

Gerência de Sangue, Tecidos, Células e Órgãos - GSTCO

CARTA DE APROVAÇÃO DE PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

1. Sumário das características do produto

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

Grupo Farmacoterapêutico: Outros oftalmológicos. Código ATC: S01XA27

1.1. Nome, composição e apresentações comerciais registradas

- Produto: **voretigeno neparvoveque – LUXTURNA®**
- ® = Marca registrada em nome de Spark Therapeutics, Inc.
- Forma farmacêutica: solução concentrada, de uso único, para injeção subretiniana.
- Apresentação: Frasco de dose única de 2 mL com volume extraível de 0,5 mL.
- Excipientes: solução concentrada de cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico (tamponante), fosfato de sódio dibásico (tamponante), poloxaleno (surfactante/estabilizante), água para injetáveis (solvente).
- Diluente: cloreto de sódio, fosfato de sódio monobásico, fosfato de sódio dibásico, poloxaleno, água para injetáveis.
- O produto não contém conservantes. Após descongelamento, tanto o concentrado como o diluente são líquidos límpidos, incolores com um pH de 7,3.

1.2. Informações gerais do produto

→ Voretigeno neparvoveque é um vetor de transferência gênica que utiliza um capsídeo de vetor viral adenoassociado sorotipo 2 (AAV2) como veículo de transporte do cDNA da proteína do epitélio pigmentado retiniano humano (hRPE65) para a retina. Fornece cópia normal do gene que codifica a proteína do epitélio pigmentado retiniano para as células da retina de pessoas com níveis reduzidos ou ausentes da proteína biologicamente ativa, com o objetivo de restaurar o ciclo visual.

a) Indicações terapêuticas

→ O Luxturna® é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido à distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis. Indicado para paciente pediátrico acima de 4 anos.

→ O produto é de uso adulto e pediátrico, venda sob prescrição médica e destinação hospitalar.

b) Modo de administração e posologia

→ O concentrado da injeção subretiniana é fornecida em uma concentração de 5×10^{12} genomas de vetores (gv) por mL, requer uma diluição de 1:10 antes da administração. O diluente é fornecido em volumes extraíveis de 1,7 mL em dois frascos de uso único de 2 mL. Após a diluição, cada dose contém $1,5 \times 10^{11}$ gv em um volume de 0,3 mL, correspondendo à dose final a ser administrada em cada um dos olhos.

c) Modo de administração

→ Apenas via subretiniana. Este produto não pode ser administrado por injeção intravítrea. Não deve ser administrado na área contígua da fóvea para manter a integridade foveal.

→ A administração deve ser efetuada em ambiente cirúrgico, sob condições assépticas controladas. A pupila do olho a ser injetado deve ser dilatada e deve ser administrado um antibiótico tópico de largo espectro antes da cirurgia, de acordo com a prática clínica padrão.

→ O procedimento dever ser orientado conforme descrito na bula do profissional.

d) Preparo de Luxturna®

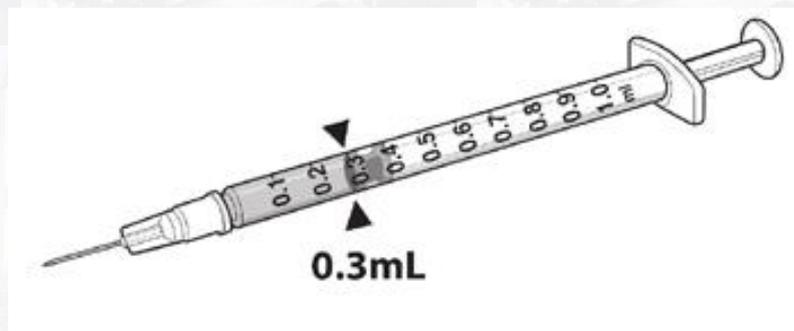
→ Deve ser preparado dentro de 4 horas antes da administração, utilizando técnica estéril sob condições assépticas em uma cabine de segurança biológica de fluxo laminar de classe II (CSB). Para mais informações consultar bula do profissional.

→ Abaixo está a lista de itens necessários para a diluição do concentrado e preparação da seringa de administração:

- Um frasco de dose única de Luxturna®
- Dois frascos de diluente
- Uma seringa estéril de 3 mL
- Uma agulha estéril de 20G de 1 polegada
- Três seringas estéreis de 1 mL
- Três agulhas estéreis de 27G de ½ polegada
- Duas tampas de seringas estéreis
- Um frasco de vidro vazio estéril de 10 mL
- Um campo cirúrgico estéril
- Um saco de plástico estéril
- Dois rótulos estéreis para seringas de administração
- Um rótulo simples estéril
- Um marcador de pele estéril

d.1) Diluição de Luxturna®

1. Descongele um frasco de dose única de Luxturna® e dois frascos de diluente à temperatura entre 15 a 25°C.
2. Misture o conteúdo dos frascos de diluente descongelado, invertendo-os suavemente cerca de 5 vezes.
3. Inspeção os frascos de diluente. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o(s) frasco(s); frasco(s) novo(s) de diluente deve(m) ser usado.
4. Obtenha uma seringa estéril de 3 mL, uma agulha estéril de 20G de 1 polegada e um frasco de vidro vazio estéril de 10 mL.
5. Usando a seringa de 3 mL com agulha de 20G de 1 polegada, transfira 2,7 mL de diluente para o frasco de vidro de 10 mL. Descarte a agulha e a seringa em um recipiente apropriado.
6. Misture o conteúdo do frasco descongelado de dose única de Luxturna®, invertendo-o suavemente cerca de 5 vezes.
7. Inspeção o frasco de dose única de Luxturna®. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o frasco; deve ser utilizado um frasco novo de dose única de Luxturna®.
8. Obtenha uma seringa estéril de 1 mL e uma agulha estéril de 27G de ½ polegada. Retire 0,3 mL.

Figura 1. Seringa com 0,3 mL de Luxturna®

9. Transfira 0,3 mL de Luxturna® para o frasco de vidro de 10 mL contendo 2,7 mL de diluente do passo 5. Inverta suavemente o frasco de vidro aproximadamente 5 vezes para misturar o conteúdo.
10. Usando o rótulo simples estéril e o marcador de pele estéril, rotule o frasco de vidro de 10 mL contendo o Luxturna® diluído da seguinte forma: “Luxturna diluído”.
11. Remova todos os itens da CSB, exceto o frasco de vidro com o rótulo “Luxturna diluído” e o marcador de pele estéril.

12. Higienize a CSB novamente antes dos próximos passos e coloque o frasco de vidro e o marcador estéril no lado esquerdo na CSB.

d.2) Preparação de Luxturna® para injeção:

→ Para manter as seringas estéreis, são necessários dois operadores para transferir o conteúdo do frasco de vidro de 10 mL com o rótulo “Luxturna diluído” para cada uma das duas seringas estéreis de 1 mL.

