

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

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas

Luxturna® (voretigeno neparvoveque)

Ciclo de Avaliação 2025

Este relatório apresenta informações de domínio público, previamente acordadas entre a Anvisa e a detentora do registro do medicamento no Brasil, não contendo quaisquer dados confidenciais protegidos por tratados internacionais ou legislações nacionais.

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas. Luxturna® (voretigeno neparvoveque). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2026. 24p

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

ÍNDICE

1.	INTRODUÇÃO	5
1.1.	INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE LUXTURNA®	5
1.2.	POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO	5
1.3.	PRAZO DE VALIDADE E CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	6
1.4.	LOCAL DE FABRICAÇÃO	6
1.5.	INDICAÇÃO CLÍNICA	6
2.	ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS DE MONITORAMENTO	7
2.1.	ESTUDOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO	7
2.1.1.	ENSAIO CLÍNICO EM ANDAMENTO (CLTW888A11301)	7
2.1.2.	ESTUDO DE MONITORAMENTO DE LONGO PRAZO (AAV2-HRPE65V2-LTFU-01)	7
2.1.3.	ESTUDOS NÃO INTERVENÇIONAIS	11
I.	SPKRPE-PASS	11
II.	CLTW888A12401	12
III.	CLTW888A12401 - DADOS DE PACIENTES BRASILEIROS	13
3.	ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA	14
4.	ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA	15
5.	OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES	21
6.	ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO	22
7.	CONCLUSÃO	23
8.	GLOSSÁRIO DE ABREVIACÕES	24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Países ou Regiões em que Luxturna® está registrado (até 23 de julho de 2024).....	7
Tabela 2. Preocupações de segurança para Luxturna®	16

PREFÁCIO

O relatório apresenta os resultados do monitoramento e da análise técnica conduzidos pela Anvisa sobre o produto de terapia avançada Luxturna[®] (*voretigene neparvoveque*), registrado no Brasil, em agosto de 2020, sob Termo de Compromisso.

O documento apresenta determinadas informações consolidadas, baseadas em documentos enviados anualmente pela empresa Novartis Biociências S.A., responsável pelo registro do medicamento de terapia avançada no Brasil, com avaliações de dados de longo prazo do perfil benefício-risco do produto, atualizadas até 23 de julho de 2024.

A abordagem metodológica utilizada para discussão e elaboração do relatório envolveu ciclos críticos e detalhados de avaliação dos Termos de Compromissos, análise de dados de segurança e eficácia obtidos pós-registro em cenário de acompanhamento de pesquisas clínicas e uso comercial, bem como medidas para garantir a transparência e a ampla divulgação dos achados.

O objetivo principal do monitoramento pós-registro é fortalecer o acompanhamento contínuo desses medicamentos especiais de alta complexidade, que foram registrados sob compromissos específicos de monitoramento de longo prazo, assegurando que as decisões regulatórias sejam embasadas em evidências robustas e proporcionando maior clareza à sociedade. Este relatório reflete o compromisso da Anvisa em monitorar segurança, eficácia e qualidade de produtos inovadores que visam atuar nas necessidades clínicas não atendidas e tratar doenças raras. O esforço contínuo de análise e acompanhamento contribui para a avaliação de riscos e benefícios por longo prazo, o aprimoramento das práticas regulatórias, o reforço da confiança no uso desses medicamentos inovadores e a promoção de avanços significativos no campo das terapias avançadas no Brasil.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Informações gerais sobre Luxturna®

Luxturna® é um produto de terapia gênica *in vivo* indicado para adultos e crianças com perda de visão causada por distrofia hereditária da retina, uma doença genética rara que afeta a retina, a membrana sensível à luz localizada na parte posterior do olho. É a primeira terapia gênica aprovada pela Anvisa, sendo também o único tratamento farmacológico disponível para uma doença retiniana hereditária. Ele utiliza um vetor de vírus adeno-associado (AAV) para entregar uma cópia funcional do gene RPE65 às células do epitélio pigmentar da retina, restaurando sua atividade isomerohidrolase e promovendo melhorias visuais significativas.

O medicamento de terapia gênica Luxturna®, que contém o componente ativo *voretigene neparvoveque*, é indicado apenas para pacientes que ainda possuem células funcionais suficientes na retina e cuja condição seja causada por mutações no gene RPE65. Este gene é responsável pela produção da enzima *all-trans retinil isomerase*, essencial para o funcionamento normal das células da retina.

A eficácia do produto no processo de registro foi comprovada por meio da melhora nos testes de mobilidade bilateral dos pacientes, com um aumento médio de 1,8 níveis de luz após um ano de tratamento, em comparação a 0,2 níveis de luz observados no grupo controle. 65% dos pacientes tratados com Luxturna® demonstraram a melhoria máxima possível nos testes de mobilidade e conseguiram passar no teste no nível mais baixo de luz (1 lux) após um ano, em comparação com nenhum paciente no grupo controle. As reações adversas mais comuns (incidência $\geq 5\%$) observadas em estudos clínicos apresentados para o registro sanitário incluem hiperemia conjuntival, catarata, aumento da pressão intraocular (do inglês, *Intraocular Pressure* – IOP), ruptura da retina, depósitos subretinianos, inflamação ocular, irritação ocular, dor ocular e maculopatia. O medicamento é administrado por injeção subretiniana, sendo necessário treinamento específico para cirurgiões retinianos antes de realizar o procedimento. Recomenda-se o uso de corticosteroides orais sistêmicos para limitar potenciais eventos adversos imunológicos.

1.2. Posologia e administração

Uma Luxturna[®] só pode ser obtido mediante receita médica e o tratamento deve ser administrado por um cirurgião com experiência na realização de cirurgia ocular. Este produto é apenas para uso subretiniano. Não deve ser administrado na área contígua da fóvea para manter a integridade da fóvea.

