COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA
PARECER TÉCNICO Nº 1270/2022/SEI-CTNBio - Membros
PARECER TÉCNICO
Setoriais Vegetal/Ambiental
Dr. Sérgio Akira Uyemura

Há informação Confidencial no corpo **deste Parecer**?	
X	**SIM**
	NÃO

Processo SEI nº: 01245.004690/2022-80

Requerente: BioMarin Farmacêutica Ltda.

CQB: 571/21

Assunto: Solicitação de parecer para liberação comercial do produto Roctavian (valoctocogenoroxa parvoveque).

Extrato Prévio: 8233/2022, publicado no Diário Oficial da União em 25/04/2022

Reunião: 255ª Reunião Ordinária da CTNBio, realizada em 6 de outubro de 2022.

Decisão: DEFERIDO

1. FUNDAMENTAÇÃO TÉCNICA

A requerente BioMarin Farmacêutica Ltda., por meio de sua Responsável Legal, Sr. Patrice Yvon Gracian Lebrun, solicita parecer técnico da CTNBio referente à liberação comercial do produto ROCTAVIAN (valoctocogenoroxa parvoveque), indicado para hemofilia A grave (deficiência congênita de fator VII), a ser analisado de acordo com as normas postuladas pela Resolução Normativa n° 21, de 15 de junho de 2018.

A CTNBio informa que de acordo com o parágrafo 5º do artigo 38 do Regimento interno da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança e instruído pela NOTA TÉCNICA Nº 16/2022/SEI-CTNBio - Membros, o Presidente da CTNBio manteve o sigilo concedido para as informações

contidas no volume confidencial (Processo Sigiloso Nº 01245.004691/2022-24).

A Declaração de Veracidade das informações encontra-se no documento SEI 9630997.

A Comissão Interna de Biossegurança emitiu a seguinte conclusão (documento SEI 9630976):

"Considerando, portanto, o recurso de segurança utilizado no desenvolvimento do sistema retroviral e, também, levando em consideração as condições de uso controladas e contidas em que ocorre a administração do produto (em ambiente hospitalar, com equipe treinada para atender com protocolos locais de biossegurança) os riscos do OGM para o meio ambiente não são considerados relevantes."

A requerente encaminha documentação (Apêndice II - páginas 115 a 160 do arquivo confidencial) com a aprovação do produto em diversos países, como Alemanha, Austrália, Bélgica, Espanha, França e Itália.

Informações Gerais (de acordo com informações do demandante)

Sobre a Doença

A hemofilia A (HA) é um distúrbio hemorrágico recessivo ligado ao cromossomo X que afeta aproximadamente 1 em 5.000 homens (Iorio et.al., 2019). É causada pela deficiência na atividade do fator VIII de coagulação (FVIII), um cofator essencial na via intrínseca da coagulação. As manifestações clínicas de deficiência grave de FVIII são episódios frequentes de sangramento não provocado nas articulações e tecidos moles, causando incapacidade permanente e, ocasionalmente, óbito, principalmente após hemorragia cerebral.

Esse distúrbio pode ser hereditário, devido a uma aberração genética, ou um processo imunológico adquirido, levando a quantidades insuficientes de FVIII ou a um FVIII disfuncional, mas todos são caracterizados por um processo de coagulação defeituoso. O fenótipo clínico de pacientes com HA geralmente se correlaciona fortemente com o nível de expressão residual. HA grave é classificada como atividade do FVIII inferior a 1% (<1 UI/dL) da atividade normal, a doença moderada compreende 1-5% (1- 5 UI/dL) da atividade da atividade normal e a forma leve é 5-<40% (5-40 UI/dL) da atividade normal. Indivíduos com doença moderada podem apresentar manifestações semelhantes às observadas em pacientes com HA grave, resultando em um fenótipo de sangramento comparável.

Segundo SummitSaude, a hemofilia é considerada rara: em a cada 16 mil brasileiros, 1 é hemofílico. Segundo dados do Ministério da Saúde, existem cerca de 13 mil pacientes com hemofilia A e B no Brasil, que é o país com a quarta maior população de hemofílicos do mundo, segundo a Federação Mundial de Hemofilia (WFH, 2020). Em 2020, havia 10.985 pacientes com hemofilia A, a mais comum, e 2.165 com hemofilia B, a mais rara, cadastrados no Sistema Hemovida Web Coagulopatias (UNA-SUS).