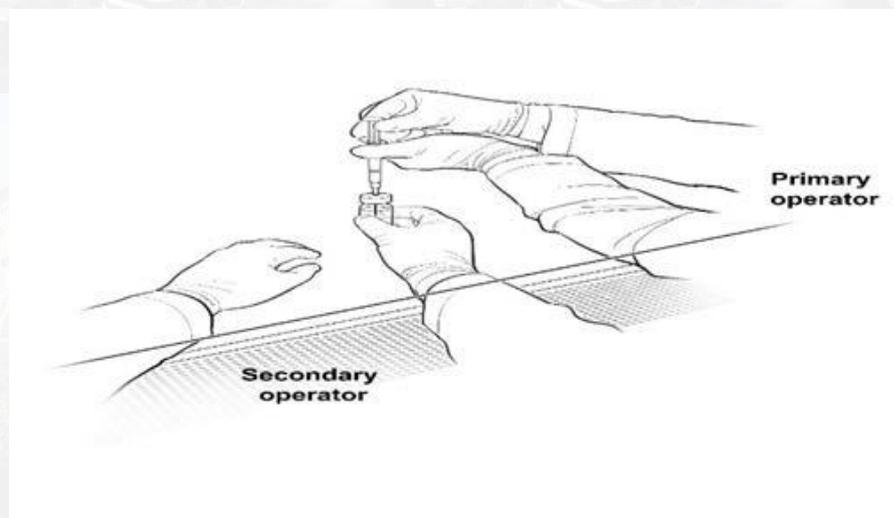
13. Coloque um pano de utilidade no campo cirúrgico estéril, um saco plástico estéril e dois rótulos estéreis no CSB.

14. Coloque um pano estéril perto do operador principal no lado direito da superfície higienizada da CSB, longe de Luxturna® diluído.

15. O operador secundário desembala duas seringas de 1 mL, duas agulhas de 27G de ½ polegada e duas tampas de seringa na CSB, assegurando que o operador principal primário toque apenas em superfícies estéreis enquanto transfere os itens para o campo estéril.

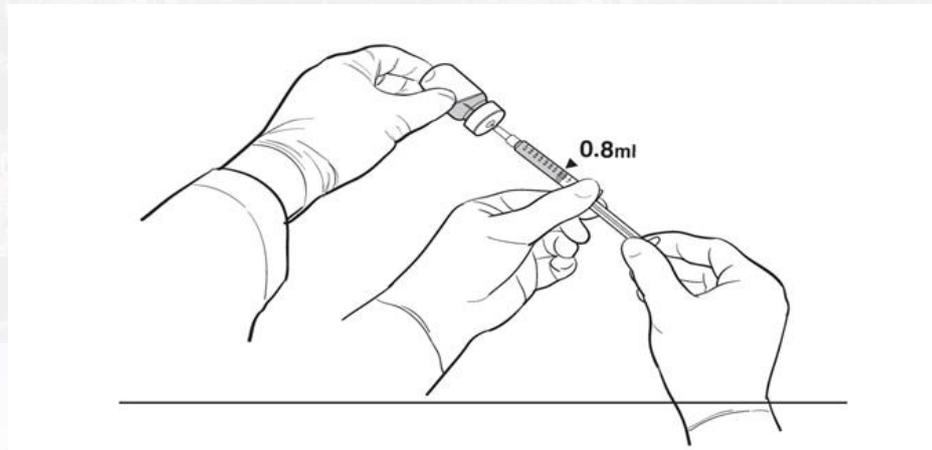
16. O operador secundário coloca um novo par de luvas estéreis e se posiciona à esquerda do operador principal. O operador secundário então segura o frasco de vidro de 10 mL contendo o Luxturna® diluído (Figura 2).

Figura 2. Primeira posição dos operadores durante a preparação das seringas de Luxturna®



17. O operador principal retira 0,8 mL de Luxturna® diluído em uma seringa estéril de 1 mL usando uma agulha estéril de 27G de ½ polegada enquanto o operador secundário segura o frasco de vidro de 10 mL. Após a inserção da agulha, o operador secundário inverte o frasco de vidro de 10 mL, permitindo que o operador principal retire 0,8 mL sem tocar o frasco de vidro de 10 mL (Figura 3).

Figura 3. Segunda posição dos operadores durante a preparação das seringas de Luxturna®



18. O operador principal remove a agulha e afixa uma tampa estéril à seringa estéril, descarta a agulha em um recipiente apropriado e coloca um rótulo estéril à seringa de administração.
19. O operador principal repete os passos 17 e 18 para preparar um total de duas seringas de administração. Rotular a primeira seringa “**Luxturna diluído**” e rotular a segunda seringa “**Luxturna diluído de reserva**” usando o marcador de pele estéril. A segunda seringa servirá de reserva para o cirurgião realizar o procedimento de administração subretiniana. Elimine a seringa de reserva após a cirurgia, se não for usada.
20. Inspeção as duas seringas. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use a seringa.
21. Coloque as seringas no saco plástico estéril após inspeção visual e sele o saco.
22. Coloque o saco de plástico estéril com seringas contendo Luxturna® diluído em um recipiente secundário apropriado para entrega ao centro cirúrgico à temperatura entre 15 e 25°C.

e) Administração:

→ Luxturna® deve ser administrado por um cirurgião experiente na realização de cirurgia intraocular em centro cirúrgico sob condições assépticas controladas. Além da seringa que contém o Luxturna® diluído, são necessários os seguintes itens para administração (Figura 4):

- Cânula de injeção subretiniana com microponta de poliamida com diâmetro interno de calibre 41.
- Tubo de extensão feito de policloreto de vinil com comprimento não superior a 6” (15,2 cm) e com um diâmetro interno não superior a 1,4 mm.

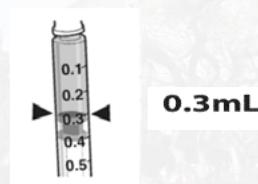
Figura 4. Montagem do aparelho de injeção



Siga os passos abaixo para injeção subretiniana:

1. Depois de confirmar a viabilidade de Luxturna®, dilate o olho e aplique a anestesia adequada ao paciente.
2. Administrar um microbicida tópico de amplo espectro para a conjuntiva, córnea e pálpebras antes da cirurgia.
3. Inspeccione o Luxturna® antes da administração. Se partículas, nebulosidade ou descoloração estiverem visíveis, não use o produto.
4. Conecte a seringa que contém o Luxturna® diluído ao tubo de extensão e à cânula de injeção subretiniana. Para evitar o excesso de volume de preparação, o tubo de extensão não deve exceder 15,2 cm de comprimento e 1,4 mm de diâmetro interno. Injete o produto lentamente através do tubo de extensão e da cânula de injeção subretiniana para eliminar quaisquer bolhas de ar.
5. Confirme o volume do produto disponível na seringa para injeção, alinhando a ponta do êmbolo com a linha que marca 0,3 mL (Figura 5).

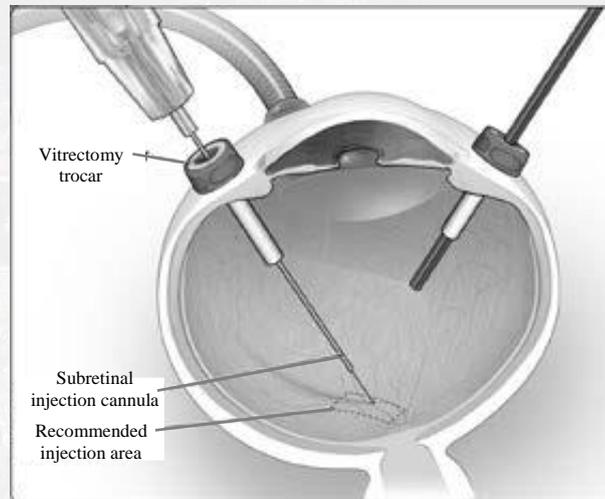
Figura 5. Volume de Luxturna® para injeção



6. Depois de completar uma vitrectomia, identifique o local de administração pretendido. A cânula de injeção subretiniana pode ser introduzida via pars plana (Figura 6).
7. Sob visualização direta, coloque a ponta da cânula de injeção subretiniana em contato com a superfície da retina. O local de injeção recomendado está localizado ao longo da arcada vascular superior, a pelo menos 2 mm distal do centro da fóvea (Figura 6.1), evitando contato direto com a vasculatura retiniana ou com áreas de características patológicas, como atrofia densa ou migração de pigmento intrarretiniano. Injetar uma pequena quantidade do produto lentamente até que uma bolha subretiniana inicial seja observada.