A administração deve ser realizada em ambiente cirúrgico, sob condições assépticas controladas. O Luxturna[®] é administrado numa única injeção na parte posterior de cada olho, sob a retina.

A solução para injeção subretiniana é fornecida numa concentração de 5×10^{12} genomas virais (gv) por mL e requer uma diluição de 1:10 antes da administração. O diluente é fornecido em dois frascos de 2 mL de uso único (cada um contendo 1,7 mL). Após 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 olho.

Para mais informações sobre a utilização do Luxturna[®], consulte a bula do produto. Vide site da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=luxturna>

1.3. Prazo de validade e condições de armazenamento

A solução concentrada e o diluente devem ser conservados congelados a temperaturas iguais ou inferiores a ≤ -65 °C. Luxturna[®] deve ser utilizado imediatamente após o descongelamento dos frascos. Se necessário, pode ser conservado a 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 de 36 meses.

1.4. Local de fabricação

Novartis Nova Laboratories Ltd., Wigston, Reino Unido.

Os Certificados de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) para todas as unidades dos fabricantes envolvidos foram emitidos pela ANVISA para as atividades descritas, válidos no momento da concessão do registro.

1.5. Indicação clínica

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.

Tabela 1. Países ou Regiões em que Luxturna® está registrado (até 23 de julho de 2024).

Países/Regiões os quais Novartis é o atual detentor do registro (MAH)
Argentina, Austrália, Bielorrússia, Brasil, Canadá, Costa Rica, União Europeia, Israel, Japão, México, Nova Zelândia, Rússia, Arábia Saudita, Cingapura, Coreia do Sul, Suíça, Taiwan, Emirados Árabes Unidos e Reino Unido.
País/Região que a Spark Therapeutics é o atual detentor do registro (MAH)
Estados Unidos da América

MAH: Marketing Authorization Holder

2. ESTRATÉGIAS DE COLETA DE DADOS DE MONITORAMENTO

2.1. Estudos Clínicos em andamento

No Período do relatório com dados de 24/julho/2023 a 23/julho/2024.

2.1.1. Ensaio Clínico em andamento (CLTW888A11301)

Estudo intervencionista local, de fase III, aberto, de braço único, em andamento, no Japão.

- Objetivo: Fornecer dados de segurança e eficácia para voretigene neparvoveque, administrado como injeção subretiniana, em pacientes japoneses com distrofia retiniana associada à mutação RPE65 bialélica, para apoiar a aplicabilidade dos resultados do estudo de Fase III dos EUA nesta população.
- Número de pacientes tratados: 4, com idade igual ou superior a quatro anos.
- Resultados interinos: Em resumo, não foram observados achados significativos de segurança durante o período do relatório e as melhorias na função visual foram semelhantes às observadas no estudo de Fase III dos EUA, AAV2- hRPE65v2-301.

2.1.2. Estudo de Monitoramento de Longo Prazo (AAV2-hRPE65v2-LTFU-01)

Estudo de acompanhamento a longo prazo (*long term follow-up - LTFU*), estudo AAV2- hRPE65v2-LTFU-01 – parceiro SPARK. Este estudo visa o acompanhamento

a longo prazo da segurança e eficácia de pacientes que receberam *voretigene neparvoveque* no programa clínico.

- Objetivo:

- Coletar dados sobre eventos adversos tardios em indivíduos que foram expostos ao produto de terapia gênica investigacional AAV2-hRPE65v2;
- Determinar se os eventos adversos estão relacionados a terapia gênica para avaliar as consequências a longo prazo da entrega subretiniana de AAV2-hRPE65v2;
- Para determinar a duração da expressão do transgene entregue (RPE65) após a entrega subretiniana de AAV2-hRPE65v2, avaliando o teste de função retiniana/visual.

- Número de pacientes tratados: 41 (todos os indivíduos que participaram anteriormente de estudos completos da terapia gênica *voretigene neparvoveque* foram inscritos no estudo LTFU para monitorar a segurança e eficácia a longo prazo por 15 anos após o tratamento).

- Resultados interinos (data de corte da informação: 28/novembro/2023):

- 11 indivíduos inscritos no Estudo AAV2-hRPE65v2-102 completaram 11 - 13 anos de acompanhamento e os 29 indivíduos inscritos no Estudo AAV2-hRPE65v2-301 completaram até 10 anos de acompanhamento; ambos os grupos de pacientes continuaram a demonstrar um perfil de segurança favorável.
- Não foram relatadas mortes ou eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) que levassem à interrupção do estudo durante o período de reporte deste adendo do CSR, nem durante o período geral do estudo.
- Durante o intervalo de notificação, uma revisão cumulativa de todos os dados de EA identificou Eventos Adversos de Interesse Especial (EAIEs) que foram leves ou moderados em intensidade, mas nenhum foi avaliado como relacionado ao medicamento do estudo ou ao procedimento de administração. Até o momento, não houve problemas de segurança significativos relacionados ao *voretigene neparvoveque* e nenhum EAGs atrasado avaliado como relacionado ao *voretigene neparvoveque* do estudo LTFU.