O tratamento de HA grave em países ocidentais (Berntorp et al., 2012) consiste na injeção intravenosa de concentrados de proteína FVIII derivados do plasma ou recombinantes (rhFVIII), no momento de um sangramento para controlá-lo ou profilaticamente, 2-3 vezes por semana, para prevenir episódios hemorrágicos. A meia-vida curta do FVIII (~ 8-12 horas para a maioria dos produtos aprovados) necessita de infusões frequentes e, embora seja um grande avanço no tratamento de HA, torna este tratamento extremamente caro para a maioria dos pacientes com hemofilia A no mundo, além de continuar a ser comum que pacientes com HA grave continuem a ter múltiplos eventos de sangramento na terapia profilática [taxa de sangramento anual (ABR) mediana de 1-4 com tratamento profilático em um estudo observacional retrospectivo publicado recentemente e entre 1-2 em 6 estudos intervencionais prospectivos de FVIII] e terapia somente sob demanda (ABR mediana de 4,5-18 em um estudo retrospectivo publicado recentemente (Berntorp et al., 2017) e entre 20-60 em 6 estudos prospectivos de intervenção do FVIII). Esses indivíduos desenvolvem artropatia debilitante e têm um risco substancialmente aumentado de óbito por hemorragia durante a vida (Stonebraker et al., 2010; Iorio et al., 2019).

A modificação química [por exemplo, conjugação direta de polímeros de polietilenoglicol (PEG)] e bioengenharia de FVIII (por exemplo, proteínas de fusão FVIII-Fc) melhoram a meia-vida em aproximadamente 50% (18-19 horas) e, portanto, mostram-se promissores na dosagem reduzida e na manutenção dos níveis de atividade acima de 1% para uma maior proporção de intervalo de dose (Kaufman, 2013). No entanto, os pacientes com HA grave que são tratados com FVIII de meia-vida prolongada permanecem dependentes de infusões múltiplas para manter níveis críticos de atividade do FVIII. Portanto, essas variantes de FVIII de meia-vida estendida não eliminam a necessidade de administração de proteína FVIII por toda a vida (Hay, 2012). Há, portanto, uma forte necessidade médica não atendida de um tratamento totalmente preventivo de HA para dar aos pacientes um nível de FVIII compatível com uma vida normal e sem hemorragia.

A terapia gênica oferece o potencial de terapia modificadora da doença pela produção endógena contínua de FVIII ativo humano (hFVIII) após uma única

infusão intravenosa de um vetor que codifica a sequência gênica apropriada para a expressão epissomal de longo prazo. A hemofilia A é adequada para uma abordagem de substituição gênica porque as manifestações clínicas são atribuídas à falta de um único produto gênico (FVIII) que circula em quantidades mínimas (100 - 200 ng/mL) no plasma. O controle rigidamente regulado da expressão gênica não é essencial, e mesmo aumentos modestos no nível de FVIII (qualquer aumento no nível plasmático de 2 ng/mL induzem um aumento na atividade de 1%) pode melhorar a forma grave de hemofilia A (Srivastava et al, 2013).

Dessa forma, mudanças relativamente pequenas na atividade do FVIII endógeno podem resultar em melhorias clinicamente relevantes no fenótipo da doença. Assim, o objetivo da terapia gênica é um aumento modesto do hFVIII. Finalmente, a resposta do FVIII circulante à transdução do gene pode ser avaliada usando parâmetros validados quantitativos em vez de qualitativos, que são facilmente avaliados na maioria dos laboratórios clínicos (Pasi, 2001).

Diversas estratégias diferentes de transferência de genes para a substituição do FVIII foram avaliadas, mas os vetores virais adenoassociados (AAV) mostraram a maior promessa. Eles têm um perfil de segurança excelente e bem definido, e podem direcionar a expressão do transgene de longo prazo com tropismo e especificidade do promotor para tecidos específicos, como o fígado (para os serotipos 2, 5 e 8, entre outros). De fato, um ensaio clínico de terapia gênica em andamento para um distúrbio relacionado, hemofilia B, estabeleceu que a expressão estável (acompanhamento médio de 6,7 anos) do fator IX humano (hFIX) em níveis que são suficientes para a conversão de seu fenótipo de sangramento de grave a moderada ou leve foi atingido após uma única infusão intravenosa periférica do vetor AAV8-hFIX. Diversos participantes neste estudo puderam descontinuar a profilaxia com o fator sem sofrer hemorragias espontâneas, mesmo quando realizavam atividades que anteriormente resultavam em sangramento. Assim, o tratamento com terapia gênica resultou em uma melhora substancial em sua qualidade de vida (Nathwani et al, 2014).

