

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

Parecer Público de Avaliação do Produto de Terapia Gênica-Aprovação.

Upstaza® (eladocageno exuparvoveque)

1. Sumário das características do produto.

Categoria: Produto de Terapia Gênica

1.1. Nome do medicamento, composição e apresentações registradas.

A empresa PTC Therapeutics solicitou registro do produto Upstaza (eladocageno exuparvoveque), solução para infusão, na apresentação de $2,8 \times 10^{11}$ gv/0,5 mL, durante a vigência da RDC nº 505/2021.

Cada frasco-ampola contém eladocageno exuparvoveque na concentração de $5,6 \times 10^{11}$ gv/mL, 0,2 mg/mL de cloreto de potássio, 19,7 mg/mL de cloreto de sódio, 0,2 mg/mL de fosfato de potássio monobásico, 1,15 mg/mL de fosfato de sódio dibásico, 0,01 mg/mL de poloxamer 188 e QSP de água para injetáveis.

1.2 Informações gerais do produto de terapia gênica

O medicamento é de VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA e de USO PEDIÁTRICO.

a) Indicações terapêuticas

Upstaza é indicado para o tratamento de pacientes pediátricos a partir de 18 meses de idade (ou seja, 18 meses a menos de 18 anos), com diagnóstico clínico, bioquímico e geneticamente confirmado de deficiência da descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC) com fenótipo grave.

b) Modo de ação e posologia

A deficiência de AADC é caracterizada como um distúrbio autossômico recessivo inato raro, afetando as vias dopaminérgicas e serotoninérgicas. Este distúrbio frequentemente culmina em uma interrupção completa do desenvolvimento motor. A etiologia da deficiência de AADC está associada à presença de variantes patogênicas no gene DDC, responsável pela codificação da enzima AADC, essencial na conversão de L-DOPA e 5-HTP em neurotransmissores críticos como a dopamina e a serotonina, respectivamente.

Pacientes afetados pela deficiência de Aminoácido Descarboxilase (AADC) experimentam atrasos significativos no desenvolvimento, severas limitações motoras e sintomas autonômicos que culminam em uma dependência contínua de assistência nas atividades diárias básicas, como alimentação, vestuário e higiene pessoal, persistindo até a vida adulta. Além disso,

manifestações comportamentais, incluindo irritabilidade, choro frequente, disforia e traços autísticos, impõem desafios adicionais tanto para os pacientes quanto para seus cuidadores.

A deficiência de AADC também está associada a sintomas autonômicos graves, incluindo diarreia, hipoglicemia episódica e congestão nasal, com a diarreia sendo um problema recorrente que aumenta o risco de desidratação e hipoglicemia. O refluxo gastroesofágico, prevalente na maioria dos pacientes, contribui para dificuldades significativas na alimentação e deglutição elevando o risco de aspiração e, em alguns casos, necessitando o uso de tubos de alimentação nasogástricos. Complicações como engasgos, hipóxia e aspiração frequentemente resultam em morte precoce. Observa-se, ainda, disfunção regulatória hemodinâmica, com implicações potenciais para a regulação do fluxo sanguíneo cerebrovascular, particularmente crítica durante procedimentos anestésicos, quando as respostas reflexas são diminuídas.

Eladocageno exuparvoveque é uma terapia gênica baseada em um vetor AAV2 recombinante contendo o DNA codificador humano para o gene DDC. Após a infusão no putâmen, o produto resulta na expressão da enzima AADC e na subsequente produção de dopamina e, conseqüentemente, no desenvolvimento da função motora em pacientes tratados com AADC.

O tratamento deve ser administrado em um centro que seja especializado em neurocirurgia estereotáxica por um neurocirurgião qualificado e time multidisciplinar, sob condições assépticas controladas. A empresa detentora do registro é responsável por promover o treinamento no sistema de administração. Os centros de tratamento no Brasil serão treinados para a administração de Upstaza usando o Sistema Clearpoint, que permite controle preciso da injeção por convecção com neuronavegação por ressonância magnética em tempo real.

Os pacientes recebem uma dose total de $1,8 \times 10^{11}$ gv administrada sob a forma de quatro infusões de 0,08 mL ($0,45 \times 10^{11}$ (gv) (duas por putâmen). A segurança e eficácia de eladocageno exuparvoveque em crianças com idade inferior a 18 meses ainda não foram estabelecidas.

1.3 Local de fabricação do produto de terapia gênica.

O produto é fabricado pela MassBiologics South Coast, localizada no endereço 1240 Innovation Way, Fall River, Massachusetts (MA), 02720, Estados Unidos, com o código único H.000017. O solicitante do registro no Brasil é a PTC Farmacêutica do Brasil Ltda., inscrita no CNPJ 25.210.463/0001-09, com Autorização de Funcionamento nº 1.15770-8.

2. Dados de fabricação do produto.

2.1. Matérias-primas:

Foi fornecida a listagem de materiais compendiais e as especificações apresentadas para matérias-primas não compendiais utilizadas durante o processo de fabricação foram adequadamente qualificadas. Os materiais de origem biológica foram avaliados e tiveram garantidos os requisitos legais sobre Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis-EET. Sobre a presença de possíveis agentes adventícios, foi realizada avaliação de risco que incluiu a eliminação de partículas virais pelo processo de fabricação.

Os dados sobre a compatibilidade do dispositivo de administração também estão adequados e comprovam a segurança e eficácia de uso. Os resultados obtidos nos testes de título do vetor, ensaio de potência in vitro para medição de dopamina e análise da % de massa do pico do monômero por espalhamento de luz, para verificação de adsorção, inativação ou degradação do componente ativo no estudo de compatibilidade do dispositivo médico "cânula SmartFlow" foram incluídos após exigência técnica com esta solicitação.

2.2 Desenvolvimento do Processo de Fabricação:

A fabricação do produto Upstaza envolve a transfecção de células humanas cultivadas em laboratório utilizando plasmídeos específicos. O processo começa com o descongelamento de células, que passam por várias etapas de expansão e transfecção, seguidas por colheita, lavagem e armazenamento dos pellets celulares a baixas temperaturas para posterior processamento.

Na etapa downstream, os pellets celulares são descongelados, lisados e purificados por meio de operações unitárias, incluindo clarificação, cromatografia (afinidade, interação hidrofóbica e troca catiônica) e filtração. Essas etapas permitem a obtenção da substância ativa, que é testada e armazenada congelada até ser utilizada na fabricação do produto final.

O armazenamento da substância ativa ocorre a temperaturas abaixo de -65°C , garantindo a estabilidade do material até o início do processo final de fabricação.

O processo de fabricação do produto final consiste em descongelamento da substância ativa, diluição com tampão de formulação, filtração estéril e envase asséptico em frascos. Também são descritos os parâmetros críticos e principais do processo, além dos atributos críticos relacionados ao produto final.

Cada lote é identificado por um número único que segue um formato padrão, permitindo rastreabilidade e controle.

Um resumo das mudanças no processo feitas ao longo do desenvolvimento e seu risco potencial à qualidade do produto são parte da avaliação de comparabilidade. A estratégia de controle inclui três níveis de parâmetros e atributos: crítico, chave e monitoramento, que foram avaliados, sendo as faixas de parâmetros de processo e atributos de produto definidas com base em faixas históricas de

fabricação e em estudos de desenvolvimento. O número de lotes produzidos com o processo comercial é limitado, o que leva à necessidade de confirmação dos critérios de aceitação propostos com lotes limitados, à medida que mais lotes comerciais, e mais lotes de componente ativo sejam produzidos.

A empresa foi questionada durante o processo e justificou que a eficácia e segurança do eladocageno exuparvoveque foram mantidas em todos os processos de fabricação (A, B e C), com resultados consistentes em estudos clínicos e comerciais. Apesar das limitações de amostra, os dados indicam que os materiais de todos os processos são seguros e eficazes no tratamento da deficiência de AADC. A carga de capsídeo vazio não impactou a segurança da terapia gênica.

O material do Processo C, usado comercialmente, demonstrou-se seguro na prática clínica. Embora a comparabilidade entre os processos de fabricação não tenha sido completamente demonstrada, a empresa apresentou resultados do uso comercial do produto fabricado pelo Processo C, os quais indicaram consistência em termos de segurança e eficácia. No entanto, vale notar que os dados de acompanhamento do Processo C ainda não são tão extensos quanto os dados dos Processos A e B.

A empresa ainda argumentou que o eladocageno exuparvoveque, fabricado pelos Processos A e B, mostrou eficácia em pacientes com deficiência de AADC, promovendo aquisição de marcos motores, melhora nas escalas de desenvolvimento motor e aumento da produção de dopamina. Esses resultados foram similares aos observados com o material do Processo C, indicando consistência na resposta ao tratamento entre os diferentes processos de fabricação.

2.3 Controle de etapas críticas e intermediárias.

Parâmetros críticos do processo e controles em processo para upstream e downstream foram completamente fornecidos e avaliados e seus parâmetros e atributos do processo estão padronizados e foram considerados apropriados.

2.4 Caracterização.

A estrutura primária do produto foi confirmada, demonstrando a integridade do genoma viral e a sequência de aminoácidos, com alta cobertura.