- O AAV2-hRPE65v2 continua a demonstrar um perfil de segurança aceitável consistente com o procedimento de administração de vitrectomia e injeção subretiniana. Indivíduos com distrofia retiniana associada a mutação RPE65 demonstraram melhorias duradouras na função visual e na visão funcional por até 7 anos após a administração de AAV2-hRPE65v2.
- Análise da pontuação de mudança do teste de mobilidade bilateral (MT): Os indivíduos do grupo de Intervenção Original demonstraram melhorias duráveis até o 6º ano, enquanto os indivíduos do grupo Controle/Intervenção demonstraram melhorias duráveis até o 5º ano. Resultados semelhantes foram observados com análises de olhos individuais. Embora as melhorias na pontuação média bilateral da MT também parecessem sustentadas no ano 7B (2,0 [1,4]; n = 5), no ano 8B (1,5 [1,1]; n=10) e ano 9B (2,2 [1,2]; n=6), houve apenas um número limitado de indivíduos com dados nestes pontos temporais e, portanto, estes dados devem ser interpretados com cautela.
- Análise do teste FST (*Full-Field Stimulus Threshold*) de luz branca que reflete a função fisiológica subjacente medindo a sensibilidade a luz de todo o campo visual (*Visual Field - VF*). O campo visual (VF) refere-se a extensão total do espaço que uma pessoa pode perceber ao olhar fixamente para um ponto central sem mover os olhos ou a cabeça. Ele abrange tanto a visão central quanto a periférica, permitindo que o indivíduo perceba objetos ou movimentos ao seu redor enquanto mantém o olhar fixo. Os dados indicaram que ambos os grupos de tratamento demonstraram melhorias duráveis após a administração do vetor que foram mantidas até o Ano 6 (Intervenção Original) ou Ano 5 (Controle / Intervenção). Resultados semelhantes foram observados para luz azul e vermelha. O teste FST (*Full-Field Stimulus Threshold*) é um exame oftalmológico usado para medir a sensibilidade visual em resposta a estímulos luminosos de baixa intensidade em todo o campo visual. Ele avalia a percepção visual global em condições de baixa luz e é particularmente útil para avaliar a função dos fotorreceptores da retina (bastonetes e cones).
- Análise da Acuidade Visual (*Visual Acuity - VA*), que é a medida da capacidade do olho de distinguir detalhes e forma de objetos com clareza e nitidez. Em termos simples, é a habilidade de perceber e identificar formas, tamanhos e detalhes em diferentes distâncias. O teste mede as mudanças na

visão central, avaliando a capacidade do indivíduo de distinguir letras em um gráfico de olho ETDRS. O gráfico de olho ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) é uma ferramenta oftalmológica amplamente utilizada para avaliar a acuidade visual (VA) em pesquisas clínicas e em consultórios médicos. Ele foi desenvolvido como parte do estudo ETDRS, que investigou tratamentos para retinopatia diabética, mas seu uso se estendeu devido a sua alta padronização e precisão. Nos dados analisados com o Luxturna[®] mostrou-se que os indivíduos da Intervenção Original demonstraram uma melhora numérica no VA após a administração do vetor que foi amplamente mantida até o Ano 6, mas com deterioração transitória no Ano 4 e no Ano 5.

Usando a escala de *Holladay* para resultados fora do prontuário, o declínio na VA no grupo de Intervenção Original no Ano 4 e no Ano 5 foi atribuído a dois indivíduos com resultados fora do prontuário: um indivíduo com descolamento de retina no olho afetado (primeira injeção) e um indivíduo com um declínio não atribuído no olho afetado (segunda injeção). A escala de Holladay é uma métrica usada em oftalmologia para avaliar e quantificar a sensibilidade ao contraste visual, um parâmetro que mede a capacidade do olho em distinguir objetos ou padrões com diferentes níveis de contraste, mesmo em condições de baixa iluminação ou em presença de desfoques. Melhorias duráveis semelhantes na AV foram observadas para o grupo Controle / Intervenção até o Ano 5.

- Análise da função visual por questionários preenchidos por indivíduos e pais: Indicou reduções na dificuldade percebida das atividades da vida diária que pareciam ser mantidas até o 7º ano para toda a população tratada.
- Análise de VF via perimetria de Goldmann: Mostrou aumento dos graus médios da soma total para ambos os grupos de tratamento, indicando melhorias na extensão da visão periférica após a administração do vetor; os resultados obtidos com o estímulo do teste III4e menor foram mais consistentes, talvez devido a maior sensibilidade do estímulo teste III4e e/ou ao número reduzido de sujeitos avaliados com o estímulo teste V4e de tamanho maior. As melhorias na VF foram amplamente mantidas durante o Ano 6 (Intervenção Original) ou Ano 5 (Controle/Intervenção). A perimetria

de Goldmann é um exame oftalmológico utilizado para avaliar o campo visual de um paciente, ou seja, a extensão total da visão periférica e central enquanto os olhos permanecem fixos em um ponto central. Esse exame é realizado com o uso de um equipamento conhecido como campímetro de Goldmann, que permite medir manualmente as respostas visuais a estímulos luminosos.

- Teste computadorizado de Humphrey: Mostrou valores médios aumentados do limiar da mácula para ambos os grupos de tratamento que foram amplamente mantidos até o Ano 6 (Intervenção Original) ou Ano 5 (Controle/Intervenção), com alterações menos pronunciadas observadas para a sensibilidade foveal.

2.1.3. Estudos não intervencionais

Estudos não intervencionais, ou observacionais, são pesquisas clínicas realizadas sem alterar ou interferir nos tratamentos administrados aos pacientes. O objetivo principal é observar e analisar como os tratamentos são aplicados na prática médica cotidiana, bem como avaliar os resultados obtidos e as experiências dos pacientes. Esses estudos fornecem informações valiosas sobre a segurança e eficácia dos tratamentos em condições reais, ajudam a entender o impacto das terapias no dia a dia e exploram possíveis efeitos ou riscos de longo prazo associados a um tratamento específico.

Os estudos não intervencionais em curso para Luxturna[®] são descritos a seguir:

i. SPKRPE-PASS

Trata-se de um estudo de registro de segurança pós-autorização, multicêntrico, multinacional, longitudinal e observacional para pacientes tratados com *voretigene neparvoveque*.