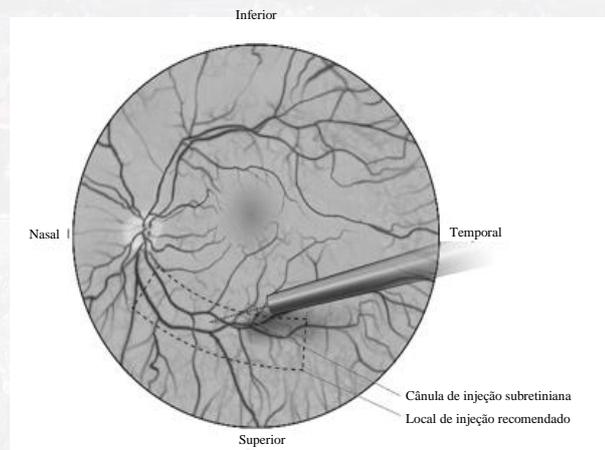
Em seguida, injetar o volume restante lentamente até que o total de 0,3 mL seja administrado.

Figura 6. Cânula de injeção subretiniana introduzida via pars plana



A figura 6. Ilustra o trocartero de vitrectomia, a cânula de injeção subretiniana e a o local de injeção recomendado

Figura 6.1 Ponta da cânula de injeção subretiniana colocada, com o local de injeção recomendado (ponto de vista do cirurgião).



8. Depois de concluir a injeção, remova a cânula de injeção subretiniana do olho.
9. Após a injeção, descarte todo o produto não utilizado. Elimine a seringa de reserva de acordo com as diretrizes locais de segurança biológica aplicáveis à manipulação e eliminação do produto.
10. Realize uma troca fluido-ar, evitando cuidadosamente a drenagem de fluidos perto da retinotomia criada para a injeção subretiniana.
11. Inicie o posicionamento supino da cabeça imediatamente no período pós-operatório.
12. Após a alta, aconselhar os pacientes a descansar em decúbito dorsal o máximo possível por 24 horas.

Atenção: Precauções de manipulação ou administração do produto

A presença de Organismos Geneticamente Modificados (OGM) como parte ativa do Luxturna®, requer o uso de equipamentos de proteção individual (jaleco, óculos de segurança e luvas) pelos profissionais de saúde que manipularão e administrarão o produto, devendo ser sempre usadas técnicas assépticas.

f) Posologia

→ O tratamento deve ser iniciado e administrado por um cirurgião da retina experiente na realização de cirurgia macular.

→ Os pacientes receberão uma dose única de $1,5 \times 10^{11}$ gv de Luxturna® em cada olho. Cada dose será administrada no espaço subretiniano em um volume total de 0,3 mL. O procedimento de administração individual para cada olho é realizado em dias separados dentro de um curto intervalo, mas não menos que 6 dias de intervalo.

g) Regime imunomodulador

→ Antes do início do regime imunomodulador e antes da administração de Luxturna®, o paciente deve ser avaliado quanto a sintomas de doença infecciosa ativa de qualquer natureza, e, no caso de apresentar infecção, o início do tratamento deve ser adiado até após a recuperação do paciente.

→ Três dias antes da administração de Luxturna® no primeiro olho, recomenda-se que seja iniciado um regime imunomodulador seguindo o esquema descrito na bula do profissional (Tabela 1). O início do regime imunomodulador para o segundo olho deve seguir o mesmo esquema e ser subsequente ao término do esquema imunomodulador do primeiro olho.

Tabela 1: Regime Imunomodulador para aplicação do Luxturna®.

Pré-operatório	3 dias antes da administração	Prednisona (ou equivalente) 1mg/kg/dia (máximo 40mg/dia)
Pós-operatório	4 dias (incluindo o dia da administração)	Prednisona (ou equivalente) 1mg/kg/dia (máximo 40mg/dia)
	Seguido por 5 dias	Prednisona (ou equivalente) 0,5mg/kg/dia (máximo 20mg/dia)
	Seguido por 5 dias de doses em dias alternados	Prednisona (ou equivalente) 0,5mg/kg/dia (máximo 20mg/dia)

h) Populações especiais

→ A segurança e eficácia de Luxturna® não foram estabelecidas em pacientes com insuficiência hepática ou renal. Não é necessário ajuste de dose nestes pacientes.

→ A segurança e a eficácia de Luxturna® em crianças de até 4 anos de idade não foram estabelecidas. Não há nenhum dado disponível.

→ Nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes pediátricos.

→ A segurança e eficácia de Luxturna® em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos não foram estabelecidas. No entanto, nenhum ajuste da dose é necessário para pacientes idosos.

1.3. Local de fabricação do produto

→ Os Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para todos os fabricantes envolvidos foram emitidos pela Anvisa mediante análise dos documentos de inspeção e certificação emitidos pelas Agências Reguladoras do Estados Unidos (FDA) e da Europa (EMA) para as atividades descritas, válido no momento da concessão do registro.

→ RESOLUÇÃO-RE Nº 2.816, DE 4 DE AGOSTO DE 2020 – D.O.U 06/08/2020.

2. Dados de tecnologia farmacêutica

2.1. Caracterização e controle de qualidade do componente

→ Não há monografia farmacopeica para Voretigeno neparvoveque. Assim, o controle de qualidade do componente ativo, realizado pelo seu fabricante e pelo fabricante do produto acabado, atende a metodologias de desenvolvimento interno.

→ Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do componente ativo e do produto acabado.

→ As validações das metodologias utilizadas foram realizadas pela fabricante e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

2.2. Processo de fabricação do produto e controles em processo

→ A empresa apresentou dados de produção e controle de qualidade dos lotes que demonstraram adequadamente a consistência do processo de fabricação.

2.3. Controle de qualidade do produto acabado

→ O controle de qualidade de Luxturna® foi realizado tendo como referência metodologias de desenvolvimento interno.

→ Os testes, especificações e métodos do controle de qualidade foram considerados adequados para garantir a qualidade do medicamento.

→ As validações das metodologias analíticas aplicadas ao medicamento foram realizadas pela empresa fabricante do produto e consideradas satisfatórias, em linha com as normas vigentes.

2.4 Estabilidade e compatibilidade do produto

→ O produto é fornecido em um volume de 0,5 mL em um frasco de Daikyo Crystal Zenith® de 2 mL e requer uma diluição de 1:10 com Diluente antes da administração.

→ Os resultados do estudo de estabilidade primária a - 80 °C até no máximo 18 meses suportam a estabilidade do componente ativo. Os dados de estabilidade do

componente ativo de suporte e do produto acabado foram combinados para avaliar a estabilidade e estimar a validade.