A porcentagem de capsídeos completos foi quantificada, mostrando consistência entre os lotes. Modificações pós-traducionais foram identificadas, incluindo fosforilação, metilação, oxidação, acetilação e deaminação.

A eficácia do produto foi avaliada por dois métodos: um ensaio para determinar a concentração do vetor capaz de infectar as células e um ensaio de indução de dopamina. O primeiro ensaio quantifica a capacidade infecciosa do vetor em um modelo celular apropriado. O ensaio de indução de dopamina quantifica a produção de dopamina para avaliar a atividade enzimática.

A caracterização adicional de impurezas de DNA residual incluiu a avaliação do potencial transcrição de DNA residual, que foi encontrada abaixo dos limites de detecção.

As impurezas relacionadas ao processo incluem proteínas e ácidos nucleicos da célula hospedeira, além de reagentes usados na manufatura.

Durante a produção de vetores AAV, podem ocorrer a formação de impurezas, como capsídeos vazios, AAV competentes para replicação (rcAAV) e agregados. Esses elementos são inerentes ao processo de fabricação e podem impactar a qualidade do produto final, seja reduzindo sua eficácia, seja gerando potenciais implicações de segurança.

A formação de rcAAV, por exemplo, é resultado de eventos de recombinação genética e requer a presença de um vírus auxiliar para replicação. Estratégias específicas são empregadas para reduzir ao máximo sua formação, como o fornecimento de genes essenciais de forma trans, minimizando a probabilidade de recombinação.

Capsídeos vazios, por sua vez, compartilham a estrutura externa do vetor, mas não contêm o material genético ativo, podendo influenciar na resposta imune ou na biodistribuição. Já os agregados, formados durante o processo de purificação ou armazenamento, são controlados por parâmetros rigorosos para evitar efeitos adversos à estabilidade do produto.

Testes analíticos avançados são aplicados para identificar e quantificar essas impurezas, garantindo que permaneçam dentro de limites aceitáveis para assegurar a segurança e a eficácia do produto final.

2.5 Estabilidade

O programa de estabilidade do eladocagene exuparvoveque segue as diretrizes regulamentares. Os lotes representativos do material comercial são monitorados em condições de estabilidade com critérios de aceitação predefinidos.

Os lotes usados nos estudos de estabilidade foram fabricados na MassBiologics e representam o processo comercial. Os produtos foram armazenados em várias condições: longo prazo ($\leq -65^{\circ}\text{C}$), acelerada ($5\pm 3^{\circ}\text{C}$) e estresse ($24-28^{\circ}\text{C}$), além de estudos de estabilidade de ciclos de congelamento e descongelamento.

Os lotes fabricados na MassBiologics demonstraram estabilidade físico-química e biológica em todas as condições de armazenamento para suportar a vida útil comercial do produto. Estudos de estabilidade a longo prazo estão em andamento e os resultados disponíveis até agora indicam uma vida útil de 48 meses para o produto armazenado a $\leq -65^{\circ}\text{C}$. A estabilidade após múltiplos ciclos de congelamento e descongelamento foi confirmada, mostrando que o produto mantém sua estabilidade após até 5 ciclos.

Os novos dados de estabilidade fornecidos estão de acordo com a Resolução RDC n.412/2020.

2.6 Considerações sobre a fabricação.

Foram levantados questionamentos sobre a caracterização do produto, os ensaios realizados e as informações de comparabilidade, visando assegurar que as mudanças realizadas não impactaram o produto final. Discrepâncias no percentual de capsídeos vazios versus cheios suscitaram preocupações adicionais.

A empresa justificou que os dados clínicos e comerciais demonstram eficácia e segurança consistentes entre os processos de fabricação A, B e C, apesar das limitações amostrais. Em termos de eficácia, observou-se uma melhoria nos marcos motores dos pacientes e um aumento na produção de dopamina, confirmado por exames de PET com ^{18}F -DOPA e pela concentração de HVA no

LCR. Quanto à segurança, os eventos adversos foram semelhantes entre os processos, sendo a discinesia o evento mais comum, atribuída à hipersensibilidade dopaminérgica. Em relação à consistência, os resultados clínicos obtidos com o material do Processo C, utilizado comercialmente, foram comparáveis aos dos Processos A e B. Embora a comparabilidade total entre os processos ainda não tenha sido plenamente demonstrada, os dados disponíveis indicam segurança e eficácia robustas do material fabricado.

3. Dados de segurança e eficácia.

O eladocageno exuparvoveque atua fornecendo o DNA humano codificante para a enzima AADC humana normal. Após a infusão no putâmen, a expressão do transgene resulta na produção da enzima AADC ativa, que converte L-3,4-dihidroxifenilalanina em dopamina.

Ao ser incorporada em vesículas e armazenada no terminal pré-sináptico, a dopamina está pronta para ser liberada na fenda sináptica quando há estimulação nervosa, a fim de modular o controle neuronal da atividade motora. Como alternativa, partículas do vírus podem ser internalizadas diretamente por células como os neurônios espinhosos médios no putâmen e serem transcritas e traduzidas para a proteína AADC (enzima), que então poderia converter o L-DOPA disponível em dopamina. A dopamina derivada dos neurônios espinhosos médios está disponível para difundir e se ligar a receptores de dopamina ou, mais importante, a transportadores de dopamina de neurônios dopaminérgicos intactos, para embalagem e posterior liberação através da atividade neuronal normal.

3.1 Estudos não-clínicos.

A seleção do sorotipo 2 do vírus adeno-associado (AAV2) foi baseada em suas propriedades neurotrópicas, sua capacidade de facilitar a expressão gênica de longo prazo no sistema nervoso central (SNC), e testes extensivos deste sorotipo em espécies não clínicas e humanos, incluindo pacientes com doença de Parkinson (PKSD), onde a atividade AADC, indução de dopamina, melhora da função motora e segurança foram demonstradas. O caminho da administração foi selecionado para fornecer entrega localizada do vetor e expressão da proteína AADC no putâmen, o local de atividade da dopamina que governa o controle motor. Como os níveis reduzidos de dopamina no putâmen também são parte da fisiopatologia subjacente na PKSD, modelos pré-clínicos de PKSD, bem como estudos clínicos em pacientes com PKSD com vetores rAAV2-hAADC, auxiliaram na definição da administração intraputamina. Da mesma forma, dada a ausência de modelos animais de deficiência de AADC quando os ensaios clínicos com eladocageno exuparvoveque foram iniciados, a experiência em estudos de PKSD com rAAV2-hAADC orientou a seleção da dose de eladocageno exuparvoveque administrada a crianças com deficiência de AADC.

O programa não clínico do eladocageno exuparvoveque inclui estudos proprietários e informações relevantes da literatura científica. A farmacologia não clínica do eladocageno exuparvoveque foi avaliada por meio de estudos *in vitro* em células humanas, que caracterizaram a expressão mediada pelo vetor e a atividade biológica da proteína AADC.

Além disso, estudos de eficácia não clínicos, descritos na literatura, utilizaram um modelo murino de deficiência de AADC com um vetor diferente, porém carregando o cDNA hAADC (vírus adeno-associado recombinante com sorotipo 9, rAAV9-hAADC). Estudos

adicionais em modelos de ratos e primatas não humanos (PNH) de PKSD empregaram vetores rAAV2-hAADC, fornecendo suporte adicional ao desenvolvimento do eladocageno exuparvoveque.

O programa de toxicologia foi projetado para apoiar o uso de eladocageno exuparvoveque como um produto de terapia genética de dose única, usando o caminho clínico pretendido de administração (infusão intraputamina direta). Dois estudos de toxicologia compatíveis com Boas Práticas de Laboratório-BPL de dose única (30 dias e 6 meses) em ratos Sprague-Dawley foram conduzidos com eladocageno exuparvoveque. Os estudos avaliaram a segurança e biodistribuição do eladocageno exuparvoveque após uma única injeção ou infusão bilateral intraputamina. Estudos não clínicos com eladocageno exuparvoveque e produtos similares de rAAV2-hAADC indicam que uma única infusão intraputamina do vetor levou a uma transdução localizada sustentada e expressão do transgene e foi bem tolerada em ratos e primatas não humanos (PNH) por durações de até 6 e 9 meses, respectivamente.

A via de administração intraputamina foi escolhida por ser a região com maior produção de dopamina no cérebro, além de minimizar a dispersão do vetor para outras áreas cerebrais, reduzindo potenciais efeitos adversos. Essa escolha foi respaldada por um estudo clínico anterior realizado em pacientes com Parkinson, no qual a via intraputamina foi bem tolerada e utilizou o mesmo vetor, promotor e sequência de cDNA.

Estudos pré-clínicos em macacos, que compararam as vias intraputamina, intracerebroventricular (ICV) e intratecal (IT), demonstraram melhores resultados com a administração intraputamina. Essa via apresentou um perfil de segurança superior, com ausência de eventos adversos, detecção do vetor em fluidos e respostas terapêuticas mais consistentes.

A seleção da dose ocorreu a partir da experiência prévia dos estudos com macacos e humanos com Parkinson. Com base na massa cerebral média relativa de um cérebro adulto (1350 g) em comparação com um cérebro infantil (1000 g) e na escala aproximada do peso cerebral para um cérebro infantil, foi escolhida uma dose de $1,8 \times 10^{11}$ gv de eladocagene exuparvoveque, aproximadamente 60% da dose mais alta usada no ensaio clínico de Parkinson, para os ensaios clínicos de AADC.