- Objetivo: Estudo de registro na o intervencional realizado nos EUA
- Número de pacientes tratados: 87 (169 olhos).
- Resultados interinos (data de corte da informação: 23/julho/2024):
 - Cumulativamente, um total de 433 eventos adversos (EAs) foram relatados no banco de dados do registro de 83 pacientes. Cumulativamente, oito EAGs foram relatados pelos médicos do estudo (PTs: degeneração foveal, [degeneração], descolamento de retina regmatogênico, hemorragia retrobulbar ocular e aborto espontâneo [2

eventos], esclerose múltipla, cegueira e regeneração retiniana). Destes, quatro EAGs foram relatados durante o intervalo atual do PSUR; três novos eventos (esclerose múltipla, cegueira e degeneração retiniana) foram relatados num único participante e foram avaliados pelo médico do estudo como não relacionados ao medicamento e/ou procedimento de administração, dado o tempo incompatível para o início e a explicação alternativa da progressão da doença subjacente.

- Todos os outros EAGs, exceto o aborto espontâneo, foram avaliados como relacionados ao procedimento de administração pelos médicos do estudo. Um evento anterior de aborto espontâneo foi avaliado pelo médico do estudo como não relacionado ao *voretigene neparvoveque* devido ao tempo até o início (TTO) prolongado, falta de plausibilidade biológica e histórico de infertilidade do parceiro, enquanto o novo evento de aborto espontâneo também foi avaliado como não relacionado, dado o TTO prolongado e as informações limitadas disponíveis.
- Nenhuma nova informação de segurança significativa foi disponibilizada no estudo SPKRPE-PASS durante o intervalo de relatório, e nenhuma análise de eficácia intermediária foi realizada até o momento.

ii. **CLTW888A12401**

Trata-se de um estudo de registro de segurança pós-autorização, multicêntrico, multinacional, longitudinal e observacional para pacientes tratados com *voretigene neparvoveque*.

- Objetivo: acompanhar pacientes tratados comercialmente com *voretigene neparvoveque* na União Europeia (EU) e em outros países (exceto EUA), para avaliar o perfil de segurança da terapia gênica durante a fase pós-autorização. Este estudo de registro é classificado como um estudo PASS de Categoria 1, na EU.
- Número de pacientes tratados: 335 (616 olhos tratados após a inscrição).
- Resultados interinos (data de corte da informação: 23/julho/2024):
 - 335 dos 342 pacientes incluídos receberam tratamento com *voretigene neparvoveque* em pelo menos um olho. Um total de 742 EAs foram relatados no banco de dados do registro de 234 pacientes.
 - Cumulativamente, um total de 26 eventos adversos graves (EAGs)

foram relatados afetando 17 pacientes. Vinte e quatro EAGs oculares foram relatados em 15 pacientes, incluindo: degeneração retiniana, acuidade visual reduzida (n=4, cada), distúrbio da fóvea retiniana (n=3), aumento da PIO, depósitos retinianos, descolamento de retina, diminuição do efeito do produto terapêutico (n=2, cada), ruptura do segmento interno-externo do fotorreceptor, inflamação ocular, buraco macular, descolamento tracional da retina e hemorragia vítrea (n=1, cada). Um EAG não ocular de transtorno psicótico e um edema pós-procedimento foram relatados em um paciente cada.

- Durante o intervalo de reporte, dois relatórios de análise interina pré-planejados com data limite de 31 de agosto de 2023 e 31 de março de 2024 ficaram disponíveis para este estudo. Com base nos dados do último destes relatórios de análise interina, observou-se uma melhoria sustentada e clinicamente significativa na alteração da sensibilidade à luz branca (FST) em relação ao valor basal em todos os momentos até ao Ano 4, com dados limitados disponíveis no Ano 5. Observou-se um aumento clinicamente significativo na sensibilidade à luz branca (FST) até o Ano 4. As melhorias foram observadas logo no Mês 1 (-13,87 dB, n=139 olhos), com um aumento adicional observado no Ano 1 (-16,22 dB, n=202). O ganho na sensibilidade à luz foi ligeiramente menor, mas estável no Ano 2 (-13,99 dB, n=192) e no Ano 3 (-13,33 dB, n=51). O maior ganho geral foi observado no Ano 4 (-19,35 dB, n=24). No geral, nenhuma redução clinicamente significativa na acuidade visual média em comparação com o valor basal foi observada até o Ano 4 para os olhos tratados.

iii. **CLTW888A12401 - Dados de pacientes brasileiros**

Um estudo de registro de segurança pós-autorização, multicêntrico, multinacional, longitudinal e observacional para pacientes tratados com *voretigene neparvoveque*.

- Objetivo: acompanhar pacientes tratados comercialmente com *voretigene neparvoveque* no Brasil, para avaliar o perfil de segurança da terapia gênica durante a fase pós-autorização.
- Número de pacientes tratados: Seis (6) pacientes brasileiros (12 olhos) haviam recebido tratamento com *voretigene neparvoveque* no momento do último relatório

de análise interina que se tornou disponível durante o período de reporte (data limite: 31/março/2024).

- Resultados interinos:

- Devido ao número limitado de pacientes e à alta variabilidade em alguns dados, não é possível tirar uma conclusão geral sobre a melhora da função visual ou da função retiniana após o tratamento com *voretigene neparvoveque*.
- No Brasil, foram notificados 11 EAs não-graves (9 EAs oculares) em 3 pacientes e nenhum EAG foi relatado. Todos os EAs oculares foram relatados como EA de interesse especial (EAIE) pelos investigadores. Os EAIEs incluíram «atrofia coriorretiniana» (afetando ambos os olhos de 3 pacientes), «aumento da pressão intraocular» (2 olhos, 1 paciente) e «inflamação intraocular e/ou infecção relacionada com o procedimento» (vitrite; 1 olho, 1 paciente). Os eventos continuarão a ser monitorados para determinar qualquer impacto a longo prazo.