→ Com base nos dados disponíveis, é proposto um prazo de validade de 24 meses na condição de armazenamento recomendada $\leq -65\text{ }^{\circ}\text{C}$.

3. Dados de segurança e eficácia

3.1. Resumo dos ensaios clínicos:

→ Os dados de segurança são referentes a três ensaios clínicos que consistem em 41 participantes (81 olhos) com perda de visão devido a distrofia hereditária da retina causada por mutação bialélica do RPE65 confirmada.

→ O Estudo 101 (n=12) foi um estudo de Fase 1 de segurança e escalonamento de dose, no qual 12 participantes receberam injeções subretinianas unilaterais de voretigene neparvoveque. Onze dos doze participantes do estudo passaram a receber voretigene neparvoveque no segundo olho (Estudo 102).

→ O Estudo 301 (n=29) foi um estudo controlado, aberto, randomizado, para eficácia e segurança.

→ No total, 40 dos 41 participantes receberam injeções subretinianas sequenciais de voretigene neparvoveque em cada olho. Um participante recebeu voretigene neparvoveque em só um olho. Setenta e dois (72) dos 81 olhos foram expostos à dose recomendada de Luxturna® ($1,5 \times 10^{11}\text{gv}$). No Estudo 101, 9 olhos foram expostos a doses mais baixas de voretigene neparvoveque. A idade média dos 41 participantes foi de 17 anos variando de 4 a 44 anos. Dos 41 participantes, 25 (61%) eram pediátricos com menos de 18 anos e 23 (56%) eram do sexo feminino.

3.2. Resumo dos Resultados de Eficácia: DSD

→ A eficácia de Luxturna® foi estabelecida com base na mudança de pontuação do teste de mobilidade de luminância múltipla (MLMT) desde o início até o ano 1. O MLMT foi projetado para medir mudanças na visão funcional, especificamente a capacidade de um participante de percorrer realizar um percurso com precisão e em um ritmo razoável em diferentes níveis de iluminação ambiental.

→ O MLMT foi avaliado usando os dois olhos (visão binocular) e cada olho separadamente em um ou mais dos sete níveis de iluminação, variando de 400 lux (correspondente a um escritório muito iluminado) a 1 lux (correspondendo a uma noite de verão sem lua). Cada nível de luz foi atribuído um código de pontuação que varia de 0 a 6. Uma maior pontuação indicava que o participante conseguiu passar o MLMT em um nível de luz mais baixo.

→ O MLMT de cada participante foi filmado e avaliado por avaliadores independentes usando uma combinação definida de pontuações de velocidade e exatidão. A pontuação do MLMT foi determinada pelo menor nível de luz em que o

participante foi capaz de passar pelo MLMT. A mudança da pontuação do MLMT foi definida como a diferença entre a pontuação do início e a pontuação do ano 1.

→ Uma mudança positiva na pontuação do MLMT, do início até a visita do ano 1, indicou que o participante era capaz de concluir o MLMT em um nível de luz mais baixo. Três desfechos secundários também foram testados: teste de limiar de sensibilidade à luz de campo total (FST) usando luz branca; a mudança na pontuação do MLMT para o primeiro olho atribuído; e teste de acuidade visual (AV).

→ A Tabela 2 abaixo resume a variação média da classificação do MLMT desde o início até o ano 1 no grupo de tratamento de Luxturna® em comparação com o grupo de controle.

Tabela 2. Mudanças na pontuação do MLMT: Ano 1, comparado ao início (população ITT: n=21 intervenção, n=10 Controle)

Mudança na pontuação do MLMT	Diferença (IC 95%) Controle de Intervenção	Valor de p
Usando visão binocular	1.6 (0.72, 2.41)	0.001
Usando somente o primeiro olho atribuído	1,7 (0.89, 2,52)	0.001
Usando somente o segundo olho atribuído	2.0 (1.14, 2,85)	<0.001

→ A pontuação de mudança do MLMT monocular melhorou significativamente no grupo de tratamento e foi semelhante aos resultados do MLMT binocular (Tabela 2.1).

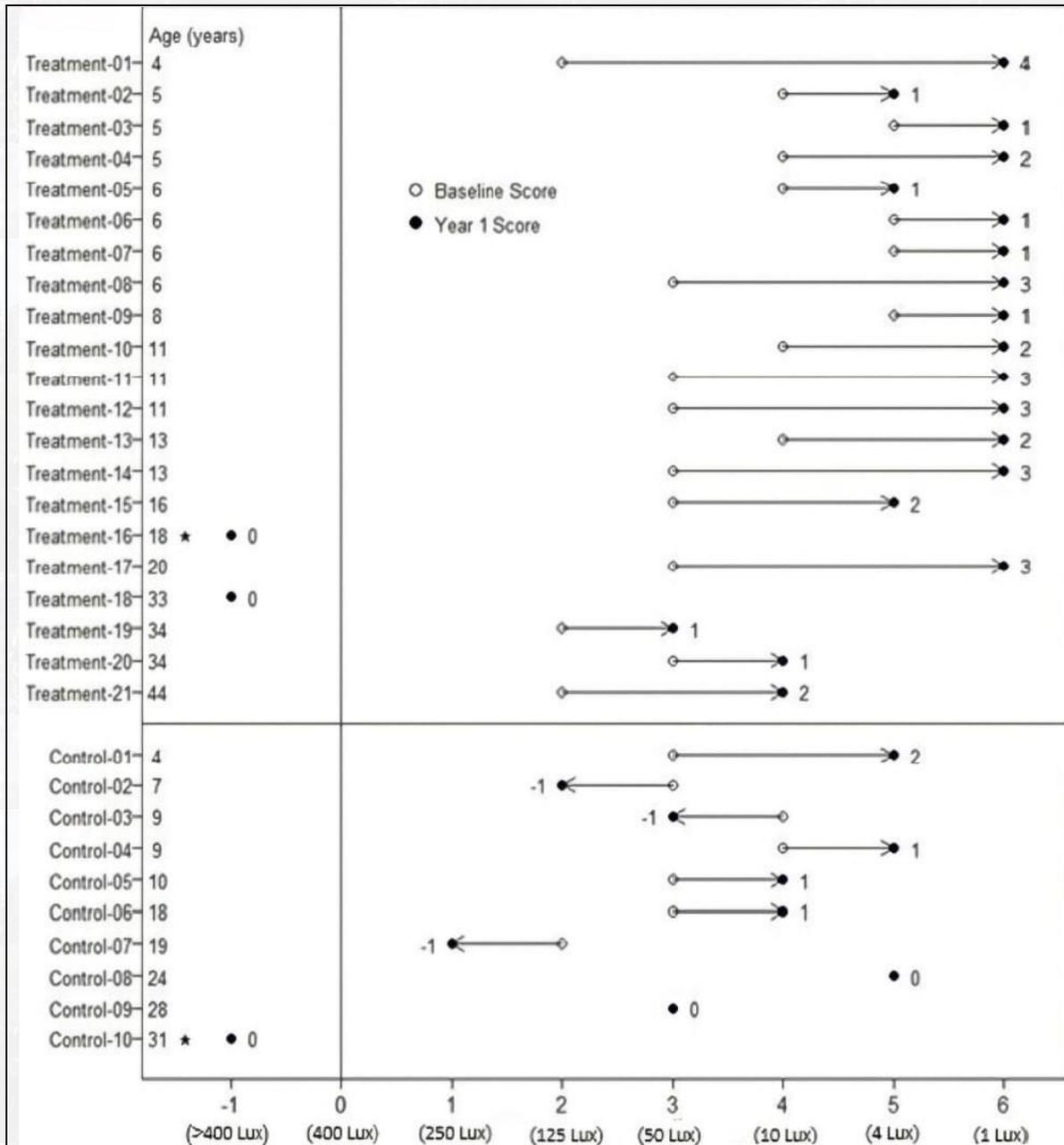
→ A segunda tabela mostra o número e a porcentagem de pacientes com diferentes magnitudes de mudança na pontuação do MLMT usando os dois olhos no ano 1. Onze dos 21 (52%) participantes do grupo de tratamento de Luxturna® tiveram uma mudança na pontuação do MLMT de dois ou mais, enquanto um dos dez (10%) participantes do grupo de controle teve uma mudança na pontuação do MLMT de dois.