Dado que a deficiência de AADC é uma condição rara e que as abordagens atuais em terapia gênica são limitadas a uma administração única, a utilização dos dados de dosagem de PKSD mitigou a necessidade de testar primeiramente níveis de doses mais baixas e apoiou a dose inicial de $1,8 \times 10^{11}$ gv baseada no nível de dose mais alto testado nos estudos de PKSD. Portanto, antecipava-se que esta dose inicial em crianças com deficiência de AADC tinha uma alta probabilidade de aumentar a atividade da AADC de uma forma que seria segura e de benefício clínico direto na melhoria da função motora e na conquista de marcos de desenvolvimento.

Para o eladocagene exuparvoveque especificamente, as taxas de infusão usadas para os ensaios clínicos e estudos não clínicos foram de 3,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ para humanos, 5,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ para PNH (primatas não humanos) e 0,5 $\mu\text{L}/\text{min}$ para ratos. A taxa de infusão clínica de 3,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ está bem dentro das tolerâncias estabelecidas para administração bilateral intraputamina em humanos. Desta forma, a margem de segurança para uma taxa de infusão de 3,0 $\mu\text{L}/\text{min}$ em humanos é de pelo menos 17 vezes a taxa máxima de infusão segura estabelecida para humanos (50 $\mu\text{L}/\text{min}$).

3.1.1 Farmacodinâmica primária.

Em um estudo in vitro, o eladocageno exuparvoveque transduziu eficazmente as células HEK293, conforme avaliado pela medição direta da produção da proteína AADC por análise de Western blot e atividade enzimática da AADC (Estudo AADC-002), apoiando seu uso potencial para um tratamento eficaz de terapia genética para a deficiência de AADC. Um ensaio de potência baseado em células de eladocageno exuparvoveque também foi desenvolvido e realizado em células HEK293 e demonstrou produção de dopamina mediada pelo eladocageno exuparvoveque. Após o início do desenvolvimento clínico do eladocageno exuparvoveque, um modelo de camundongo com mutação induzida no gene humano DDC de deficiência de AADC foi desenvolvido. Os níveis de dopamina no cérebro foram restaurados nos camundongos deficientes em AADC para 100% do normal (de 25% em camundongos não tratados) as 4 semanas de idade após injeções ICV de um vetor rAAV9-hAADC entregando a mesma proteína codificada que o eladocageno exuparvoveque. Dado o papel dos níveis reduzidos de dopamina tanto na deficiência de AADC quanto na PKSD, estudos de vetores rAAV2 administrados por entrega direta ao cérebro em modelos de ratos e PNH de PKSD fornecem dados adicionais para apoiar a eficácia do eladocageno exuparvoveque.

Estudos de farmacologia de segurança independentes, não foram realizados; no entanto, uma avaliação dos efeitos no sistema nervoso central (SNC) foi incluída no estudo de toxicologia de 6 meses em ratos (AADC-003). Não foram observados efeitos relacionados ao eladocageno exuparvoveque no SNC durante a avaliação da bateria de observação funcional. Não foram realizados estudos de farmacologia de segurança respiratória ou cardiovascular independentes. Observações clínicas detalhadas e medições da bateria de observação funcional não indicaram quaisquer efeitos na função respiratória.

A distribuição do eladocagene exuparvoveque foi avaliada em um estudo não clínico de toxicidade e biodistribuição de 6 meses em ratos (AADC-003). A biodistribuição do DNA do vetor foi analisada em fluidos biológicos e tecidos após 7 dias, com medições subsequentes em tecidos do SNC e fluidos biológicos nos dias 30, 90 e 180. A expressão de mRNA do vetor foi avaliada nos tecidos do SNC no dia 7 e no putâmen, local da administração, em todos os momentos subsequentes.

No dia 7, a biodistribuição do vetor foi restrita aos tecidos do SNC, apresentando uma relação dependente da dose e expressão persistente do gene DDC. A presença do DNA do vetor no putâmen foi confirmada em todos os momentos avaliados e grupos de dose. Os níveis de DNA diminuíram do dia 7 ao 30, estabilizando-se entre os dias 30 e 90 e permanecendo sustentados até o final do estudo, no dia 180. Essa estabilidade do DNA suportou a expressão contínua de mRNA, com níveis máximos observados no dia 30.

A análise de DNA no LCR e no sangue total indicou ausência de biodistribuição significativa para esses tecidos, demonstrando baixo risco de dispersão do vetor.

Os dados de biodistribuição foram extrapolados de um mesmo capsídeo e construto em primatas não humanos em 6 meses, com ausência de vetor no sangue e em órgãos coletados. Desta forma, não há estudo de biodistribuição em PNH com o produto, nem avaliação de órgãos para o produto. Nenhum estudo de excreção foi realizado com o produto, visto que os estudos de biodistribuição verificaram uma distribuição localizada, sem dispersão para os órgãos sistêmicos.

A via intraputamina selecionada não produziu vetor detectável no sangue, diminuindo as preocupações com a biodistribuição periférica do vetor. A dosagem intraputamina não levou à transdução do mRNA do vetor para nenhum animal em qualquer nível dos gânglios da raiz dorsal, diminuindo muito a preocupação em relação a esse tecido de interesse toxicológico especial para terapias relacionadas ao AAV.

3.1.2 Genotoxicidade/Carcinogenicidade.

Baseando-se no peso das evidências sobre a biologia do vetor AAV2, locais de integração, experiência clínica com vetores AAV2 recombinantes, a falta de qualquer evidência histológica ou clínica de formação de tumor em estudos de toxicologia crônica do eladocagene exuparvoveque ou rAAV2-AADC em ratos e em primatas não humanos, e a segurança clínica com eladocagene exuparvoveque até o momento, estudos de mutagenicidade insercional, genotoxicidade ou carcinogenicidade não foram conduzidos.

3.1.3 Imunogenicidade.

A resposta de anticorpos anti-capsídeo também foi avaliada no estudo de toxicologia de 6 meses em ratos (AADC-003). O ADA (anticorpo contra o capsídeo do vetor AAV2) foi avaliado usando um método ELISA validado no dia 30 e dia 180. A incidência e os títulos de ADA observados foram dependentes da dose, com a maior incidência observada no grupo de alta dose ($7,5 \times 10^9$ gv) em cada intervalo. Um total de 37 de 42 (88%) animais no grupo de alta dose foram positivos para ADA. Uma maior incidência de ADA também

foi observada no dia 180 em comparação com o dia 30, sugerindo que a geração de ADA é potencialmente dependente do tempo. Não foram observados efeitos relacionados ao gênero, pois animais machos e fêmeas mostraram padrões semelhantes de respostas de ADA. Baseado na análise de DNA e mRNA do eladocagene exuparvoveque descrita acima, a resposta ADA não pareceu impactar a expressão do transgene, pois a análise de RNA detectou expressão do eladocagene exuparvoveque em todos os grupos de dose em todos os intervalos de tempo.

3.1.4 Discussões e conclusões sobre os estudos não clínicos.

Os estudos não-clínicos com o eladocagene exuparvoveque foram conduzidos em conformidade com as diretrizes nacionais e internacionais para produtos de terapia gênica. Embora os estudos de genotoxicidade e carcinogenicidade não tenham sido realizados, as justificativas para essa ausência foram apresentadas e estão de acordo com as orientações vigentes. Os dados apresentados cumprem os requisitos estabelecidos na RDC n. 505/2021.

3.2 Estudos clínicos

3.2.1 Resumo de estudos realizados.

O programa clínico para eladocageno eparvoveque engloba um conjunto de estudos clínicos projetados para avaliar a segurança e eficácia deste medicamento. O programa é composto por quatro estudos principais, dos quais três foram concluídos e um está em fase de acompanhamento de longo prazo. Uma visão geral desses estudos é apresentada a seguir:

- Estudo AADC-010: Trata-se de um estudo de fase 1/2, conduzido em um único centro, aberto, que incluiu pacientes com diagnóstico confirmado de deficiência de AADC. O estudo acompanhou os participantes por um período de 60 meses, durante o qual dez participantes receberam uma dose única de $1,8 \times 10^{11}$ gv de eladocageno eparvoveque. Os participantes deste estudo estão sendo monitorados continuamente para avaliação de segurança e eficácia a longo prazo no âmbito do Estudo AADC-1602.
- Estudo AADC-011: Este é um estudo de fase 2b aberto e realizado em um único centro, que teve como objetivo avaliar a segurança e eficácia da terapia genética em crianças com deficiência de AADC, acompanhadas por 13 meses. Duas dosagens diferentes foram exploradas: três participantes receberam uma infusão intraputamina bilateral de $1,8 \times 10^{11}$ gv e nove participantes receberam $2,4 \times 10^{11}$ gv de eladocageno eparvoveque. Assim como no estudo AADC-010, os participantes deste estudo seguem em acompanhamento para segurança e eficácia de longo prazo no Estudo AADC-1602.
- Estudo de suporte AADC-CU/1601: Este estudo observacional de um único centro analisou retroativamente dados de um estudo intervencional de uso compassivo para avaliar a segurança e eficácia da terapia genética em crianças com deficiência de AADC,

com um período de acompanhamento de 60 meses. Um total de oito participantes receberam a dose de $1,8 \times 10^{11}$ gv de eladocageno eparvoveque.

