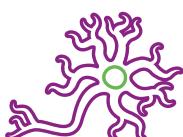
Trombocitopenia ocorreu em 21% (3/14) dos pacientes²

- Reduções transitórias nas contagens de plaquetas se resolveram sem intervenção⁺²



Eventos cardíacos ocorreram em 14% (2/14) dos pacientes²

- A função cardíaca permaneceu normal na maioria dos pacientes‡²



Anormalidades sensoriais ocorreram em 21% (3/14) dos pacientes²

- Os eventos foram leves e considerados não relacionados ao tratamento§²



Nenhum evento de MAT foi relatado durante o estudo²

AME, atrofia muscular espinhal; EAIE, evento adverso de interesse especial; CTCAE, critérios de terminologia comum para eventos adversos; EAG, evento adverso grave; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor; MAT, microangiopatia trombótica.

*Uma (7%) criança apresentou concentrações da enzima aminotransferase sérica superiores a três vezes o limite superior da normalidade com início no Dia 352 (isto é, Grau 2 dos CTCAE), que se resolveram com modificação da dose de prednisolona.[†] Três EAIEs relacionados a trombocitopenia ocorreram em três crianças (n=1, trombocitopenia, n=1, hematoma no local da flebotomia e n = 1, redução da contagem de plaquetas), sendo todos leves e resolvidos sem intervenção. O investigador considerou dois eventos (trombocitopenia e redução da contagem de plaquetas) possivelmente relacionados ao tratamento. Ambos ocorreram no Dia 8 e se resolveram nos Dias 13 e 15, respectivamente, sem eventos adicionais relatados. Nenhuma dessas crianças apresentou plaquetas < 75.000 células/ μ L segundo os dados laboratoriais, e todas as contagens de plaquetas estavam dentro dos limites normais na última avaliação.[‡] Duas crianças apresentaram um total de quatro EAIEs cardíacos, sendo todos elevações leves a moderadas de creatina fosfoquinase, creatina fosfoquinase-MB ou troponina I, as quais foram assintomáticas e se resolveram com (n=1) ou sem (n=3) aumento temporário da dose de prednisolona. A troponina I cardíaca sérica não foi testada consistentemente em todas as crianças, mas estava elevada em quatro ocasiões para duas crianças (máximo 0,153 μ g/L no Dia 13). A redução e fração de ejeção do ventrículo esquerdo estavam normais no ecocardiograma, e nenhum trombo intracardíaco foi observado.[§] Três de 14 (21%) crianças demonstraram arreflexia (n=2) e hiporreflexia (n=1), e ambos os EAIEs se enquadraram nos critérios de ganglionopatia na raiz dorsal; no entanto, todos foram leves e considerados não relacionados ao tratamento. Dois se resolveram e um (arreflexia) estava em andamento ao final do estudo.

3 cópias de SMN2

Características basais³

Características dos pacientes	3 cópias de SMN2 (N=15)
Idade média (DP) na administração, dias*	28,7 (11,68)
Idade gestacional média (DP) no nascimento, semanas	38,8 (1,47)
Idade média (DP) no diagnóstico, dias [†]	9,9 (7,69)
Peso médio (DP) na visita basal, kg	4,1 (0,53)
Sexo, n (%)	
Masculino	6 (40)
Feminino	9 (60)
Modalidade do diagnóstico, n (%)	
Teste pré-natal	1 (7)
Triagem neonatal	13 (87)
Outra	1 (7)

Principais características basais³

Idade gestacional média no nascimento:

38,8
SEMANAS

Idade média na administração de ZOLGENSMA®:^{*}

28,7
DIAS

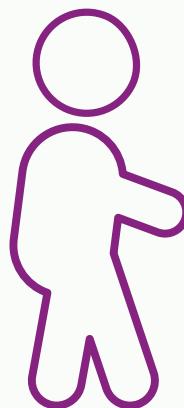
Peso médio na visita basal:

4,1
KG

87% (13/15) dos pacientes foram diagnosticados por triagem de neonatal³

100% (15/15) dos pacientes com 3 cópias de *SMN2* atingiram o desfecho primário de ficar em pé sem suporte por ≥ 3 segundos³

Desfecho primário³



100%

(15/15) dos pacientes **atingiram o marco de ficar em pé sem suporte por ≥ 3 segundos** com 24 meses de vida*

vs. 24% (19/81) dos pacientes com AME não tratados da coorte de PNCR ($p<0,0001$)