Tabela 2.1. Magnitude da mudança da pontuação do MLMT usando os dois olhos no Ano 1.

Mudança de pontuação	Luxturna® (n=21)	Controle (n=10)
-1	0	3 (30%)
0	2 (10%)	3 (30%)
1	8 (38%)	3 (30%)
2	5 (24%)	1 (10%)
3	5 (24%)	0
4	1 (4%)	0

→ A Figura 7 abaixo, retirada da bula profissional, mostra o desempenho de MLMT de pacientes individuais usando os dois olhos no início e no Ano 1.

Figura 7. Pontuação do MLMT usando os dois olhos no início e no ano 1 para participantes individuais

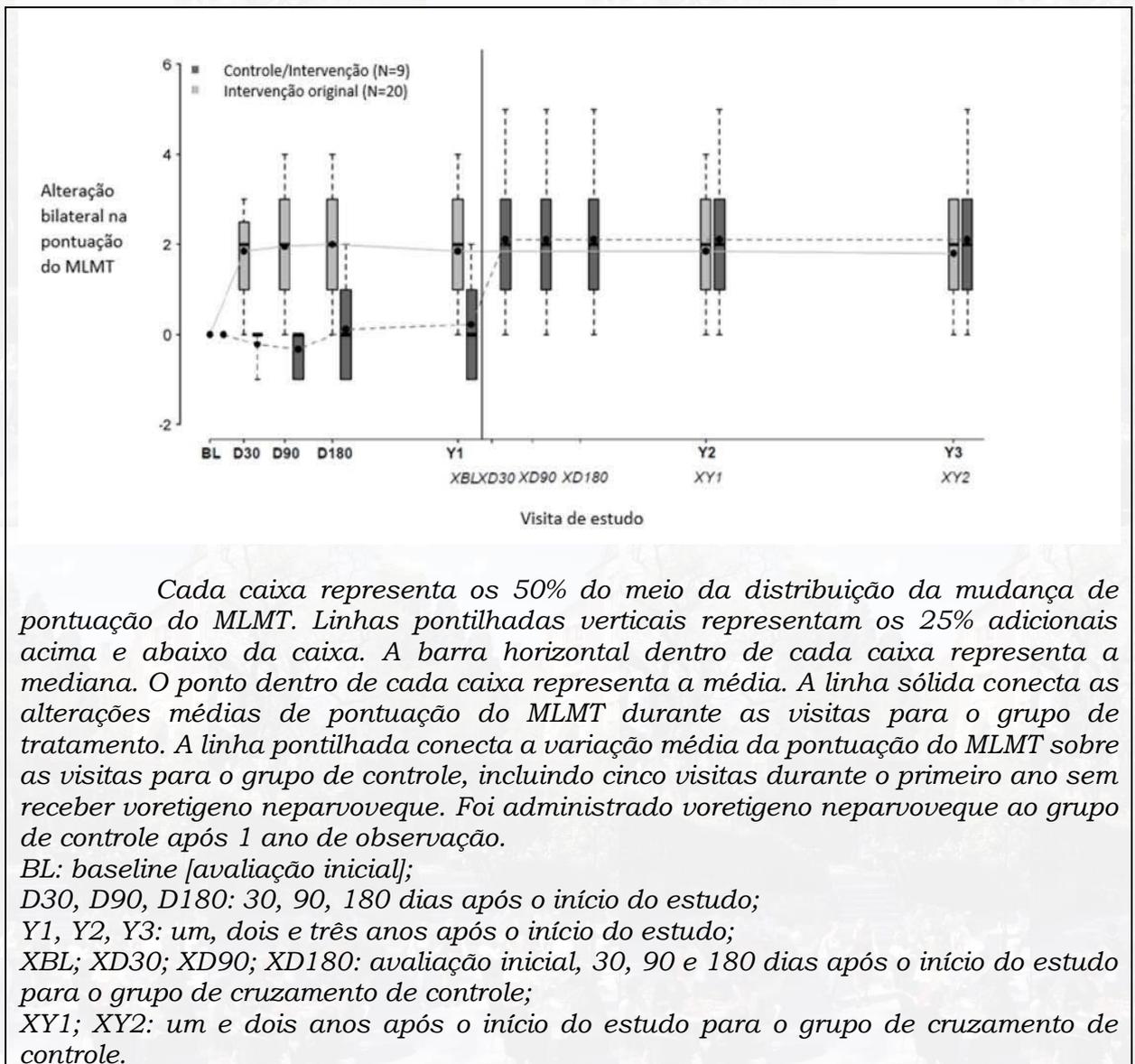


relaciona os participantes, considerando as diferentes idades, com os níveis de iluminação (>400 a 1 Lux).

*participantes que foram retirados ou descontinuados. Os círculos abertos são as pontuações do início. Os círculos fechados são as pontuações do ano. Os números ao lado do círculo sólido representam a mudança de pontuação no ano. As linhas horizontais com setas representam a magnitude da mudança de pontuação e sua direção. Setas apontando para a direita representam melhora. A seção superior mostra os resultados dos 21 participantes do grupo de tratamento. Os participantes de cada grupo são cronologicamente organizados por idade, com o participante mais jovem no topo e o participante mais velho na parte inferior.

→ A Figura 8 seguinte mostra o efeito do produto ao longo do período de três (3) anos no grupo de tratamento com voretigene neparvoveque, bem como o efeito no grupo de controle após o cruzamento para receber injeção subretiniana de voretigene neparvoveque. Diferenças significativas no desempenho do MLMT binocular foram observadas no grupo de tratamento com voretigene neparvoveque no dia 30 e foram mantidas durante as visitas restantes de acompanhamento ao longo do período de três anos, comparado a nenhuma mudança no grupo de controle. No entanto, após o cruzamento para receber injeção subretiniana de voretigene neparvoveque, os participantes do grupo de controle apresentaram uma resposta semelhante ao voretigene neparvoveque comparado com os participantes do grupo de tratamento voretigene neparvoveque.

Figura 8. Mudança na pontuação do MLMT usando visão binocular versus tempo antes/depois da exposição ao voretigene neparvoveque.



→ O teste de FST é uma medida global da sensibilidade da retina à luz, em que os valores de Log₁₀ (cd.s/m²) indicam melhor sensibilidade quando são mais

negativos. Resultados do teste de sensibilidade à luz em campo total no primeiro ano de estudo: luz branca [Log10 (cd.s/m²)] são mostrados na Tabela 3 a seguir.

Tabela 3: Testes de Sensibilidade a luz de campo total.