- Estudo AADC-1602: Em curso, este estudo de acompanhamento de longo prazo inclui participantes dos estudos anteriores (AADC-CU/1601, AADC-010 e AADC-011) e está focado na coleta de dados de segurança e eficácia por um período de 10 anos após a administração da terapia gênica. Até a data de corte de 16 de junho de 2023, trinta participantes contribuíram com dados de eficácia, com um intervalo de acompanhamento variando de 12,2 a 126,5 meses (aproximadamente 1 a 10,5 anos pós-terapia genética), e vinte e seis participantes contribuíram com dados de segurança, com um período de acompanhamento de 27,2 a 126,5 meses (aproximadamente 2 a 10,5 anos pós-terapia gênica).

A lista de estudos realizados com o produto está descrita na tabela 01 abaixo.

Tabela 1. Estudos com eladocageno exuparvoveque realizados.

Identificador do Estudo	Desenho do Estudo/Tipo de Controle	Datas do Estudo/Duração média do acompanhamento	Dose/Número de Sujeitos	Desfechos de Eficácia
AADC-010	Fase 1/2, centro único, aberto, iniciado por investigador, estudo intervencional.	Primeiro participante dosado: 22 de outubro de 2014 Última visita do participante: 18 de dezembro de 2020 52,3 meses	$1,8 \times 10^{11}$ gv dose, n=10	Desfecho primário: conquista de marcos motores chave avaliados usando a PDMS-2
AADC-011	Fase 2b, centro único, aberto, iniciado por investigador, estudo intervencional.	Primeiro participante dosado: 09 de novembro de 2016 Última visita do participante: 24 de janeiro de 2022 12,5 meses	$1,8 \times 10^{11}$ gv dose (idade ≥ 3 anos), n=3 $2,4 \times 10^{11}$ gv dose (idade < 3 anos), n=9	Desfecho primário: conquista de marcos motores chave avaliados usando a PDMS-2
AADC-1601	Fase 1, centro único, aberto, estudo observacional baseado em estudo intervencional de uso compassivo iniciado por investigador.	Primeiro participante dosado: 27 de fevereiro de 2010 Última visita do participante: 21 de agosto de 2017 62,5 meses	$1,8 \times 10^{11}$ gv dose, n=8	Desfecho primário: conquista de marcos motores chave avaliados usando a PDMS-2

AADC-1602	Acompanhamento de longo prazo de participantes que receberam tratamento em estudos clínicos anteriores.	Primeira visita do participante: 23 de junho de 2016 Data de corte: 16 de junho de 2023.	AADC-010: n=8 AADC-011: n=9 AADC-1601: n=7	Desfecho de eficácia: Conquista de marcos motores - Função motora (PDMS-2) - Habilidades cognitivas e de linguagem
-----------	---	--	---	---

3.2.2 Farmacologia Clínica.

3.2.2.1 Justificativa da dose.

A deficiência de AADC é uma doença pediátrica extremamente rara. Não foi realizado um estudo formal de variação de dose. Para orientar a seleção da dose única de eladocagene exuparvoveque no tratamento dessa deficiência, foram utilizados dados não clínicos de modelos de primatas não humanos com doença de Parkinson e dados clínicos de pacientes com Parkinson que receberam vetores rAAV2-hAADC administrados ao putâmen. A dose pretendida de $1,8 \times 10^{11}$ vg foi escolhida para equilibrar avaliações positivas de eficácia com segurança.

A doença de Parkinson foi amplamente estudada e, antes dos trabalhos recentes na deficiência de AADC, era o único modelo de doença a investigar a capacidade do vetor rAAV2-hAADC infundido no putâmen para produzir a enzima AADC ativa. Portanto, antecipava-se que esta dose inicial em crianças com deficiência de AADC teria uma alta probabilidade de aumentar a atividade de AADC, trazendo benefício clínico direto na melhoria da função motora e na conquista de marcos de desenvolvimento. O benefício clínico observado com eladocageno exuparvoveque apoia essa expectativa.

3.2.2.2 Intervalos de dose com relação à eficácia e segurança.

A administração intraestriatal e intraputaminais de vetores rAAV2-hAADC em um modelo de primata não humano com doença de Parkinson resultou na expressão da proteína AADC e em melhorias na resposta à terapia com L-DOPA, conforme avaliado pela função neurológica. As doses testadas variaram de $1,2 \times 10^{10}$ gv a $1,0 \times 10^{12}$ gv para a dose total.

Com base na resposta de dose observada em estudos de Parkinson em primatas não humanos, rAAV2-hAADC foi subsequentemente testado nos primeiros ensaios clínicos em humanos com Parkinson em níveis de dose de 9×10^{10} gv e 3×10^{11} gv via administração bilateral intraputaminais. Ambas as doses foram biologicamente ativas e bem toleradas.

Os achados anteriores em pacientes com Parkinson foram usados para estabelecer uma dose esperada para melhorar a atividade de AADC no putâmen de crianças com deficiência de AADC. Com base na massa relativa média de um cérebro infantil (1000

g) sendo aproximadamente 60% da de um cérebro adulto (1350 g), e utilizando a escala de peso cerebral para um cérebro infantil, a dose de $1,8 \times 10^{11}$ gv de eladocageno exuparvoveque usada nos ensaios clínicos de AADC em crianças é equivalente a aproximadamente 60% da dose mais alta usada no ensaio clínico de Parkinson em adultos, que foi bem tolerada.

No Estudo AADC-011, 9 pacientes receberam uma dose ligeiramente mais alta de eladocageno exuparvoveque de $2,4 \times 10^{11}$ gv. O benefício do tratamento com essa dose foi similar ao observado com a dose menor de $1,8 \times 10^{11}$ gv. Como os resultados para ambos os grupos de dose foram semelhantes, os dados de ambos os grupos são combinados na análise integrada de eficácia e segurança.

Ao selecionar a dose, considerou-se o potencial de efeitos adversos. Doses mais altas que a dose pretendida de $1,8 \times 10^{11}$ gv poderiam aumentar o risco de toxicidade devido ao excesso de dopamina, especialmente em regiões fora do putâmen.

3.2.3 Visão geral da avaliação de dispersão viral.

O risco de dispersão do vetor viral do eladocageno exuparvoveque foi avaliado em cada estudo clínico via método qRT-PCR. A dispersão do vetor viral AAV2-hAADC não foi detectada em nenhuma amostra de sangue ou urina de sujeitos com AADC ao longo do desenvolvimento clínico de eladocageno exuparvoveque, exceto em uma amostra de urina de um participante para a qual não há informações de acompanhamento disponíveis. Esses resultados indicam que o risco de transmissão para o público não tratado ou para o ambiente é baixo.

3.2.4 Visão geral da avaliação de imunogenicidade.

A imunogenicidade foi avaliada nos estudos para a presença de anticorpos anti-AAV2 no soro de participantes tratados via método ELISA.

Anticorpos anti-rAAV2 foram detectados já 2 a 3 meses após a cirurgia. O percentual de participantes com anticorpos anti-AAV2 aumentou entre 3 e 6 meses. No geral, o número de participantes com deficiência de AADC com títulos positivos diminuiu em todos os estudos até o mês 12.

3.2.5 Visão Geral das Avaliação Farmacodinâmica

3.2.5.1 Produção de dopamina no putâmen após terapia gênica.

A expressão e atividade da enzima AADC no putâmen foram avaliadas por meio de imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET) usando L-6-[18F] fluoro-3,4-dihidroxifenilalanina (18F-DOPA), uma versão da levodopa marcada com flúor emissor de pósitrons, um substrato para AADC. O 18F-DOPA é administrado por via intravenosa, atravessa a barreira hematoencefálica e é captado pelos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais pré-sinápticos no putâmen, onde é convertido pela AADC em 18F-dopamina. Portanto, aumentos na captação específica de 18F-DOPA no putâmen ao longo do tempo demonstram objetivamente a produção de dopamina recém-sintetizada dependente do transgene e a presença da enzima AADC funcional.

A produção de dopamina no cérebro aumentou significativamente e foi sustentada a longo prazo em sujeitos que receberam eladocagene exuparvoveque. Antes do tratamento (avaliação pré-cirurgia), a produção de dopamina era baixa. Após a infusão da

terapia gênica, observou-se um aumento na captação específica de ^{18}F -DOPA no putâmen em relação à linha de base, mantido por pelo menos 60 meses após a administração da terapia gênica. Esses resultados demonstram que a administração de eladocageno exuparvoveque no putâmen de pacientes com deficiência de AADC resulta na produção prolongada da enzima AADC.

O sinal observado nas imagens PET decorrente da incorporação de ^{18}F -DOPA em dopamina é menor em pacientes com deficiência de AADC do que em indivíduos normais. Entretanto, os níveis de dopamina produzidos são funcionais e suficientes para o desenvolvimento de importantes habilidades motoras.

3.2.5.2 Medição de Metabólitos de Neurotransmissores.

Os participantes que receberam eladocageno exuparvoveque demonstraram aumentos na concentração de ácido homovanílico-HVA no líquido cefalorraquidiano-LCR no Mês 12, indicando a produção de dopamina no cérebro. A ausência de produção de HVA é um marcador diagnóstico para a deficiência de AADC. L-DOPA e 5-HTP são descarboxilados pela AADC para formar dopamina e serotonina, respectivamente.