93% (14/15) dos pacientes **ficaram em pé sem suporte dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS** de ≤ 514 dias de vida

A eficácia de ZOLGENSMA® foi avaliada pela conquista do marco de ficar em pé sem suporte por ≥ 3 segundos, sendo que a maioria (14/15) ficou dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS*³

A maioria (14/15) dos pacientes andou
sem suporte após o tratamento
com ZOLGENSMA®³



Desfecho secundário³

Andar sem suporte por ≥ 5 passos
em qualquer visita até 24 meses de vida:



93%

(14/15) dos pacientes **andaram sem suporte por pelo menos 5 passos** com 24 meses de vida*

- **vs. 21%** (17/81) dos pacientes com AME não tratados da coorte de PNCR ($p<0,0001$)

79% (11/14) dos pacientes **andaram dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS** de ≤ 534 dias de vida

Notavelmente, uma criança adicional da coorte de três cópias foi vista andando durante a visita do estudo de 24 meses (realizada por chamada de vídeo) pelo avaliador clínico, mas o vídeo não foi gravado.

ZOLGENSMA® demonstrou eficácia com 100% de sobrevida* e independência respiratória[†] e nutricional em comparação aos pacientes não tratados³



SUPORTE NUTRICIONAL

100%

(15/15) dos pacientes permaneceram **livres de suporte nutricional de qualquer tipo** durante todo o estudo³



SUPORTE VENTILATÓRIO

100%

(15/15) dos pacientes **sobreviveram* aos 14 meses**, e permaneceram livres de **suporte ventilatório de qualquer tipo^{†3}**

- vs. 26% (6/23) de pacientes vivos e sem ventilação permanente com 14 meses na coorte de PNCR ($p<0,0001$)



MANUTENÇÃO DO PESO

67%

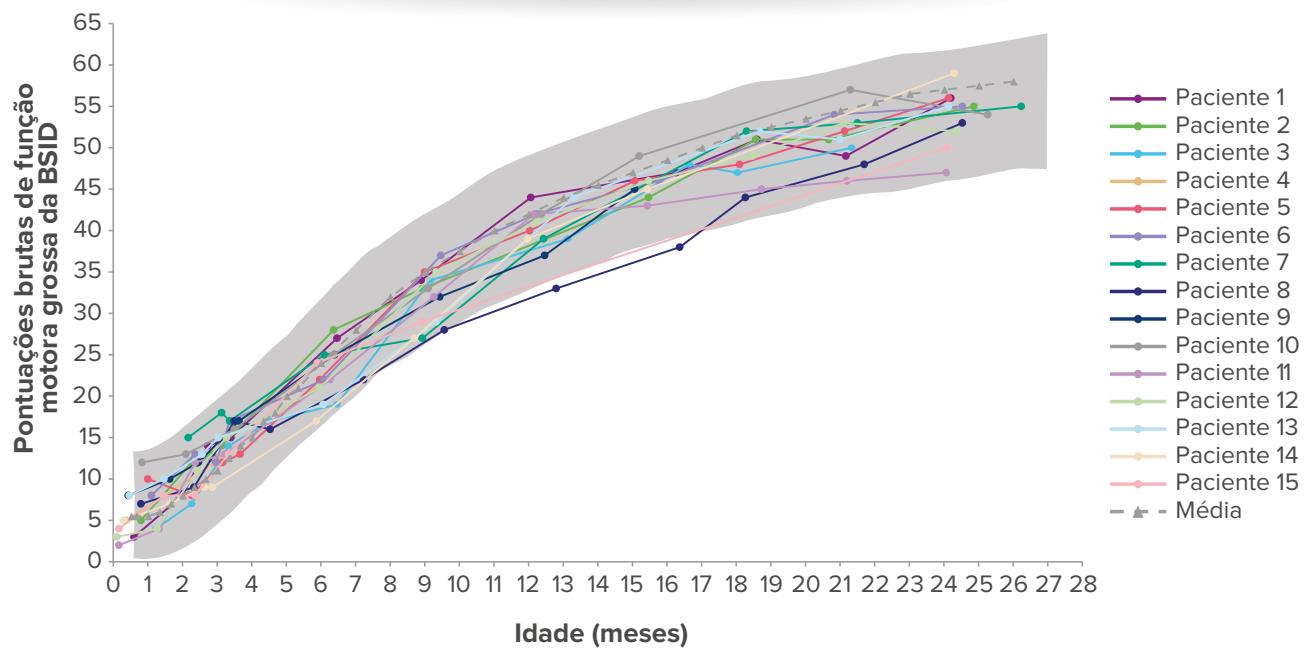
(10/15) dos pacientes **mantiveram o peso corporal** ($\geq 3^{\circ}$ percentil da OMS) ao longo de 24 meses³