Sobre o Produto

ROCTAVIAN (valoctocogenoroxaparvoveque) é um vetor de terapia gênica, incompetente para replicação, sendo uma versão inativa de um tipo selvagem não-patogênico do vírus adenoassociado/sorotipo 5 (AAV5) que foi modificado para conter o gene do fator VIII que participa da coagulação do sangue. Após a infusão espera-se que o vírus carregue o gene do fator VIII para as células do fígado, permitindo a produção do fator VIII ausente.

O tipo de vírus utilizado neste medicamento ('vírus adeno-associado') não causa doença em humanos.

O produto contém um organismo geneticamente modificado. Cada frasco-ampola de valoctocogenoroxaparvoveque contém 8 ml de uma solução contendo 2 x 10^{13} genomas de vetor por ml (16 x 10^{13} genomas de vetor por 8 ml). A dose recomendada de ROCTAVIAN é de 6 x 10^{13} genomas de vetores por quilograma (vg/kg) de peso corporal, administrado apenas como uma única infusão intravenosa.

ROCTAVIAN, portanto, é indicado para o tratamento de adultos com hemofilia A grave (deficiência congênita de fator VIII) sem história de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detectáveis para o vírus adeno-associado do sorotipo 5 (AAV5).

Origem do produto

Os materiais de partida são produzidos sob controles de Boas Práticas de Fabricação (BPF) para BioMarin pela Aldevron em Fargo, ND, EUA, testados e liberados pela Aldevron e BioMarin, caracterizados e qualificados para uso BPF pela BioMarin e monitorados quanto à estabilidade pela BioMarin. A Aldevron e a BioMarinPharmaceutical Inc. mantêm a responsabilidade geral pelos testes de bacmídeos nos casos em que testes individuais são subcontratados.

A produção de valoctocogenoroxaparvoveque ocorre na Leveroni Manufacturing Facility (LMF), que foi projetada e construída para fabricar produtos de terapia gênica, incluindo o produto formulado a granel (FBDS) e medicamento acabado (DP), para uso clínico e comercial. O LMF faz parte do Campus BioMarinPharmaceutical Inc. Novato na Califórnia, EUA. O projeto da instalação está em conformidade com as diretrizes de contenção física Nível 2 – Grande Escala (BSL2-LS) do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) para a fabricação de materiais biológicos. O nível de contenção física é consistente com o recomendado para produção em larga escala envolvendo vírus incompetentes para replicação.

Informações sobre o Organismo Geneticamente Modificados - OGM

A identificação do evento de transformação genética, objetivo e utilização do MGM e seus derivados

ROCTAVIAN (valoctocogenoroxaparvoveque) 1 é um produto de terapia gênica baseado em um vetor viral adeno-associado (AAV) de ocorrência natural.

O cassete de expressão é incompetente para replicação e mais detalhes são descritos na Cópia Confidencial. A ausência de todas as sequências de codificação viral serve para maximizar a capacidade de empacotamento e contribui para a baixa imunogenicidade e citotoxicidade dos vetores rAAV quando entregues in vivo (Wang et al., 2019). Além disso, os vetores rAAVsão não patogênicos e incompetentes para replicação, mesmo na presença de um vírus auxiliar, uma vez que não possuem os genes rep, cap e aap necessários para a replicação.

O objetivo de utilização de valoctocogenoroxaparvoveque é o tratamento de adultos com hemofilia A grave (HA; deficiência congênita do fator VIII) sem histórico de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detectáveis para o sorotipo 5 do vírus adeno-associado (AAV5). O medicamento aumenta a capacidade do organismo de produzir o fator VIII, que previne o sangramento ou reduz os episódios de sangramento em pessoas com essa condição.