Teste de sensibilidade à luz de campo total – Primeiro olho atribuído (ITT)			
	Intervenção, N = 21		
	Início	Ano 1:	Mudança:
N	20	20	19
Média (SE)	- 1.23(0.10)	- 3.44(0.30)	-2.21(0.30)
	Controle, N = 10		
N	9	9	9
Média (SE)	- 1.65(0.14)	- 1.54(0.44)	-0.12(0.45)
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle) -2.33 (-3.44, -1.22) p < 0.001		
Teste de sensibilidade à luz de campo total – Segundo olho atribuído (ITT)			
	Intervenção, N = 21		
	Início	Ano 1:	Mudança:
N	20	20	19
Média (SE)	- 1.35(0.09)	- 3.28(0.29)	-1.93(0.31)
	Controle, N = 10		
N	9	9	9
Média (SE)	- 1.64(0.14)	- 1.69(0.44)	-0.04(0.46)
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle) -1.89 (-3.03, -0.75) p=0.002		
Teste de sensibilidade à luz de campo total – Média entre os dois olhos (ITT)			
	Diferença (IC 95%) (Intervenção-Controle): -2.11 (-3.19, 1.04), p < 0.001		

→ Os participantes do grupo de controle que cruzaram para receber uma injeção subretiniana de voretigene neparvoveque no ano 1 apresentaram uma resposta semelhante ao voretigene neparvoveque como participantes no grupo de intervenção original. Para ambos os grupos de tratamento, após a administração do produto, o ganho no desempenho do FST foi maior que 2 unidades log, refletindo uma melhora de mais de 100 vezes na sensibilidade à luz. A melhora na sensibilidade à luz de campo total foi mantida por até 3 anos após a exposição ao voretigene neparvoveque.

→ Uma análise de suporte mostrou que as relações lineares entre as pontuações do MLMT e FST neste estudo foram geralmente boas a fortes, indicando que os participantes com melhora no teste de mobilidade no ano 1 tenderam a ter resultados FST menores (ou seja, melhores) no ano 1.

→ Um ano após a exposição ao voretigene neparvoveque, a mudança média em relação ao início na acuidade visual em ambos os olhos usando a escala de Holladay foi de -0,16 LogMAR para o grupo de intervenção e de 0,01 LogMAR para o grupo de controle não tratado. Isso refletiu uma melhora média de 8 letras ETDRS para os participantes de intervenção, comparado com uma perda média de 0,5 letras para os participantes de controle. Essa diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa.

→ Em uma análise post hoc de apoio usando a escala de Lange para pontuação fora do quadro, o grupo de intervenção mostrou uma melhora de 9,0 letras versus

uma melhora de 1,5 letras no grupo de controle, média de ambos os olhos (diferença de 7,5 letras). Essa diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa.

3.3. Resumo do Perfil de Segurança:

→ As reações adversas ao produto podem ter sido relacionadas ao componente ativo voretigeno neparvoveque, ao procedimento de injeção subretiniana, ao uso concomitante de corticosteroides ou a uma combinação desses procedimentos e produtos, conforme relatadas no perfil de segurança.

→ Houve três reações adversas não graves de depósitos na retina em três dos 41 (7%) participantes que foram considerados como relacionados ao voretigeno neparvoveque. Todos esses três eventos foram de aparência transitória de precipitados subretinianos assintomáticos inferiores ao local de injeção na retina, 1 a 6 dias após a injeção e resolvidos sem sequelas.

→ Reações adversas graves relacionadas ao procedimento de administração foram relatadas em três participantes durante o programa clínico. O aumento da pressão intraocular, que resultou em atrofia óptica, foi relatado em um participante (1/41; 2%), secundária à administração de esteroide para tratar endoftalmite relacionada ao procedimento de administração do medicamento. Distúrbio retiniano (perda da função foveal) e descolamento de retina foram relatados em um participante cada (1/41; 2%).

→ As reações adversas oculares mais comuns (incidência $\geq 5\%$) relacionadas ao procedimento de administração foram hiperemia conjuntival, catarata, aumento da pressão intraocular, ruptura da retina, afinamento do estroma corneano, ulcera macular, depósitos subretinianos, inflamação ocular, irritação ocular, dor ocular e maculopatia (enrugamento na superfície da mácula).

3.4. Resumo tabelado de reações adversas ao medicamento dos ensaios clínicos

→ Os dados de segurança descritos nesta seção refletem a exposição a voretigeno neparvoveque em três ensaios clínicos que consistem em 41 participantes (81 olhos) com perda de visão devido a distrofia hereditária da retina causada por mutação bialélica do RPE65 confirmada.

→ O Estudo 101 (n=12) foi um estudo de Fase 1 de segurança e escalação de dose, no qual 12 participantes receberam injeções subretinianas unilaterais de voretigeno neparvoveque. Onze dos doze participantes que participaram no estudo de escalação de dose passaram a receber voretigeno neparvoveque no segundo olho (Estudo 102). Estudo 301 (n=29) foi um estudo controlado, aberto, randomizado, para eficácia e segurança (vide seção “Resultados de eficácia”). No total, 40 dos 41 participantes receberam injeções subretinianas sequenciais de voretigeno neparvoveque em cada olho. Um participante recebeu voretigeno neparvoveque em só um olho. Setenta e dois dos 81 olhos foram expostos à dose recomendada de Luxturna® a $1,5 \times 10^{11}$ gv.

→ No Estudo 101, 9 olhos foram expostos a doses mais baixas de voretigeno neparvoveque. A idade média dos 41 participantes foi de 17 anos variando de 4 a 44 anos. Dos 41 participantes, 25 (61%) eram pediátricos com menos de 18 anos e 23 (56%) eram do sexo feminino.

→ As reações adversas medicamentosas dos ensaios clínicos foram listadas por classe de sistemas de órgãos MedDRA (Tabela 4). Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas de acordo com a frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar. Em cada grupo de frequência, as reações adversas ao produto são apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento baseia-se na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco comum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$).

→ As reações adversas ao medicamento podem ter sido relacionadas ao voretigene neparvovec, ao procedimento de injeção subretiniana, ao uso concomitante de corticosteroides ou a uma combinação desses procedimentos e produtos.

Tabela 4. Porcentagem de pacientes com reações adversas ao produto observadas nos ensaios clínicos.

Voretigene neparvovec				
Reações adversas ao medicamento	Estudo 101 + Estudo 102 (N = 12 participantes) n (%)	Estudo 301 (N = 29 participantes) n (%)	Estudos 101 + 102 + 301 (N = 41 participantes) * n (%)	Categoria de frequência
Distúrbios oculares				
Hiperemia conjuntival ^a	8 (67)	1 (3)	9 (22)	Muito comum
Catarata	3 (25)	5 (17)	8 (20)	Muito comum
Ruptura da retina	1 (8)	3 (10)	4 (10) ^g	Comum
Buraco macular	1 (8)	2 (7)	3 (7)	Comum
Depósitos retinianos ^b	0	3 (10)	3 (7)	Comum
<i>Dellen</i>	3 (25)	0	3 (7)	Comum
Inflamação no olho	0	2 (7)	2 (5)	Comum
Maculopatia ^c	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Irritação no olho	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Dor ocular	1 (8)	1 (3)	2 (5)	Comum
Descolamento retiniano	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Hemorragia retiniana	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Hemorragia coroide	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Endoftalmite	1 (8)	0	1 (2)	Comum
Degeneração macular ^d	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Cisto conjuntival	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Distúrbio ocular ^e	1 (8)	0	1 (2)	Comum
Inchaço nos olhos	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Sensação de corpo estranho nos olhos	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Distúrbio retiniano ^f	0	1 (3)	1 (2)	Comum
Investigações				
Aumento de pressão intraocular	2 (17)	4 (14)	6 (15)	Muito comum
^a Inclui termos literais de irritação da sutura e reação da sutura				
^b Inclui o termo literal precipitado subretiniano				
^c Inclui termos literais de membrana epirretiniana e pucker macular				
^d Inclui o termo literal adelgaçamento macular				
^e Inclui o termo literal deiscência foveal				
^f Inclui termos literais de adelgaçamento foveal e perda e perda da função foveal				
^g Uma categorização de frequência de "comum" foi atribuída ao evento de ruptura retiniana de acordo com os critérios do CIOMS III, uma vez que a taxa de incidência não arredondada foi $\geq 1/100$ a $< 1/10$ (9,75%; 4/41)				
* A frequência de RAM é determinada pelo conjunto de estudos 101, 102 e 301				