Os pacientes apresentaram pontuações motoras grossas da BSID dentro da faixa normal das crianças não afetadas³



100% (15/15) dos participantes atingiram uma pontuação na escala ≥ 4 (dentro de 2 DP da média de referência) nos subtestes de função motora grossa durante pelo menos uma visita pós-basal³

Pontuações da função motora grossa da BSID:^{*†‡³}



Adaptado de Strauss KA, et al. SPRINT 2-copy manuscript. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01867-3> - Acesso em 04/12/2023

Pacientes tratados com ZOLGENSMA® demonstraram padrões de desenvolvimento motor indistinguíveis dos de crianças saudáveis³

AME, atrofia muscular espinhal; BSID, Escalas Bayley-III de Desenvolvimento para Bebês e Crianças; DP, desvio padrão.

*As faixas normais da função motora grossa e fina da BSID (± 2 DP) são apresentadas no destaque cinza.[†] Uma (7%) criança perdeu a avaliação basal, impedindo o cálculo de uma alteração em relação à visita basal.

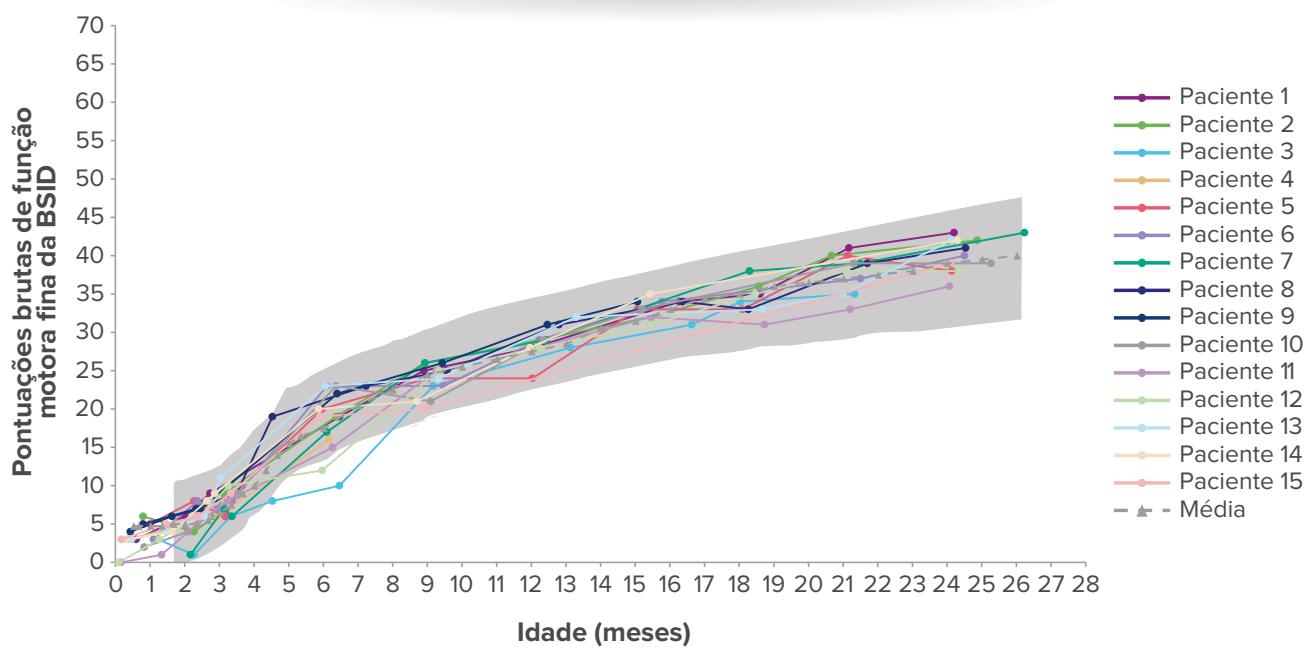
Os pacientes apresentaram pontuações motoras finas da BSID dentro da faixa normal das crianças não afetadas³



100%
(15/15)

100% (15/15) dos participantes atingiram uma pontuação na escala ≥ 4 (dentro de 2 DP da média de referência) nos subtestes de função motora fina durante pelo menos uma visita pós-basal³