Após a ação na sinapse nervosa, a dopamina é reabsorvida no terminal nervoso pré-sináptico, onde pode ser reempacotada em vesículas para futura liberação de neurotransmissor ou metabolizada em HVA.

A concentração de HVA no LCR era baixa na linha de base, consistente com pacientes apresentando deficiência de AADC. Aos 12 meses após o tratamento, os níveis de HVA aumentaram em relação à linha de base.

Em resumo, o aumento na captação de ^{18}F -DOPA e o aumento na produção de HVA após o tratamento com eladocageno exuparvoveque indicam que a terapia gênica permite a produção contínua da enzima AADC transgênica ativa. Esses achados são consistentes com o benefício clínico duradouro observado em pacientes tratados com o produto.

3.2.6 Resumo da eficácia.

3.2.6.1 Desfechos clínicos.

Os desfechos clínicos avaliados no programa do eladocageno exuparvoveque demonstram as mudanças clinicamente significativas resultantes do produto de terapia gênica. As avaliações clínicas realizadas estão descritas a seguir:

- Avaliação da Escala de Desenvolvimento Motor Peabody, segunda edição (PDMS-2): um instrumento validado utilizado para medir a capacidade motora e os marcos de desenvolvimento em crianças. Entre os marcos avaliados estão: controle da cabeça, sentar-se sem assistência, ficar em pé com apoio e caminhar com assistência. Também são considerados marcos avançados, como subir escadas com apoio e andar em linha reta.;
- Mudança na pontuação do PDMS-2: evidência de melhorias na habilidade e função motoras.
- Redução de infecções respiratórias e pneumonia: como essas condições são causas primárias de morbidade nessa população, a diminuição de tais eventos reflete melhorias significativas na saúde, com potencial para prolongar a vida dos participantes tratados;

- Redução das crises oculogíricas: importante para diminuir a carga clínica nos pacientes e seus cuidadores, melhorando a qualidade de vida;
- Aumento de peso corporal: indicador positivo para pacientes com deficiência de AADC, que tipicamente apresentam baixo peso corporal;
- Melhorias na cognição e linguagem: medidas pela Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil, indicam que a terapia gênica atinge com sucesso os neurotransmissores afetados pela deficiência de AADC, aumentando a qualidade de vida dos pacientes.

3.2.6.2 Desfecho primário de eficácia.

Nos estudos AADC-010 e AADC-011, o principal desfecho clínico é a conquista de marcos motores desenvolvidos sequencialmente, conforme medido pela Escala de Desenvolvimento Motor Peabody - Segunda Edição (PDMS-2). A PDMS-2 é uma avaliação validada do desenvolvimento motor infantil que avalia habilidades motoras grossas e finas e tem sido utilizada em estudos clínicos para avaliar o efeito do tratamento em crianças com várias doenças que impactam a função motora. Os marcos motores avaliados pelo PDMS-2 incluem controle parcial da cabeça, controle total da cabeça (marco motor chave), sentar com assistência, sentar sem assistência (marco motor chave), ficar em pé com apoio (marco motor chave), ficar em pé sem apoio, andar com assistência (marco motor chave), andar até um brinquedo, subir escadas com apoio, andar para trás com passo normal e andar em uma linha marcada. Esta avaliação é essencial para determinar o progresso no desenvolvimento motor de crianças submetidas a tratamentos clínicos, permitindo uma análise precisa e detalhada dos avanços alcançados.

3.2.6.3 Desfechos secundários.

3.2.6.3.1 Pontuações Totais e Subescala do PDMS-2 e AIMS

Os desfechos secundários foram a pontuação total do PDMS-2 e a pontuação total da Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS). AIMS, semelhante ao PDMS-2, é um instrumento validado usado para estudar o desenvolvimento motor em crianças e é útil para avaliar objetivamente a resposta ao tratamento na deficiência de AADC.

3.2.6.3.2 Cognição, Linguagem e Habilidades Motoras.

As habilidades cognitivas e de linguagem foram avaliadas usando a escala Bayley-III nos Estudos AADC-010 e AADC-011. A Bayley-III é uma avaliação padronizada do desenvolvimento cognitivo, linguístico, motor, socioemocional e do comportamento adaptativo para crianças entre 1 e 42 meses de idade. Esta medida consiste em uma série de tarefas de desenvolvimento e possui 5 subescalas principais, duas das quais foram usadas no programa do eladocageno exuparvoveque, a escala cognitiva e a escala de linguagem.

3.2.6.3.3 Controles utilizados para avaliar a eficácia do eladocageno exuparvoveque.

Controles internos e externos foram usados para avaliar a eficácia do eladocageno exuparvoveque no tratamento da deficiência de AADC. O controle externo consistiu em uma coorte de pacientes identificados no banco de dados da PTC de história natural da doença com fenótipo comparável aos inscritos nos estudos clínicos. Os tratamentos aprovados no Brasil atuam apenas no sintomas da doença, sem abordar sua causa raiz. Portanto, eventuais diferenças nos cuidados padrão antes do tratamento com Upztaza não devem influenciar os resultados da terapia gênica.

Cada participante inscrito nos estudos clínicos principais e de suporte do eladocageno exuparvoveque foi utilizado como seu próprio controle de linha de base para avaliar o efeito do tratamento. Essa abordagem, baseada no uso de dados pré-tratamento como controle interno, é justificada pelo fato de que todos os participantes dos dois estudos principais apresentavam um fenótipo de doença severa. Esse quadro foi evidenciado pela ausência ou pelo desenvolvimento motor extremamente limitado na linha de base em todos os 22 participantes, apesar de a idade média ser de 3,4 anos (40,9 meses).

Relatórios publicados indicam que pacientes homozigotos para a variante original ou heterozigotos para a mutação original em combinação com outra mutação patogênica identificada (n=25) não desenvolvem qualquer função motora durante um período de acompanhamento que variou de aproximadamente 6 meses a 19 anos. Esses achados são consistentes com uma revisão sistemática da literatura, que demonstrou que pacientes homozigotos para a mutação original não apresentam ganho de função motora. Para

contextualizar esses dados, vale destacar que todos os participantes inscritos na linha de base apresentavam um desenvolvimento motor equivalente ou inferior ao de uma criança de 3 meses de idade.

O Guia ICH E10 - *Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials* - reconhece o uso de controle de linha de base como uma abordagem válida, desde que o efeito do tratamento seja dramático, ocorra rapidamente e seja improvável de acontecer de forma espontânea. No caso dos participantes tratados com eladocageno exuparvoveque, a resposta foi rápida e marcante, eliminando a possibilidade de que os ganhos na função motora fossem decorrentes de eventos espontâneos.

Adicionalmente, o uso de um controle externo na avaliação do eladocageno exuparvoveque para o tratamento da deficiência de AADC é justificado devido ao conhecimento detalhado da patogênese da doença. A deficiência de AADC apresenta características altamente previsíveis, com baixa heterogeneidade entre os pacientes, o que, aliado à expectativa de um efeito significativo do tratamento, sustenta a validade dessa abordagem.

Para o programa do eladocageno exuparvoveque, foi desenvolvido um controle externo. Com o objetivo de fornecer um controle em nível de participante, a PTC elaborou um banco de dados abrangente, baseado em literatura, que reúne casos confirmados de deficiência de AADC relatados globalmente. Por meio desse banco de dados, identificou-se um grupo de 51 participantes únicos que não haviam recebido terapia gênica para a deficiência de AADC e apresentavam fenótipos de doença semelhantes aos dos

participantes do estudo, caracterizados por poucos ou nenhum marco motor alcançado. Esses participantes serviram como grupo de controle para comparar a aquisição de marcos motores com os participantes tratados com eladocageno exuparvoveque.

O uso de um controle de história natural foi considerado adequado para avaliar o benefício clínico, dado que a deficiência de AADC é uma doença extremamente rara, tornando inviável e antiético realizar um ensaio controlado com placebo. Os dois estudos clínicos principais que avaliam o eladocageno exuparvoveque são estudos abertos e conduzidos em centro único. O grupo de controle de história natural utilizado na avaliação primária de eficácia atende aos critérios estabelecidos pelo Guia ICH E10.

3.2.6.4 Resultados de eficácia.

O eladocageno exuparvoveque foi administrado a 30 crianças com deficiência de AADC em 3 estudos clínicos de centro único iniciados por investigadores (Estudos principais AADC-010 e AADC-011 e Estudo de suporte AADC-1601, com acompanhamento subsequente no Estudo AADC-1602). A análise integrada dos resultados dos 2 estudos principais demonstra que infusões bilaterais de eladocageno exuparvoveque no putâmen, por meio de um procedimento neurocirúrgico estereotático estabelecido, resultaram em melhorias duradouras na função motora e na conquista de marcos de desenvolvimento em crianças tratadas de até 8,5 anos de idade. Os participantes tratados com eladocageno exuparvoveque demonstraram início de função motora e melhoria dos sintomas clínicos que provavelmente não teriam se desenvolvido espontaneamente.