3.5. Carcinogenicidade e mutagenicidade

→ Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos da voretigene neparvoveque na carcinogenicidade ou mutagenicidade.

3.6. Imunogenicidade

→ Em todas as doses de Luxturna® avaliadas nos Estudos 101 e 301, as reações imunes foram de intensidade leve e a exposição extraocular foi limitada. No Estudo 101, o intervalo entre as injeções subretinianas nos dois olhos variou de 1,7 a 4,6 anos. No Estudo 301, o intervalo entre as injeções subretinianas nos dois olhos variou de 7 a 14 dias. Nenhum participante teve uma resposta de células T citotóxica clinicamente significativa para o sorotipo 2 do vetor do vírus adeno-associado [AAV2] ou para a proteína de 65kDa [RPE65] do epitélio pigmentado retiniano.

→ Os participantes receberam corticosteroides sistêmicos antes e após a injeção subretiniana de Luxturna® em cada olho. Os corticosteroides podem ter diminuído a reação imunológica potencial ao capsídeo do vetor [AAV2] ou do produto transgênico [RPE65].

3.7. Biodistribuição e eliminação de vetores

→ A biodistribuição de voretigene neparvoveque foi avaliada aos três meses após a administração subretiniana em primatas não humanos. Os níveis mais altos de sequências de DNA de vetor foram detectados em fluidos intraoculares (líquido de câmara anterior e vítreo) de olhos injetados com vetor. Níveis baixos de sequências de DNA de vetor foram detectados no nervo óptico do olho injetado pelo vetor, quiasma óptico, baço e fígado, e esporadicamente nos linfonodos. Sequências de DNA de vetor não foram detectadas nas gônadas.

→ A eliminação e a biodistribuição do vetor de Luxturna® foram investigados em um estudo medindo o DNA de Luxturna® em lágrimas de ambos os olhos, no soro e sangue total de participantes do Estudo 301. Em resumo, o vetor de Luxturna® foi eliminado transitoriamente e em níveis baixos em lágrimas do olho injetado em 45% dos participantes no Estudo 301 e ocasionalmente (7%) do olho não injetado até o Dia 3 após a injeção.

→ Em 29 participantes que receberam administrações bilaterais, o DNA de vetor de Luxturna® estava presente em amostras de lágrimas de 13 participantes (45%). Níveis máximos de DNA de vetor foram detectados nas amostras de lágrimas no dia 1 após a injeção, após o dia 1 nenhum vetor de DNA foi detectado na maioria dos participantes (8 de 13). Três participantes (10%) tinham DNA de vetor em amostras de lágrimas até o dia 3 após a injeção, e dois participantes (7%) tinham DNA de vetor em amostras de lágrima por cerca de duas semanas após a injeção. Em outros dois participantes (7%), o DNA de vetor foi detectado em amostras de lágrimas do olho não injetado (ou previamente injetado) até o dia 3 após a injeção. DNA de vetor foi detectado no soro em 3/29 (10%) participantes, incluindo dois com DNA de vetor em amostras de lágrima até o dia 3 após cada injeção.

3.8. Contraindicações

- Infecção ocular ou periocular.
- Inflamação intraocular ativa.

3.9. Advertências e Precauções

- Endoftalmite

→ A endoftalmite pode ocorrer após qualquer procedimento cirúrgico ou injeção intraocular. Use a técnica adequada de injeção asséptica ao administrar o Luxturna®. Após a injeção, monitore os pacientes para permitir o tratamento precoce de qualquer infecção. Aconselhe os pacientes a relatar quaisquer sinais ou sintomas de infecção ou inflamação sem demora.

→ Os pacientes devem evitar nadar por causa de um risco aumentado de infecção no olho. Os pacientes podem retomar a natação após um período mínimo de uma a duas semanas, seguindo o conselho de seu profissional de saúde.

- Declínio permanente na acuidade visual

→ O declínio permanente na acuidade visual pode ocorrer após injeção subretiniana de Luxturna®. Monitore os pacientes quanto aos distúrbios visuais.

- Anormalidades retinianas

→ Anormalidades retinianas podem ocorrer durante ou após a injeção subretiniana de Luxturna®, incluindo buracos maculares, afinamento foveal, perda da função foveal, deiscência foveal e hemorragia retiniana. Monitore e trate essas anormalidades retinianas adequadamente. Não administre Luxturna® na vizinhança imediata da fóvea (vide bula “Posologia e Modo de Usar”).

→ Anormalidades retinianas podem ocorrer durante ou após vitrectomia, incluindo lesões da retina, membrana epirretiniana ou descolamento de retina. Monitore os pacientes durante e após a injeção para permitir o tratamento precoce dessas anormalidades retinianas. Aconselhe os pacientes a relatar quaisquer sinais ou sintomas de lágrimas e/ou descolamentos da retina sem demora.

- Aumento da pressão intraocular

→ Aumento da pressão intraocular pode ocorrer após injeção subretiniana de Luxturna®. Monitore e trate a pressão intraocular adequadamente.

- Expansão de bolhas de ar intraoculares

→ Instrua os pacientes a evitar viagens aéreas ou viajar para altitudes elevadas até que a bolha de ar formada após a administração de Luxturna® tenha se dissipado completamente do olho. Um período de tempo de até uma semana ou mais após a injeção pode ser necessário antes da dissipação da bolha de ar. Verifique a dissipação da bolha de ar através do exame oftalmológico. Um rápido aumento na altitude, enquanto a bolha de ar ainda está presente, pode causar um aumento na pressão ocular e perda irreversível da visão.

- Catarata

→ A injeção subretiniana de Luxturna®, especialmente a cirurgia de vitrectomia, está associada a um aumento da incidência de desenvolvimento e/ou progressão de catarata.

- Gravidez, lactação, homens e mulheres com potencial reprodutivo

→ Considerando a via subretiniana de administração de Luxturna®, com base em dados clínicos e não clínicos de ensaios de vetores AAV2, existe um risco muito baixo ou insignificante de transmissão por linha germinativa inadvertida com vetores AAV.

- Gravidez - Resumo dos riscos

→ Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas para informar um risco associado ao produto. Estudos reprodutivos em animais não foram realizados com voretigeno neparvoveque. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de Luxturna® durante a gravidez.