Pontuações da função motora fina da BSID:^{*†‡}



Adaptado de Strauss KA, et al. SPR1NT 2-copy manuscript. 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01867-3> - Acesso em 04/12/2023

Os ganhos de função motora foram acompanhados por evidências eletrofisiológicas de melhora na integridade de nervos motores⁴

ZOLGENSMA® foi tolerado em pacientes com AME pré-sintomáticos com 3 cópias de *SMN2*³

Todos os pacientes (N=15)			
	Evento (n)	Pacientes (n)	% de pacientes com eventos
Pacientes com pelo menos 1 EA	166	15	100
EAs relacionados ao tratamento do estudo	-	8	53
EAGs	-	3	20
EAGs relacionados ao tratamento do estudo	0	0	0
Óbitos	0	0	0



53% (8/15) dos pacientes apresentaram pelo menos um EA relacionado ao tratamento³



Nenhum EAG foi considerado relacionado ao tratamento pelos investigadores³

Nenhum novo sinal de segurança foi identificado³

ZOLGENSMA® apresenta um perfil risco-benefício manejável em pacientes com AME pré-sintomáticos com 3 cópias de *SMN2*³



Hepatotoxicidade ocorreu em 27% (4/15) dos pacientes³
As elevações em enzimas hepáticas foram transitórias
e assintomáticas*³



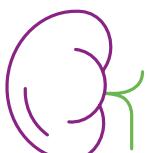
Trombocitopenia ocorreu em 13% (2/15) dos pacientes³
Eventos leves ou moderados (sem redução das contagens
de plaquetas) se resolveram sem sequelas³



Eventos cardíacos ocorreram em 20% (3/15) dos pacientes³
• Todos os eventos foram leves ou moderados e considerados
possivelmente ou provavelmente relacionados ao tratamento³



Anormalidades sensoriais ocorreram em apenas 1 paciente³
• Um evento leve foi relatado e considerado não relacionado
ao tratamento^{†3}



Nenhum evento de MAT foi relatado durante o estudo³

AME, atrofia muscular espinhal; EAIE, evento adverso de interesse especial; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor; MAT, microangiopatia trombótica.

*Todos os eventos foram leves ou moderados, exceto por um único evento de Grau 3 de elevação da alanina aminotransferase (cinco ou mais vezes o limite superior da normalidade). O Investigador considerou todos os eventos relacionados ao tratamento. Todos os eventos de hepatotoxicidade foram resolvidos, incluindo o evento de Grau 3, que se resolveu com aumento da dose de prednisolona. Não foi relatado nenhum evento clinicamente observado de icterícia ou encefalopatia hepática.[†] Uma de 15 (7%) crianças apresentou dois EAIEs (arreflexia), os quais podem estar relacionados a ganglionopatia da raiz dorsal. Um evento se resolveu e o outro estava em andamento na última visita do estudo.

Eficácia²



100% dos pacientes atingiram o desfecho primário do estudo de sentar sem suporte por ≥ 30 seg aos 18 m



A maioria dos pacientes, que atingiram marcos motores, ficou dentro da janela de desenvolvimento normal da OMS



100% (14/14) dos pacientes estavam vivos ao final do estudo* após o tratamento com ZOLGENSMA®



100% (14/14) dos pacientes permaneceram livres de suporte ventilatório[†] e nutricional de qualquer tipo durante o estudo



100% (14/14) das crianças apresentaram pontuações da CHOP INTEND ≥ 58, uma pontuação não observada na história natural da AME

Segurança²



ZOLGENSMA® foi tolerado em pacientes com AME pré-sintomáticos com 2 cópias de SMN2

Nenhum novo sinal de segurança foi identificado em pacientes pré-sintomáticos com 2 cópias de SMN2 após o tratamento com ZOLGENSMA®

O SPRINT demonstrou que o tratamento de pacientes pré-sintomáticos com ZOLGENSMA® altera o curso natural da doença e resulta em melhores resultados em comparação com pacientes não tratados^{2,3}

AME, atrofia muscular espinhal; CHOP INTEND, Teste de Distúrbios Neuromusculares para Crianças do Hospital Infantil da Filadélfia; OMS, Organização Mundial da Saúde; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor.

*Definido como ausência de morte ou exigência de ventilação permanente (traqueostomia ou ≥ 16 horas ao dia de assistência respiratória por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença aguda reversível, exceto por ventilação perioperatória).[†] Incluindo cough-assist, pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis ou suporte ventilatório invasivo.