Com base nas evidências atuais disponíveis sobre a segurança e tolerabilidade observadas nesta população de pacientes, não há alteração no perfil de benefício-risco estabelecido para *voretigene neparvoveque*.

3. ANÁLISE DE DESFECHOS DE EFICÁCIA

A empresa informa que, considerando a data de corte de dados (DLP), 23/julho/2024, mais de 700 pacientes em todo o mundo foram tratados com Luxturna[®]. A data de corte de dados (em inglês, *Data Lock Point - DLP*) refere-se à data específica em que os dados de um estudo clínico ou análise são finalizados ou parados para avaliação. Após essa data, nenhum dado adicional é incluído ou modificado na análise, garantindo consistência e integridade dos resultados relatados.

Luxturna[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido a distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis. A injeção de *voretigene neparvoveque* no espaço subretiniano resulta na transdução de algumas células epiteliais pigmentares da retina com um cDNA que codifica a proteína RPE65 humana normal, proporcionando assim o potencial de restaurar o ciclo visual. Os pacientes devem ter células retinianas viáveis, conforme avaliado pelo médico responsável pelo tratamento.

Os resultados do Estudo de Fase III AAV2-hRPE65v2-301 (um estudo aberto, randomizado, em dois centros clínicos) demonstram que a injeção subretiniana bilateral quase simultânea de *voretigene neparvoveque* é uma opção de tratamento eficaz para pacientes com distrofia retiniana associada à mutação RPE65 bialélica. Consistente com o mecanismo de ação (restauração da atividade enzimática) e a cinética estabelecida da expressão de RPE65 a partir de um vetor AAV2, ganhos na visão funcional (*Multi-Luminance Mobility Test*[®] [MLMT[®]]) e função visual (FST, VA e VF) foram observados dentro de 30 dias após a administração do vetor.

O desfecho primário de melhora significativa na visão funcional em níveis mais baixos de luz foi atingido, e melhorias na função visual também foram observadas. Resultados semelhantes foram notados nos indivíduos de controle que receberam o tratamento.

Embora os dados além do Ano 1 tenham sido limitados (Ano 7, Ano 8 e Ano 9), os dados de eficácia disponíveis indicam um efeito de tratamento consistente, clinicamente significativo e durável. Todos os indivíduos do estudo de Fase III e dois dos estudos de Fase I foram posteriormente inscritos no estudo de acompanhamento de longo prazo (estudo AAV2-hRPE65v2-LTFU-01).

Além do *voretigene neparvoveque*, não existem tratamentos farmacológicos aprovados disponíveis para qualquer condição degenerativa hereditária da retina. O tratamento clínico é de suporte, como o uso de aparelhos para baixa visão e treino de orientação e mobilidade.

Apesar de haver menos dados disponíveis nos anos posteriores, as informações coletadas indicam que o tratamento é eficaz a longo prazo, mantendo benefícios consistentes e relevantes para os pacientes mesmo após vários anos demonstrando que a terapia gênica com *voretigene neparvoveque* é um tratamento que responde a uma necessidade médica significativa não atendida por pacientes que sofrem perda de visão devido à distrofia retiniana associada à mutação bialélica do RPE65.

4. ANÁLISE DOS DADOS DE SEGURANÇA

As reações adversas ao produto podem ter sido relacionadas com o componente ativo *voretigene neparvoveque*, o procedimento de injeção subretiniana, a utilização concomitante de corticosteróides ou uma combinação destes procedimentos e produtos, conforme notificado no perfil de segurança.

Durante o início do intervalo de relatório desta avaliação (24/julho/2023 a 23/julho/2024), as preocupações de segurança foram:

Tabela 2. Preocupações de segurança para Luxturna®

Tópico de Segurança		Informação
Riscos importantes identificados		
(Riscos importantes são aqueles que necessitam de atividades especiais de gestão de risco para investigar ou minimizar o risco, de modo a que o medicamento possa ser administrado com segurança. Os riscos identificados são preocupações para as quais existem provas suficientes de uma ligação com a utilização de Luxturna®)	Aumento da pressão intraocular	A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 194 eventos (14,2%) por 1.370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Entre os EAs avaliados como relacionados ao procedimento de administração dentro do programa clínico para voretigene neparvoveque, todos foram de gravidade leve ou moderada e todos os eventos foram resolvidos sem sequelas. Os EAs são reversíveis. O tratamento adequado na fase inicial pode evitar complicações irreversíveis. O risco está relacionado ao procedimento de administração, que não é exclusivo do produto. Considerando isso, espera-se que o risco tenha um impacto mínimo no paciente.
	Ruptura da retina	A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 20 eventos (1,5%) por 1.370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Todos os eventos relacionados relatados no programa clínico para voretigene neparvoveque não foram graves e resolvidos sem sequelas. O risco está associado ao procedimento de administração, tanto a vitrectomia quanto a injeção subretiniana, que não é exclusiva do produto. Considerando isso, o impacto desse risco no paciente individual é mínimo.
	Descolamento de retina	A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 19 eventos (1,4%) por 1.370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Os descolamentos da retina podem ser causados por uma ruptura da retina. O risco está associado ao procedimento de administração, tanto a vitrectomia quanto a injeção subretiniana, que não é exclusiva do produto. O impacto desse risco no paciente individual é considerado mínimo.

Catarata

A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 118 eventos (8,6%) por 1.370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Todos os eventos relatados no programa clínico para voretigeno neparvoveque não foram graves. Procedimentos eletivos de extração de catarata foram realizados para alguns dos eventos. Todos os eventos foram leves ou moderados. Considera-se que o risco está relacionado com o procedimento de administração que não é exclusivo do medicamento e com a doença subjacente. Considerando isso, o impacto da administração do medicamento no paciente individual é considerado mínimo.