Classificação taxonômica

Família: Parvovirdae Subfamília: Parvovirinae Gênero: Dependoparvovirus Espécie: adeno-associado sorotipo 5

Os genes introduzidos, organismos de origem e suas funções específicas; fornecendo, quando aplicável, informações relacionadas ao número de cópias inseridas, localização do inserto no genoma e sequências flanqueadoras do gene

Início das informações confidenciais

Em valoctocogenoroxaparvoveque, o genoma do vetor compreende um cassete de expressão de transgene que consiste em um promotor humano híbrido específico do fígado (HLP), a sequência de codificação hFVIII-SQ otimizada por códon e um sinal de poliadenilação sintético. O cassete de expressão é inserido entre duas sequências ITR de AAV2 e o genoma é empacotado em um capsídeo de AAV5.

O cassete de expressão de transgene contém um domínio B humano deletado (BDD), um ligante SQ contendo o gene do fator VIII (McIntosh et al., 2013) com um sinal de poliadenilação sintético 5' (SpA) (Levitt, 1989) sob o controle do promotor de fígado humano híbrido (HLP). O hFVIII-SQ expresso substitui o fator VIII de coagulação ausente, necessário para uma hemostasia eficaz.

O genoma do vetor hFVIII-SQ é composto por um cassete de expressão de transgene de 4680 nucleotídeos de fita simples inserido entre as sequências de ITR de fita dupla 3' e 5' de AAV2 (ITR2). Estas sequências ITR idênticas, de 145 nucleotídeos, são as únicas sequências de AAV absolutamente necessárias em cis para funcionar como origem de replicação; elas compreendem <6% do genoma viral total.

O genoma do vetor hFVIII-SQ é empacotado em um capsídeo de AAV5. O tropismo do capsídeo AAV5 (Berns; Bohenzky, 2019) determina a ligação e a absorção nos hepatócitos, bem como o tráfego para o núcleo celular (Wang at al, 2019). Após o desempacotamento do genoma do vetor no núcleo da célula, a recombinação entre as ITRs gera genomas de vetores circulares de fita dupla que persistem principalmente como epissomas não integrados. O hFVIII-SQ expresso a partir desses epissomas é ativo na cascata de coagulação.

Fim das informações confidenciais

Resumo das construções utilizadas para a obtenção do MGM e o mapa genético utilizado no processo de transformação (transgene/vetor)

Início das informações confidenciais

Os mapas de plasmídeo doador de hFVIII e rep/cap são fornecidos neste processo, com um resumo das características de design do cassete rep/cap que minimizam o potencial de geração de AAV competente para replicação durante o processo de fabricação. Um detalhamento mais aprofundado da produção de bacmídeos é apresentado no Apêndice III que acompanha esta Cópia Confidencial.

Fim das informações confidenciais

Classe de Risco

Classe de Risco 1

Métodos utilizados para a modificação genética

Início das informações confidenciais

AAV5-hFVIII-SQ é fabricado em células hospedeiras de inseto Sf9 por co-infecção com hFVIII e baculovírusrecombinantes rep/cap. Estes baculovírus são gerados por transfecção de células Sf9 com material de partida hFVIII ou bacmídeo rep/cap.

O processo de produção de rAAV baseado em células de insetos usado pela BioMarin requer a co-infecção de células Sf9 com dois baculovírus recombinantes (rBVs); o hFVIIIrBV transportando o genoma do vetor e o rBV rep/cap fornecendo os genes rep e cap de AAV necessários em trans.

Os dois tipos distintos de materiais de partida bacmídeos usados no atual processo de fabricação AAV5- hFVIII-SQ são:

a) material de partida bacmídeohFVIII (bacmídeo recombinante bac-pFB004a-Proto1-FVIII e DNA do plasmídeo auxiliar pMON7124),

b material de partida rep/capbacmid

O DNA bacmídeo recombinante é o componente ativo, porém menor, do material de partida do bacmídeo, enquanto o plasmídeo auxiliar é responsável pela maior parte do DNA.