Os estudos encontraram melhorias clinicamente significativas e duradouras na conquista de marcos motores para pacientes tratados, conforme avaliado pelo PDMS-2 ao longo do tempo. Esses desenvolvimentos são improváveis de ocorrer espontaneamente.

Resultados de participantes tratados no mês 24 foram comparados a uma coorte de história natural da doença para avaliar o benefício do tratamento com eladocageno exuparvoveque no contexto da progressão natural da doença. No mês 24, a proporção de participantes da análise integrada (Estudos AADC-010, AADC-011 e AADC-1602) alcançando marcos motores chave de controle total da cabeça ($p < 0,0001$), sentar-se sem assistência ($p < 0,0001$) e ficar em pé com apoio ($p = 0,0059$) é estatisticamente significativa quando comparada a uma coorte de história natural de pacientes com características de doença correspondentes.

A tabela abaixo demonstra os marcos motores alcançados com o uso do eladocageno exuparvoveque até o mês 24 comparado ao banco de dados de história natural da doença.

Tabela 02. Domínio Cumulativo dos Principais Marcos Motores Alcançados até o Mês 24 Comparado ao Banco de Dados de História Natural (População ITT)

Marco Motor	Participantes do Estudo da PTC (N=22) ^a	IC 95% para Proporção	Banco de Dados de História Natural ^b (N=51)	Intervalo de Confiança 95%	Valor de p
Controle completo da cabeça	14 (0,6364)	(0,4066, 0,8280)	3 (0,0588)	(0,0123, 0,1624)	<0,0001
Sentar sem assistência	11 (0,5000)	(0,2822, 0,7178)	2 (0,0392)	(0,0048, 0,1346)	<0,0001
Ficar em pé com apoio	8 (0,3636)	(0,1720, 0,5934)	2 (0,0392)	(0,0048, 0,1346)	0,0059
Andar com assistência	2 (0,0909)	(0,00112, 0,2916)	2 (0,0392)	(0,0048, 0,1346)	0,5838

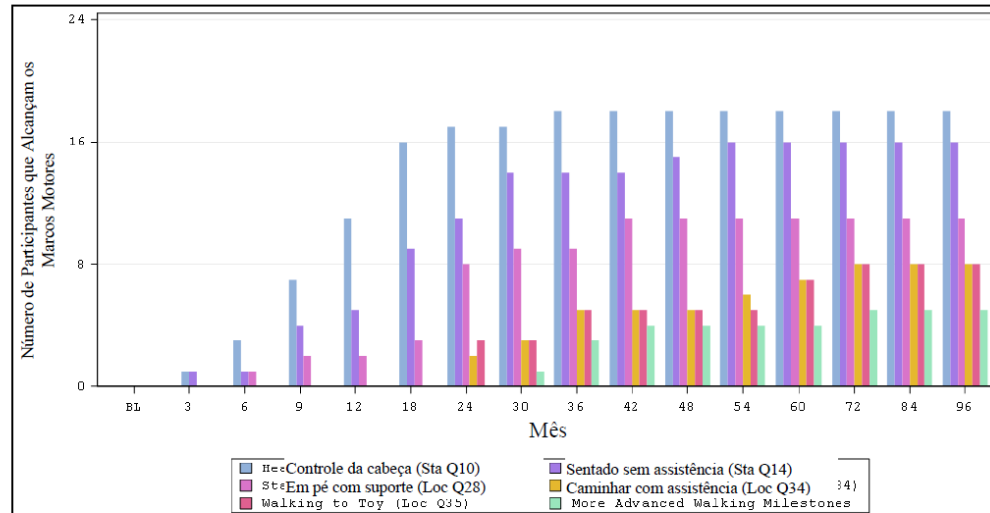
a. O denominador para a proporção é o número total de participantes do estudo da PTC.

b. O denominador para a proporção é o número de sujeitos graves no banco de dados de história natural da doença.

O acompanhamento de longo prazo confirmou que os marcos motores adquiridos no curto prazo foram mantidos ao longo do tempo, e marcos adicionais mais avançados foram alcançados. Durante todo o período do estudo integrado (até 96 meses), a habilidade emergente ou o domínio dos marcos motores foi demonstrada por 18 participantes (81,8%) para controle total da cabeça, 16 participantes (72,7%) para sentar sem assistência, 11 participantes (50%) para ficar em pé com apoio, 8 participantes (36,4%) para andar com assistência, 8 participantes (36,4%) para andar até um brinquedo e andar para trás com passo normal, 4 participantes (18,2%) para andar em uma linha marcada e 1 participante (5%) para pular, subir e descer escadas, andar para trás, andar em linha marcada, andar na ponta dos pés e correr.

O tratamento com eladocagene exuparvoveque demonstrou a aquisição de marcos motores observados logo aos 3 meses após a cirurgia. A aquisição do principal marco motor, assim como de outros marcos mais avançados de deambulação (incluindo andar até um brinquedo, subir escadas com assistência e outros), continuou ou foi mantida além de 24 meses e até 96 meses, correspondendo a 8 anos de acompanhamento (Figura 1).

Figura 1: Número Acumulado de Participantes Demonstrando Habilidade Emergente e de Domínio [Escore de 1 ou 2] dos Marcos Motores até o Mês 96 (Estudos AADC-010, AADC-011 e AADC-1602)



Abreviações: BL, período basal; Sta, em pé; Loc, locomoção; Q, questão.

Todos os participantes na análise integrada demonstraram um desenvolvimento clinicamente significativo das habilidades motoras. Isso foi evidenciado por mudanças positivas e significativas nas pontuações totais e nas subescalas do PDMS-2 ao longo do tempo, com $p < 0,0001$ no Mês 60. As melhorias incluíram a preensão, que permite ao participante segurar ou mover alimentos e brinquedos, e a gesticulação, como parte da comunicação.

Além disso, os participantes na análise integrada apresentaram melhorias estatisticamente significativas e duradouras nas pontuações totais e nas subescalas da AIMS ao longo do tempo, também com $p < 0,0001$ no Mês 60, que mede o desenvolvimento motor em crianças.

Houve uma diminuição na porcentagem de tempo e no número de horas por semana em que os participantes experimentaram episódios de crises oculogíricas, um sintoma proeminente da deficiência de AADC, após receberem a terapia gênica.

Com relação ao peso corporal, 95% dos participantes mantiveram ou aumentaram seu percentil de peso corporal em comparação com crianças saudáveis da mesma idade e sexo. A melhoria no peso corporal é um benefício importante nesta população de pacientes, que frequentemente enfrentam dificuldades de alimentação e deglutição.

A taxa anual de infecções respiratórias e pneumonia apresentou redução contínua ao longo dos 5 anos após o tratamento com eladocageno exuparvoveque, mesmo entre participantes que não adquiriram controle total da cabeça. Esse resultado representa um benefício significativo, considerando que infecções respiratórias e pneumonia são complicações potencialmente fatais da doença.

O desenvolvimento cognitivo e as habilidades linguísticas melhoraram significativamente até o Mês 60 para os participantes na análise integrada, conforme avaliado pela escala Bayley-III.

A aquisição contínua e sustentada de habilidades motoras a longo prazo após a administração da terapia gênica é corroborada pelos resultados de imagem por PET com 18F-DOPA, que demonstram atividade persistente da enzima AADC transgenicamente expressa mesmo após um longo período da administração da terapia.

A produção de HVA, um metabólito da dopamina, aumentou após a administração da terapia gênica, indicando a produção de dopamina como resultado do tratamento.

3.2.6.5 Resultados de segurança.

Todos os participantes receberam infusões intraputaminais de eladocagene exuparvoveque durante um único procedimento operatório com infusões em 2 locais no putâmen direito e 2 locais no putâmen esquerdo. 21 participantes receberam uma dose total de $1,8 \times 10^{11}$ gv e 9 participantes receberam uma dose total de $2,4 \times 10^{11}$ gv.

Os três estudos clínicos na análise integrada de segurança foram concluídos; os participantes foram elegíveis para se inscrever no Estudo AADC-1602 para acompanhamento de longo prazo. A duração total do acompanhamento dos participantes na análise integrada variou de 11,8 a 68,3 meses.

No geral, eladocagene exuparvoveque resultou em poucos eventos adversos (AEs), todos manejáveis com cuidados clínicos padrão. Os períodos de acompanhamento após o tratamento com eladocagene exuparvoveque foram de 5 anos nos Estudos AADC-CU/1601 e AADC-010, e de 13 meses no Estudo AADC-011. Todos os participantes, exceto um, se inscreveram no Estudo AADC-1602 para acompanhamento contínuo de longo prazo.

Todos os participantes experimentaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento-TEAE dentro de 13 meses após a terapia gênica, com eventos geralmente mais propensos a serem graves e relacionados ao tratamento nos primeiros 13 meses após o tratamento conforme tabela abaixo.

Tabela 03. Resumo dos eventos adversos emergentes do tratamento.