Eficácia³



Todos os pacientes atingiram o desfecho primário de ficar em pé sem suporte por ≥ 3 segundos com 24 meses de vida



100% (15/15) dos pacientes estavam vivos ao final do estudo[†] após o tratamento com ZOLGENSMA®



100% (15/15) dos pacientes permaneceram livres de suporte ventilatório[‡] e nutricional de qualquer tipo durante o estudo



A maioria dos pacientes apresentou pontuações de função motora grossa e fina da BSID dentro da faixa normal de crianças não afetadas

Segurança³



ZOLGENSMA® foi tolerado em pacientes com AME pré-sintomáticos com 3 cópias de SMN2

Nenhum novo sinal de segurança foi identificado em pacientes pré-sintomáticos com 3 cópias de SMN2 após o tratamento com ZOLGENSMA®

Os resultados do SPR1NT demonstram a urgência da identificação e intervenção terapêutica precoces^{2,3}

AME, atrofia muscular espinhal; BSID, Escalas Bayley-III de Desenvolvimento para Bebês e Crianças; SMN, proteína de sobrevivência do neurônio motor.

*Item 40 do subteste de função motora grossa da BSID: fica em pé sozinha. A criança fica em pé sozinha por pelo menos 3 segundos depois que você solta as mãos dela.[†] Definido como ausência de morte ou exigência de ventilação permanente (traqueostomia ou ≥ 16 horas ao dia de assistência respiratória por ≥ 14 dias consecutivos na ausência de doença aguda reversível, exceto por ventilação perioperatória).[‡] Incluindo cough-assist, pressão positiva nas vias aéreas a dois níveis ou suporte ventilatório invasivo.



ZOLGENSMA®
onasemnogeno
abeparvoveque

VIA INTRAVENOSA

Para ler a bula de ZOLGENSMA® na íntegra,

clique aqui

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Quando viável, ajustar o cronograma de vacinação do paciente para acomodar a administração concomitante de corticosteroides antes e após a infusão de Zolgensma®. Consulte o item “Dose e administração”. Vacinas vivas, como SRC ou tríplice viral (Sarampo, Rubéola e Caxumba) e varicela, são contraindicadas para pacientes recebendo doses e esteroides substancialmente imunossupressoras (ou seja, ≥ 2 semanas de doses diárias de 20 mg/kg de peso corporal de prednisona ou equivalente). A Profilaxia de VSR (vírus sincicial respiratório) sazonal é recomendada.

NÃO HÁ CONTRAINDIÇÕES.

Referências:

1. Mendell JR, et al. JAMA Neurology. 2021. Publicado online em 17 de maio de 2021. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1272.
2. Strauss KA, et al. Nat Med. 2022. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01866-4.
3. Strauss KA, et al. Nat Med. 2022. https://doi.org/10.1038/s41591-022-01867-3.
4. Bula Profissional Zolgensma® (onasemnogeno abeparvoveque) disponível em: <https://portal.novartis.com.br/medicamentos/zolgensma/>.
5. Glascock J, et al. J Neuromuscul Dis. 2018;5(2):145–58.
6. Schorling DC, et al. J Neuromuscular Dis. 2020;7:1–13.
7. Govoni A, et al. Mol Neurobiol. 2018;55(8):6307–18.
8. Wirth B, et al. Annu Rev Genom Hum Genet. 2020;21:231–61.
9. Kolb SJ and Kissel JT. Neurol Clin. 2015;33(4):831–46.
10. Anderton RS and Mastaglia FL. Expert Rev Neurother. 2015;15(8):895–908.
11. Kolb SJ, et al. Ann Neurol. 2017;82(6):883–91.
12. Stifani N. Front Cell Neurosci. 2014;8(293):1–22.
13. Chen TH. Int J Mol Sci. 2020;21:3297.
14. Butchbach MER. Int J Mol Sci. 2021;22:7896.
15. Wirth B, et al. Curr Opin Genet Dev. 2013;23(3):330–38.
16. Calucho M, et al. Neuromuscul Disord. 2018;28(3):208–15.
17. Keinath MC, et al. Appl Clin Genet. 2021;14:11–25.

Produzido pela Novartis Terapia Gênica



Novartis Biociências S.A.
Setor Farma - Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo, SP - CEP 04636-000
www.novartis.com.br
www.portal.novartis.com.br

SIC - Serviço de Informação ao Cliente
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com