- Lactação - Resumo dos riscos

→ Não se sabe se voretigeno neparvoveque está presente no leite humano. Não há dados sobre os efeitos do voretigeno neparvoveque no lactente amamentado ou na produção de leite. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapia com voretigeno neparvoveque, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

- Infertilidade

→ Não há dados sobre influência do produto na fertilidade disponíveis.

- Eliminação de vetores

→ A eliminação de vetores transitórios e de nível baixo pode ocorrer nas lágrimas do paciente. Como medida de precaução, os pacientes/cuidadores devem ser aconselhados a lidar adequadamente com os resíduos gerados a partir de curativos, lágrimas e secreção nasal, o que pode incluir o armazenamento de resíduos em sacos selados antes do descarte. Essas precauções de manipulação devem ser seguidas durante 14 dias após a administração do medicamento. Recomenda-se que os pacientes/cuidadores usem luvas para trocas de curativos e descarte de resíduos, especialmente no caso de gravidez subjacente, amamentação e imunodeficiência dos cuidadores.

→ Os pacientes tratados não devem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante após a administração deste medicamento.

- Interações Medicamentosas

→ Não foram realizados estudos de interação.

→ Na ausência de estudos de compatibilidade, este produto não deve ser misturado com outros medicamentos.

Atenção: Este produto é um tipo especial de medicamento novo e, embora as pesquisas tenham demonstrado eficácia e segurança aceitáveis, está sujeito a monitoramento adicional que permitirá ao detentor do registro e à Anvisa avaliar novas informações sobre segurança e confirmação da eficácia clínica a longo prazo. Além disso, os profissionais da saúde devem notificar quaisquer suspeitas de reações adversas com o uso do medicamento pelo [Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos-VIGIMED](#), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

3.10. Cuidados de Armazenamento

- A solução concentrada e o diluente devem ser armazenados congelados a $\leq -65^{\circ}\text{C}$.
- Luxturna® deve ser utilizado imediatamente após o descongelamento dos frascos.
- Se necessário, ele pode ser armazenado à temperatura entre 15 a 25°C, até 4 horas antes da administração.
- Os frascos não devem ser congelados novamente.
- O prazo de validade a partir da data de fabricação é 24 meses.

4. Concessão do Registro do Produto

→ Resolução-RE nº 2.786, 31 de julho de 2020, publicada no Diário Oficial da União.

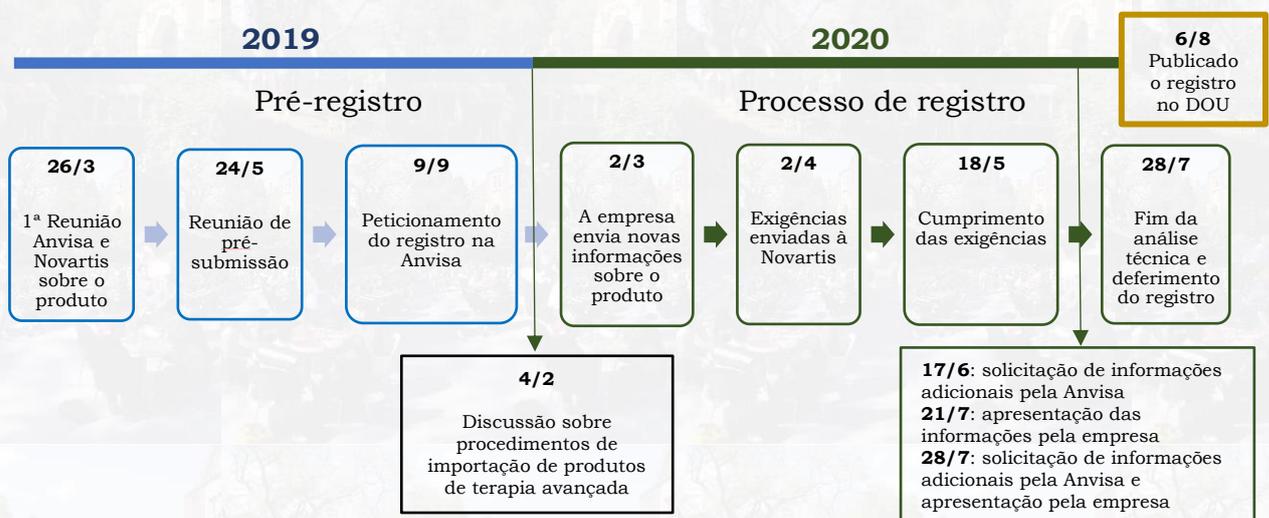
→ Detentor do registro no Brasil Novartis Biociências S.A, CNPJ: 56.994.502/0001-30.

→ Número do registro: 1.0068.1173.001-2.

→ Foram 232 dias úteis até a aprovação final pela Anvisa (publicação em D.O.U – 06/08/2020) desde a submissão dos documentos (09/09/2019), considerando os prazos de análise da equipe da Agência e das respostas ao cumprimento das exigências por parte empresa.

→ Segue a linha do tempo e as principais ações da Anvisa adotadas no processo de avaliação para o registro, considerando inclusive discussões do período de pré-submissão da documentação:

Fluxo de aprovação:



5. Termo de Compromisso

→ Para a aprovação do registro, foi firmado Termo de Compromisso entre a Novartis Biociências e a Anvisa. O termo contemplou essencialmente, requisitos com impacto na qualidade e acompanhamento de estudos clínicos em andamento, com desfechos de segurança e eficácia. Alguns dos compromissos firmados com a empresa foram:

- Envio de relatórios de estudo de acompanhamento para comprovar a eficácia e segurança a longo prazo do produto. Apresentar o relatório concluído após a finalização do estudo e relatórios parciais de progresso do estudo, quando os dados estiverem disponíveis;
- Estudos pós-autorização: apresentar resultados futuros, incluindo dados obtidos com a população brasileira, principalmente em relação a eventos adversos de interesse especial (eventos oncológicos, hematológicos, neurológicos e imunológicos), ausência de eficácia e/ou declínio da eficácia ao longo do tempo, caso ocorram;

6. Informação adicional

→ O produto foi avaliado em relação a sua biossegurança, pela Comissão Técnica Nacional Técnica de Biossegurança-CTNBio, por se tratar de um organismo geneticamente modificado, com manifestação favorável pela aprovação. (Extrato de Parecer Técnico no 6849/2020 – D.O.U de 10 de março de 2020).

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.

7. Referências bibliográficas adicionais:

1. LTW888 - voretigeno neparvoveque. 7010592_CG_A-23P-967. Quality Overall Summary Drug product. Novartis. 29-Mar-2019.

2. Luxturna (voretigeno neparvoveque). Pharmacy manual for the dose preparation of Luxturna®. January 2019.

3. Luxturna (voretigeno neparvoveque). LTW888A1 2.5 Clinical Overview in Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 29-Mar-2019.

4. Luxturna (voretigeno neparvoveque). Surgical manual for the administration of Luxturna®. January 2019.

5. Luxturna (voretigeno neparvoveque). LTW888A1 2.7.4 Summary of Clinical Safety in confirmed biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 26-Mar-2019.

6. LTW888 (voretigeno neparvoveque). 2.4 Nonclinical Overview. Novartis. 24-Jan-2019.

7. LTW888 Voretigeno neparvoveque (AAV2-hRPE65v2). 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. Novartis. 14-Feb-2019.

8. LTW888 (voretigeno neparvoveque). 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy. Novartis. 27-Mar-2019.