Dados Integrados (Estudos AADC-CU/1601, AADC-010 e AADC-011)	Até o mês 13 do Tratamento (N=30)	Após o mês 13 (N=17)	Estudo AADC-1602 (N=26)
Número de eventos adversos do tratamento	481	135	213
Participantes com ≥ 1 eventos adversos do tratamento	30 (100,0%)	15 (88,2%)	23 (88,5%)
Participantes que experimentaram ≥ 1 eventos adversos graves	26 (86,7%)	11 (64,7%)	15 (57,7%)

Óbito	1 (3,3%)	0	3 (11,5%)
Causalidade do evento			
Não relacionado	0	0	23 (88,5%)
Improvável	4 (13,3%)	15 (88,2%)	0
Possível	13 (43,3%)	0	0
Provável	12 (40,0%)	0	0
Confirmado	1 (3,3%)	0	0

Severidade	do	evento	adverso
Leve	30 (100%)	14 (82,4%)	22 (84,6%)
Moderado	21 (70%)	9 (52,9%)	13 (50%)
Severo	9 (30%)	6 (35,3%)	7 (26,9%)

Todos os eventos adversos considerados pelo investigador como relacionados ao tratamento ocorreram dentro dos primeiros 13 meses após a terapia. A discinesia foi o evento mais comum considerado relacionado ao tratamento e foi experimentado por quase todos os participantes dentro dos primeiros 13 meses após a terapia gênica.

3.2.6.5.1 Mortes.

Apenas um participante que recebeu eladocageno exuparvoveque morreu dentro dos primeiros 5 anos após o procedimento de terapia gênica. No total, seis participantes morreram desde que receberam a terapia gênica nos estudos clínicos de eladocageno

exuparvoveque, conforme registrado durante o acompanhamento de longo prazo. Nenhuma das mortes foi considerada relacionada à terapia gênica ou ao procedimento cirúrgico, e a maioria foi considerada relacionada aos sintomas da deficiência subjacente de AADC.

3.2.6.5.2 Outros Eventos Adversos Graves

A proporção de participantes que experimentaram um evento adverso grave relacionado ao tratamento nos primeiros 13 meses após a terapia gênica foi aproximadamente o dobro daquela observada após esse período. A pneumonia foi o evento mais frequentemente relatado, tanto dentro quanto após os 13 meses do tratamento. Nenhum dos eventos adversos graves foi considerado relacionado ao tratamento do estudo.

3.2.6.5.3 Vazamentos de Líquido Cefalorraquidiano

Vazamentos de líquido cefalorraquidiano foram raramente relatados durante os ensaios clínicos de eladocageno exuparvoveque. Três participantes experimentaram vazamento de LCR. Nenhum vazamento de LCR foi relatado no Estudo AADC-1602.

3.2.6.5.4 Discinesia.

A discinesia foi um dos eventos adversos relacionado ao tratamento mais frequentemente relatados nos Estudos AADC-CU/1601, AADC-010, e AADC-011. O início da discinesia geralmente ocorreu aproximadamente um mês após a terapia gênica e a duração média

foi de aproximadamente 2 meses. Todos os eventos de discinesia foram resolvidos dentro de 7 meses após o início clínico e foram manejados por cuidados clínicos de rotina. A maioria dos eventos foi leve a moderada em gravidade; apenas 2 eventos foram graves.

3.2.7 Conclusões sobre os estudos clínicos.

Foram levantados alguns questionamentos sobre o desenvolvimento clínico do Upstaza®, dos quais destacamos:

3.2.7.1 Justificativa para a ausência de avaliação de anticorpos anti-AADC

A empresa justificou que os anticorpos anti-AADC não foram avaliados devido aos baixos níveis de proteína AADC endógena na maioria dos pacientes com deficiência de AADC. Variantes no gene DDC não eliminam completamente a produção de proteína residual, o que reduz a probabilidade de resposta imune à proteína transgênica, reconhecida como autoantígeno. Dados clínicos de eladocageno exuparvoveque não demonstraram perda de eficácia ou problemas de segurança relacionados à imunidade.

Os participantes dos estudos AADC-010 e AADC-011 mantiveram e continuaram desenvolvendo marcos motores até 96 meses após o tratamento, indicando produção sustentada de dopamina pela atividade contínua da enzima AADC transgênica. Assim, devido aos baixos níveis de proteína endógena, não se espera uma resposta imune à proteína transgênica AADC. A evidência clínica de segurança, atividade enzimática e progresso motor justifica a ausência de avaliação de anticorpos anti-AADC nos estudos.

3.2.7.2 Justificativa para a indicação do Upstaza® e inclusão da população adulta de forma abrangente.

A bula do Upstaza® indicava o tratamento de pacientes com deficiência da descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC) de forma generalista. Após os questionamentos a empresa ajustou a indicação para: *“Tratamento de pacientes pediátricos a partir de 18 meses de idade (ou seja, de 18 meses a menos de 18 anos) diagnóstico clínico, bioquímico e geneticamente confirmado de deficiência grave de da descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC) com fenótipo grave.”*

Essa alteração ajusta a indicação à população avaliada nos ensaios clínicos e assegura a harmonização com a bula europeia. Considerando que os ensaios clínicos incluíram pacientes de até 8,5 anos de idade, a Anvisa determinou a limitação da indicação a pacientes com menos de 18 anos. No entanto, dados adicionais poderão ser apresentados no futuro para subsidiar a inclusão da população adulta em uma possível alteração pós-registro.

3.2.7.3 Ausência de triagem de anticorpos neutralizantes-NAbs anti-AAV2 nos pacientes antes da infusão do produto.

A empresa justificou que a triagem de anticorpos neutralizantes-NAbs anti-AAV2 não é necessária, pois a administração intracerebral do eladocageno exuparvoveque reduz a presença de NAbs devido à proteção oferecida pela barreira hematoencefálica. Além disso, estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram que os NAbs têm impacto mínimo em terapias gênicas administradas diretamente no cérebro. A empresa concluiu que a exclusão de pacientes com títulos elevados de NAbs é desnecessária, permitindo maior acesso à terapia. No entanto, solicitamos dados de eficácia e segurança em pacientes tratados comercialmente sem triagem de NAbs, incluindo informações provenientes do estudo PTC-AADC-MA-406 (AADCAware), para subsidiar essa discussão.

3.2.7.4 Treinamento dos profissionais.

A empresa explicou que os procedimentos serão realizados por neurocirurgiões experientes em cirurgias estereotáxicas. O treinamento oferecido inclui capacitação no uso do sistema Clearpoint, que possibilita neuronavegação por ressonância magnética em tempo real, além de simulações cirúrgicas para validação do protocolo. Também são realizadas sessões de treinamento em centros internacionais. O programa abrange não apenas os neurocirurgiões, mas também anestesiólogos, farmacêuticos, fisioterapeutas e radiologistas, assegurando que toda a equipe multidisciplinar envolvida esteja qualificada para conduzir o procedimento de forma segura e eficaz.

Com base nas informações apresentadas e nos esclarecimentos fornecidos, a Anvisa concluiu que o desenvolvimento clínico do Upstaza® atende aos critérios regulatórios, de acordo com o disposto na RDC n. 505/2021.

3.3 Conclusões sobre Benefícios e Riscos

A empresa PTC Farmacêutica do Brasil Ltda. solicitou o registro do produto Upstaza® (eladocageno exuparvoveque), como produto de terapia avançada classe II, conforme Resolução RDC nº 505, de 2021.

Os produtos de terapia avançada constituem uma categorial especial de medicamentos novos que compreende o produto de terapia celular avançada, o produto de engenharia tecidual e o produto de terapia gênica. O medicamento Upstaza® (eladocageno exuparvoveque) é classificado como um produto de terapia gênica definido, conforme a RDC nº 505, de 2021, como um produto

biológico cujo componente ativo contém ou consiste em ácido nucléico recombinante, podendo ter o objetivo de regular, reparar, substituir, adicionar ou deletar uma sequência genética e/ou modificar a expressão de um gene, com vistas a resultado terapêutico, preventivo ou de diagnóstico.

A deficiência de descarboxilase de L-aminoácido aromático (AADC) é um distúrbio autossômico recessivo raro das vias dopaminérgicas e serotoninérgicas, que se manifesta em crianças pequenas e, na maioria dos casos, resulta em uma parada completa do desenvolvimento motor. A deficiência de AADC é causada pela presença de variantes patológicas no gene DDC, que codifica a AADC, a enzima responsável pela descarboxilação de L-DOPA e 5-HTP para formar os neurotransmissores dopamina e serotonina, respectivamente.

Trata-se de uma patologia ultrarrara e, embora a prevalência da deficiência de AADC no Brasil seja desconhecida, a taxa de nascimento prevista de indivíduos com deficiência de AADC é estimada entre 1/42.000 a 1/90.000 nos EUA, aproximadamente 1/118.000 na UE e 1/182.000 no Japão, conforme dados fornecidos pela empresa. A doença causa atrasos graves no desenvolvimento, comprometimento motor e sintomas autonômicos (diarreia, hipoglicemia episódica, congestão nasal) que levam à dependência de assistência para tarefas diárias, como alimentação, se vestir e higiene, mesmo na idade adulta.

Upstaza é uma terapia de substituição gênica baseada em um vírus adeno-associado recombinante, sorotipo 2 (rAAV2), contendo o cDNA humano do gene DDC. O vetor rAAV2 entrega o cDNA que codifica uma cópia normal da enzima AADC humana. Após a infusão da terapia gênica no putâmen

Sem o desenvolvimento adequado, os pacientes com deficiência de AADC necessitam de cuidados ao longo da vida, resultando em uma qualidade de vida baixa para o paciente e um fardo substancial para os pais/cuidadores e famílias. Muitos pacientes com deficiência de AADC estão em risco de morte na primeira década de vida.