Inflamação intraocular e/ou infecção relacionada ao procedimento

A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 169 eventos (12,3%) por 1.370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Todos os eventos relatados no programa clínico para voretigeno neparvoveque não foram graves e todos os eventos foram resolvidos. Os eventos foram leves ou moderados em gravidade. Considera-se que o risco está relacionado com o procedimento de administração que não é exclusivo do produto. Considerando isso, o impacto da terapia com o medicamento em cada paciente é considerado mínimo.

Distúrbios maculares

A taxa cumulativa de notificação do risco durante o período pós-comercialização é de 62 eventos (4,5 %) por 1370 olhos tratados cumulativamente até 23 de julho de 2024. Um evento de distúrbio da retina (perda da função foveal) relatado no programa clínico de voretigeno neparvoveque foi grave e considerado de gravidade moderada e se recuperou / resolveu com sequelas (crônica / estável). Três eventos de distúrbio da fóvea da retina (perda da função da fóvea) relatados em estudos não intervencionistas foram considerados graves e seu resultado permaneceu inalterado. Os demais eventos foram de gravidade leve a moderada. O risco está relacionado ao procedimento de administração que não é exclusivo do produto. Portanto, o impacto desse risco no paciente individual é considerado mínimo.

Riscos potenciais importantes

(Preocupações para as quais uma associação com o uso deste medicamento é possível com base nos dados disponíveis, mas essa associação ainda não foi estabelecida e precisa de avaliação adicional)	Tumorigenicidade	Potencialmente fatal, mas com probabilidade mínima de ocorrência com base em estudos até o momento. Nenhuma evidência de estudos com o produto.
	Resposta imune do hospedeiro	Não foi observada resposta inflamatória clinicamente significativa ao produto experimental e não foi observada toxicidade limitante da dose no programa. Portanto, espera-se que o impacto no paciente individual seja mínimo.
	Transmissão a terceiros	Pode ocorrer um nível transitório e baixo de excreção vetorial nas lágrimas do paciente. Não foram relatados casos de transmissão a terceiros durante o desenvolvimento clínico do voretigene neparvoveque. Não foram relatados eventos pós-comercialização cumulativamente até 23 de julho de 2024.

Informações Faltantes

(Informações sobre a segurança do medicamento que estão atualmente ausentes e que devem ser coletadas, por exemplo, sobre a utilização prolongada do medicamento)	Eficácia a longo prazo (> 4 anos)	A eficácia foi determinada até quatro anos no programa de desenvolvimento clínico com o estudo observacional em andamento LTFU AAV2-hRPE65v2-LTFU-01. Devido à natureza do medicamento, a eficácia a longo prazo deve ser considerada como informação faltante para garantir que o equilíbrio risco-benefício do produto seja mantido.
	Uso na gravidez e lactação	Não se sabe se o perfil de segurança nessa população de pacientes será diferente do restante da população que receberá o vetor. A biodistribuição fora do olho é limitada e foi detectável apenas até três dias após a administração. Com essa exposição sistêmica limitada, a infecção por AAV no feto é altamente improvável. No entanto, dada a natureza do produto, é necessário monitorar o perfil de segurança nessa população de pacientes.
	Utilização em crianças < 3 anos	Durante o desenvolvimento clínico do voretigene neparvoveque, houve a preocupação de que a cirurgia represente risco em crianças < 3 anos de idade. Desde então, no entanto, instrumentos cirúrgicos e a técnica em

cirurgia pediátrica da retina evoluiu e o procedimento cirúrgico não é mais considerado de risco aumentado nessa faixa etária. A proliferação celular da retina não está completa até 8-12 meses e crianças <12 meses não devem receber o produto, pois o número de células retinianas viáveis pode ser baixo, potencialmente afetando a eficácia e, portanto, impactando a relação benefício-risco do produto nesta população de pacientes.

Segurança a longo prazo
(> 9 anos)

A segurança foi determinada até nove anos no programa de desenvolvimento clínico para um número limitado de pacientes com observação em andamento no estudo LTFU AAV2- hRPE65v2-LTFU-01. Devido à natureza do medicamento, a segurança a longo prazo deve ser considerada como informação faltante para garantir a manutenção do equilíbrio benefício-risco. Além disso, os detentores de registro planejam incluir todos os pacientes tratados nos primeiros cinco anos comercialização no registro de pacientes para monitorar o perfil de segurança do produto.

A revisão dos dados de todas as fontes durante o período cumulativo não revelou nenhuma nova informação relevante sobre o referido risco potencial importante e a caracterização do risco.

Durante o período de relatório encerrado em 23 de julho de 2021 (DLP), foi reportado um novo sinal de segurança relacionado à perda de visão causada por atrofia coriorretiniana progressiva. Após uma análise detalhada, foi constatado que o sinal, identificado como "atrofia retiniana", exigia alterações nos documentos regulatórios e informativos. Na época, o *Core Data Sheet* (CDS) e os textos de bula locais foram atualizados para incluir "atrofia coriorretiniana" como uma nova reação adversa identificada na experiência pós-comercialização do medicamento. A *Core Data Sheet* (CDS) é um documento regulatório padronizado que contém informações completas e centralizadas sobre um medicamento, compiladas e mantidas pelo fabricante. Ele serve como a referência principal para preparar documentos locais, como bulas e rótulos, para submissão às autoridades regulatórias de diferentes países.