Os sintomas autonômicos profundos geram inúmeras complicações, podendo, inclusive, levar o paciente à óbito. A diarreia é frequentemente observada em pacientes com deficiência de AADC que são particularmente sensíveis à desidratação e hipoglicemia. O refluxo gastroesofágico é observado na maioria dos pacientes e contribui significativamente para dificuldades de alimentação e deglutição, o que pode impactar seriamente sua saúde e capacidade de prosperar. Com isso, o risco de aspiração é também aumentado, e alguns pacientes precisam de tubos de alimentação nasogástrica. Asfixia, hipóxia e aspiração são complicações secundárias que são uma causa comum de morte precoce. Todos esses sintomas requerem mais uma vez atenção especial e constante aos pacientes por parte dos pais/cuidadores e levam a frequentes hospitalizações e uma qualidade de vida baixa para o paciente.

Atualmente, nenhum medicamento ou terapia gênica está aprovado para o tratamento da deficiência de AADC no Brasil. Os tratamentos disponíveis para a deficiência de AADC são principalmente voltados para tratar os sintomas, sem tratar a causa subjacente da doença.

Durante as análises referentes ao processo de pedido de registro sanitário pela empresa PTC Farmacêutica do Brasil Ltda., a Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançada (GSTCO/GGBIO) constatou a necessidade de apresentação de dados e provas adicionais, referentes a estudos clínicos em andamento, mas cuja ausência não inviabilizou a avaliação de risco *versus* benefício realizada pela área e que foi favorável à aprovação do registro, como será discorrido a seguir. Importante destacar que a RDC nº 505, de 2021, prevê a aprovação condicional de produtos de terapia avançada, quando atendidos os seguintes critérios:

Art. 30. A título excepcional, a Anvisa pode conceder registro de produto de terapia avançada que necessite de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica desde que o produto do requerente cumpra todos os requisitos a seguir:

I - ser utilizado em condição grave debilitante, ou em doenças raras debilitantes, ou em situações de risco de vida ou em emergências de saúde pública;

II - ser utilizado em situações de inexistência de terapia, produto ou medicamento alternativo comparável para aquele estágio da doença ou que ofereça maior vantagem terapêutica quando comparado ao existente no mercado; e

III- que o balanço benefício-risco da disponibilidade imediata do produto supere o fato de ainda serem necessários dados adicionais comprobatórios de sua eficácia clínica.

Também de acordo com normativa que regulariza os produtos de terapia avançada no país, o registro de produto de terapia avançada classe II tem validade de 5 (cinco) anos, podendo ser renovado mediante avaliação de benefício-risco e demais exigências sanitárias vigentes.

Os resultados dos dois estudos clínicos pivotais indicam que uma única dose de eladocageno exuparvoveque, administrada por infusão bilateral no putâmen, resulta em melhorias rápidas, clinicamente significativas e duradouras na função motora, permitindo a conquista de marcos motores que, de outra forma, seriam inatingíveis.

Para coletar dados adicionais de eficácia e segurança a longo prazo, os sujeitos da pesquisa tiveram a oportunidade de participar de um estudo de acompanhamento de até 10 anos (Estudo AADC-1602). De acordo com os dados do mencionado estudo, os benefícios se mantiveram por até 96 meses de acompanhamento, com os participantes continuando a demonstrar desenvolvimento motor avançado, como andar até um brinquedo, subir e descer escadas, andar para trás, andar em linha reta, pular, andar nas pontas dos pés e correr. Esses resultados indicam que o benefício de eladocageno exuparvoveque não cessa após a aquisição inicial de marcos motores, mas continua a permitir a conquista de marcos mais avançados ao longo do tempo.

Nenhum evento adverso grave relacionado ao produto ou respostas imunes deletérias foi observado. A maioria dos eventos adversos emergentes foi associada ao estado geral da doença e não à terapia gênica. A reação adversa mais comum foi discinesia, relatada em 26 (86,7%) pacientes, prevalente nos primeiros 2 meses pós-tratamento. Como os níveis de dopamina são inexistentes ou baixos antes da terapia gênica, a discinesia é esperada e atribuída à hipersensibilidade dos receptores de dopamina à nova disponibilidade desse neurotransmissor. Esses eventos foram manejáveis com cuidados médicos de rotina e geralmente se resolveram em até 7 meses.

Para gerenciar e mitigar os eventos adversos associados ao produto, a empresa apresentou um Plano de Gestão de Riscos, que inclui a descrição de informações e alertas na bula do produto, com o objetivo de orientar sobre os riscos verificados (discinesia, tumorigenicidade, imunogenicidade, transmissão para outras pessoas e uso em crianças menores de 18 meses), além das precauções e cuidados necessários.

Adicionalmente, a empresa propôs outras estratégias para mitigar potenciais riscos, como a elaboração e divulgação de um Guia Cirúrgico, a ser fornecido aos centros de tratamento que venham a administrar o eladocageno exuparvoveque, de modo a garantir seu uso correto e minimizar os riscos associados ao procedimento, como vazamentos de líquido cefalorraquidiano (LCR). Esse Guia ajudará os profissionais de saúde qualificados a realizar a administração do tratamento de forma segura e eficaz.

Complementarmente, um Manual de Farmácia será distribuído aos farmacêuticos hospitalares responsáveis pelo manuseio do Upstaza®, com orientações detalhadas sobre o recebimento, armazenamento, dispensação, preparação, devolução e destruição do produto, garantindo a gestão adequada do medicamento. Já os pacientes e cuidadores deverão receber, antes da administração do medicamento, um Cartão de Alerta ao Paciente para informá-los sobre o *shedding* (eliminação de substâncias do corpo) e orientá-los sobre como relatar eventos adversos e descartar materiais contaminados.

Ainda no escopo do Plano de Gestão de Riscos, o Upstaza® estará disponível exclusivamente em centros de tratamento que tenham participado do programa educacional obrigatório, incluindo o Guia Cirúrgico e o Manual de Farmácia. Isso garante que o medicamento seja manuseado e administrado por profissionais de saúde devidamente treinados e cientes dos riscos e precauções necessários.

Desta forma, considerando o cenário de utilização do referido produto, seu perfil de segurança em pacientes pediátricos e a ausência de alternativas terapêuticas, a Anvisa concluiu por um perfil benefícios versus riscos favorável para o uso do Upstaza (eladocageno exuparvoveque) e propôs a aprovação do seu registro sanitário no país como um produto de terapia gênica, nos termos da RDC nº 505, de 2021.

Destacamos, contudo, que conforme recomendação oriunda de Guias internacionais sobre a temática, os produtos de terapia gênica, por serem uma categoria de produto no qual há inserção de material genético nas células, necessitam de estudos de

acompanhamento da eficácia e segurança em longo prazo. Estes estudos devem permitir a identificação e mitigação de riscos para os pacientes, de forma a capturar eventos adversos tardios, entender a persistência do produto, avaliar a evolução clínica de longo prazo e durabilidade do mesmo.

Diante do exposto, a PTC Ftca. do Brasil Ltda. protocolou proposta de apresentação dos seguintes compromissos e prazos no Termo de Compromisso:

Item	Descrição	Data do Cumprimento para a Anvisa	Prazo de Análise pela Anvisa
1	Submeter o protocolo do estudo PTC-AADC-MA-406 Parte B (AADCAware) à ANVISA	90 dias após a data de concessão do registro	90 dias
2	Apresentar o relatório interino anual do estudo PTC-AADC-MA-406 Parte B (AADCAwa	Até 30 de setembro anualmente, até o término do acompanhamento do estudo	90 dias
3	Apresentar o relatório anual do estudo de acompanhamento de longo prazo PTC-AADC-1602	Até 30 de setembro anualmente, até o término de acompanhamento do estudo	90 dias

O Termo de Compromisso foi avaliado e aprovado pela Agência, com sua publicação no Diário Oficial da União (DOU), nº 191, de 2 de outubro de 2024, Seção 3, página 136.

4. Publicação da Decisão.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) concedeu o registro sanitário MS nº 1577000040016 para o medicamento Upstaza®(eladoocageno exuparvoveque) no Diário Oficial de União nº nº 192, em 3 de outubro de 2024, por meio da Resolução-RE nº 3632, de 01/10/2024.

A Resolução nº 3632, de 1º de outubro de 2024, foi aprovada e publicada no Diário Oficial da União (DOU), A documentação apresentada atende à legislação vigente, Lei nº. 6.360/1976, Decreto nº. 8.077/2013, Lei nº. 9.787/1999, Resolução RDC nº. 506/2021, entre outros atos normativos relacionados.

Este parecer foi baseado nas informações submetidas e aprovadas no registro pela Anvisa. Utilize a Consulta de Produto para verificar informações atualizadas quanto às apresentações, embalagem, locais de fabricação, prazo de validade e cuidados de conservação aprovados para o medicamento. As bulas mais recentes do produto e o histórico de alterações podem ser acessados no Bulário Eletrônico da Anvisa. Novas indicações e ampliações de uso dos medicamentos registrados são atualizadas nas bulas dos produtos e as notícias sobre a aprovação podem ser consultadas em Novos medicamentos e indicações.