No Brasil, a Anvisa foi notificada sobre esta reação adversa em 19 de julho de 2021, e os textos de bula foram revisados e publicados com as atualizações em 29 de outubro de 2021. Adicionalmente, o texto atual da bula do produto apresenta informações adicionais sobre atrofia coriorretiniana, conforme atualização ocorrida em 28 de maio de 2025. Vide site da Anvisa: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=luxturna>:

“Reações adversas ao medicamento de estudos não intervencionais, notificações espontâneas e casos da literatura (frequência desconhecida)”

As seguintes reações adversas foram derivadas da experiência pós-comercialização com Luxturna[®] por meio de estudos sem intervenção, relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar com segurança sua frequência, que é, portanto, categorizada como desconhecida. As reações adversas medicamentosas são listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Em cada grupo de frequência, as reações adversas ao medicamento são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 9-4 Reações adversas a medicamentos de estudos não intervencionais, relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Desordens oculares

*Atrofia coriorretiniana**

**Inclui termos preferenciais degeneração da retina, despigmentação da retina e atrofia do local de injeção.”*

Atrofia coriorretiniana

A atrofia coriorretiniana foi relatada como uma reação adversa durante a experiência pós-comercialização e relatada como progressiva em alguns pacientes. Os eventos foram temporalmente relacionados ao tratamento e ocorreram na área tratada estimada do local da bolha e fora da área da bolha. A atrofia retiniana pode envolver a fóvea com possíveis efeitos negativos na visão central.

Após relatos de atrofia coriorretiniana no cenário pós-comercialização, foi realizada uma revisão retrospectiva das fotografias de fundo de olho disponíveis em 39 dos 41 pacientes inscritos nos estudos clínicos.

No estudo de fase 3, a atrofia coriorretiniana macular foi encontrada em 15,4% dos olhos tratados antes do tratamento, em 42,6% no ano 1 e em 55,6% após o ano 1. No estudo de fase 1, a atrofia coriorretiniana macular estava presente em 35% antes do tratamento, em 66,7% no ano 1 e em 73,9% após o ano 1. Os olhos de controle não tratados mostraram as seguintes taxas de atrofia coriorretiniana: 5,9% no início e 11,1% no ano 1 no estudo de fase 3; 40% no início, 42,9% no ano 1 e 41,7% após o ano 1 no estudo de fase 1.

Algumas dessas atrofias envolveram a fóvea. No estudo de fase 3, houve envolvimento da fóvea em 1,9% dos olhos tratados antes do tratamento, bem como no ano 1 e em 5,6% após o ano 1. No estudo de fase 1, a fóvea estava envolvida em 30% dos olhos tratados antes do tratamento, em 38,9% no ano 1 e em 47,8% após o ano 1. No estudo de fase 3, as atrofias nos olhos de controle não tratados não envolveram a fóvea.

No estudo de fase 1, 40% das atrofias em olhos de controle não tratados envolveram a fóvea no início do estudo, 42,9% no ano 1 e 33,3% após o ano 1.

Além disso, o Plano de Gestão de Risco (*Risk Management Plan – RMP*) foi revisado para atualizar o risco potencial importante: "Perda de visão devido à atrofia coriorretiniana progressiva" para risco identificado importante. O plano estabeleceu medidas rigorosas de acompanhamento para monitorar eventos relacionados, com foco especial no envolvimento da fóvea e na possibilidade de perda de visão associada ao tratamento com *voretigene neparvoveque*.

A revisão dos casos pós-comercialização recebidos no intervalo de relatório atual, juntamente com uma revisão dos casos cumulativos com base nos novos critérios de casos notáveis definidos, sugere que a administração subretiniana de Luxturna[®] pode estar associada à atrofia coriorretiniana progressiva. Este evento também está sendo monitorado em estudos não intervencionistas.

Com base nos dados cumulativos que contribuem para a caracterização do risco, incluindo casos adicionais de atrofia coriorretiniana relatados com envolvimento foveal e/ou deficiência visual associada, e um aumento na taxa de notificação de eventos relacionados, a Novartis atualizou esse risco de um risco potencial importante para um risco identificado importante na nova versão do RMP e o renomeou como "atrofia coriorretiniana progressiva com deficiência visual" para refletir os vários graus de deficiência visual como observado durante a PMS. Nenhuma alteração adicional foi necessária no *Core Data Sheet* ou texto de bula local, uma vez que o risco já estava incluído.

Os riscos importantes mapeados durante o período de referência já são apresentados no texto de bula. Após a avaliação, nenhuma ação foi tomada por razões de segurança durante o intervalo do relatório. Portanto, as reações adversas apresentadas no texto de bula para profissionais de saúde e pacientes também não foram alteradas.

Não houve grandes achados de segurança de estudos não clínicos *in vivo* e *in vitro* durante o período abordado neste relatório.

5. OUTRAS INFORMAÇÕES RELEVANTES

Durante o período do relatório, não foi identificado um padrão de utilização do Luxturna[®] para além das recomendações da empresa. Foi realizada uma pesquisa para overdose, abuso, uso indevido e uso *off-label*.

Quatro casos de overdose intencional foram identificados. Não foi identificada nenhuma tendência/padrão específico para overdose após a análise destes casos e as doses mais altas foram administradas intencionalmente pelo médico.

Não foram identificados relatos de uso *off-label*. Foram identificados quatro casos de abuso/uso indevido. O potencial de uso indevido e abuso para esta terapia gênica é considerado insignificante com base no fornecimento controlado e sua administração por cirurgiões vítreo-retinianos treinados em salas cirúrgicas.

A revisão dos relatórios de erros de medicação não revelou nenhum padrão ou outras informações de segurança que afetem a avaliação de risco-benefício para *voretigene neparvoveque*. A mitigação e prevenção são realizadas por meio do treinamento dos centros e de todos os profissionais de saúde envolvidos com a administração do produto ao paciente.

6. ANÁLISE INTEGRADA DE BENEFÍCIO-RISCO

Luxturna[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com perda de visão devido a distrofia hereditária da retina causada por mutações bialélicas do RPE65 confirmadas e que tenham suficientes células retinianas viáveis. A injeção de *voretigene neparvoveque* no espaço subretiniano resulta na transdução de algumas células epiteliais pigmentares da retina com um cDNA que codifica a proteína RPE65 humana normal, proporcionando assim o potencial de restaurar o ciclo visual.

Os pacientes devem ter células retinianas viáveis, conforme determinado pelo médico responsável pelo tratamento. Pacientes com distrofia retiniana causada por mutações bialélicas do RPE65 tem deficiência da RPE65 isomerase, levando a incapacidade de regenerar o 11-cis-retinal e a resposta prejudicada a luz. O acúmulo de precursores tóxicos proximais ao bloqueio leva eventualmente a morte das células do RPE, o que resulta na morte dos fotorreceptores e subsequentes sequelas clínicas.

A amaurose congênita de Leber (LCA) e a retinite pigmentosa (RP) são subgrupos comuns de distrofia retiniana, caracterizados por cegueira de início precoce e perda progressiva da visão. Atualmente, não há tratamentos farmacológicos aprovados para condições degenerativas hereditárias da retina, tornando o *voretigene neparvoveque* uma terapia gênica valiosa que atende a essa necessidade médica não atendida.

A avaliação do risco-benefício de Luxturna[®] incluiu avaliações dos objetivos primários, secundários e exploratórios, bem como as características dos eventos avaliados como relacionados ao tratamento com *voretigene neparvoveque* ou ao procedimento de administração. Nenhuma outra preocupação nova e importante de segurança e eficácia foi recebida durante o intervalo relacionado a este relatório que alterasse o perfil de benefício-risco estabelecido para *voretigene neparvoveque*, com base nos dados cumulativos até o momento. Os dados cumulativos também ilustraram eficácia sustentada nos participantes do estudo de acompanhamento de longo prazo - AAV2-hRPE65v2-LTFU-01.

Considerando os benefícios potenciais do *voretigene neparvoveque* em indivíduos com distrofia retiniana devido a mutações bialélicas do RPE65 e todos os dados disponíveis sobre possíveis riscos de Luxturna[®] dos três estudos clínicos intervencionistas concluídos, dois estudos intervencionistas em andamento (estudo LTFU e CLTW888A11301) e experiência pós-comercialização, o perfil de risco-benefício do *voretigene neparvoveque* permanece favorável.

7. CONCLUSÃO

Com base nos dados demonstrados pela empresa Novartis, frutos de pesquisas clínicas de acompanhamento de longo prazo de pacientes que receberam o Luxturna[®] em cenários de ensaios clínicos e pesquisas clínicas observacionais pós-registro, a Anvisa considera que o *balanço benefício-risco* do *voretigene neparvoveque* permanece inalterado.

Os dados demonstraram que o medicamento continua a oferecer benefícios terapêuticos significativos e duráveis para pacientes com distrofia retiniana associada a mutação no gene RPE65, atendendo a uma necessidade clínica não suprida. Além disso, os resultados indicaram que o perfil de segurança observado é consistente com o já documentado, inclusive com definição de reação adversa "atrofia coriorretiniana" na lista de reações relacionadas ao *voretigene neparvoveque*, com a frequência "desconhecida", alterando texto de bula de forma garantir maior transparência e segurança para médicos e pacientes.

O Termo de Compromisso associado ao registro excepcional do Luxturna[®] (*voretigene neparvoveque*) foi cumprido integralmente pela empresa em relação às obrigações com vencimento até 2025, incluindo as informações referentes à população brasileira, além dos compromissos relacionados ao controle de qualidade do produto. No processo de Renovação do Registro, foram mantidos compromissos regulatórios de acompanhamento clínico, com estudos e relatórios previstos para continuar em monitoramento até 2029. Esses compromissos têm como

objetivo gerar evidências adicionais sobre a segurança e a efetividade de longo prazo do tratamento. O acompanhamento até 2029 representa a continuidade da geração de evidências em longo prazo, conforme esperado para uma terapia gênica, permitindo que a Anvisa acompanhe de forma contínua o perfil de segurança, a durabilidade da resposta e a efetividade clínica do Luxturna[®] na prática clínica.

A Anvisa reforça a importância do monitoramento contínuo da segurança e eficácia do Luxturna[®] ao longo de todo o seu ciclo de vida. Dessa forma, o Luxturna[®] permanece uma opção terapêutica valiosa para o tratamento dessa condição rara e debilitante.

8. GLOSSÁRIO DE ABREVIações

- CBPF: Certificado de Boas Práticas de Fabricação
- CDS: *Core Data Sheet* (Folha de Dados Básicos)
- CSR: *Clinical Study Report* (Relatório de Estudo Clínico)
- DLP: Data de corte de dados (*Data Lock Point*)
- EA: Evento Adverso
- EAG: Evento Adverso Grave
- EMA: Agência Europeia de Medicamentos (*European Medicines Agency*)
- ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Estudo de Tratamento Precoce da Retinopatia Diabética)
- FST: Limiar de sensibilidade à luz de campo total (*Full-Field Light Sensitivity Threshold*)
- IOP: Pressão intraocular (*Intraocular pressure*)
- MAH: *Marketing Authorization Holder* (Detentor da Autorização de Comercialização)
- MLMT: *Multi-Luminance Mobility Test* (Teste de Mobilidade com Multiluminância)
- PASS: Estudo de Segurança Pós-Autorização (*Post-Authorization Safety Study*)
- PMS: *Post-Marketing Surveillance* (Vigilância Pós-Comercialização)
- PSUR: Relatório Periódico de Atualização de Segurança (*Periodic Safety Update Report*)
- RMP: *Risk Management Plan* (Plano de Gestão de Risco)
- TTO: *Time to Onset* (Tempo até o início)
- UE: União Europeia
- VF: *Visual Field* (Campo Visual)