Os primeiros processos de fabricação de AAV5-hFVIII-SQ (designados como Processo A, B e C, com o Processo C usado para fabricar o primeiro material de ensaio clínico em humanos) usavam materiais de partida de células de inseto infectadas por baculovírus (BIIC) como fonte de rBVs. No entanto, foi determinado durante o desenvolvimento posterior que os BIICs são geracionalmente instáveis, de modo que a geração de um banco de BIIC de nível de trabalho suficiente para produzir AAV5-hFVIII-SQ na escala de processo atual renderia um título de rAAV drasticamente menor. Portanto, os processos de fabricação subsequentes (Processo D em diante) originaram os rBVs de transfecções em processo de materiais de partida bacmídeos (definidos como bacmídeos recombinantes formulados e DNA de plasmídeo auxiliar) em células Sf9 geneticamente não modificadas em vez de BIICs. Essa modificação do processo fornece uma fonte não limitante de rBVs de Passagem 0 (P0), eliminando assim a necessidade de manter, passar e armazenar os BIICs instáveis ou estoques de rBV, e é a chave para um processo mais robusto e escalável.

A geração dos materiais de partida BIIC compreendeu as seguintes etapas:

a) projeto e construção dos plasmídeos doadores que abrigam o gene de interesse (cassete GOI – hFVIII ou genes rep e cap de AAV),

b) transformação e seleção de clones de E. coli contendo os bacmídeos recombinantes, criação de preparações iniciais de DNA bacmídeo recombinante que foram transfectadas em células Sf9 para geração de rBV e, finalmente, produção de bancos BIIC congelados a partir dos rBVs purificados em placa.

Para apoiar o desenvolvimento do processo a montante baseado na transfecção de bacmídeos e para garantir um suprimento adequado de materiais de partida de bacmídeos para o Processo D em diante com uma

qualidade desejada, os clones de *E. coli* que abrigam os bacmídeos recombinantes foram redesenvolvidos. Os materiais de partida bacmídeos foram então fabricados a partir desses clones de *E. coli*. Assim, o caminho

de desenvolvimento que leva e inclui a fabricação do material de partida bacmídeo compreendeu estas etapas:

c) Isolar os plasmídeos doadores das preparações iniciais de DNA bacmídeo recombinante usadas para desenvolver BIICs para os processos iniciais

d) Recriar os bacmídeos recombinantes transformando os plasmídeos doadores isolados nas células E. coli DH10Bac da mesma maneira que foi realizada na etapa b), seguido pela seleção dos clones de E. coli que abrigam bacmídeos recombinantes que perderam espontaneamente o doador plasmídeo (a fim de evitar qualquer possível interferência com o sequenciamento bacmídeo)

e) Gerando o bacmídeo E. coli Master (MCB) e Bancos de Células de Trabalho (WCB)

f) Fabricação de materiais de partida de bacmídeos GMP a partir de E. coli MCB &WCBs.

Fim das informações confidenciais

Produto da expressão do gene inserido no organismo receptor

Início das informações confidenciais

A sequência de proteína correspondente da proteína FVIII-SQ expressa é fornecida no processo. A proteína codificada consiste em uma sequência líder; uma cadeia pesada contendo domínios A1 e A2; uma sequência ligante de domínio SQ de 14 aminoácidos (Sandberg, 2001), que é parte do domínio B de wt FVIII e substitui toda a sequência do domínio B; e uma cadeia leve contendo os domínios A3, C1 e C2. O domínio B completo do FVIII não é necessário para sua atividade de cofator (McIntosh et al., 2013).

Fim das informações confidenciais

Técnicas de detecção gerais e específicas do MGM, apresentando metodologia pertinente

De maneira geral, o DNA do vetor geneticamente modificado pode ser detectado através de um ensaio de reação em cadeia da polimerase do DNA (PCR). Nos estudos clínicosenvolvendo valoctocogenoroxaparvoveque, o método utilizado para detecção da biodistribuição do DNA do vetor no sangue e sua eliminação na saliva, urina, sêmen e fezes foi baseado em um

ensaio validado de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa (qPCR).

Considera-se, assim, o qPCR, o qual detecta o DNA do vetor em vez da proteína do capsídeo, como o método adequado para a detecção específica desse MGM. A escolha da detecção do DNA do vetor em detrimento à proteína do capsídeo se justifica pela sensibilidade excepcionalmente alta do método qPCR em relação aos métodos de detecção da proteína do capsídeo em AAV5, que geralmente não são muito sensíveis para permitir a detecção e a quantificação precisa do vetor derramado em biofluidos, tais quais os anteriormente mencionados.

Avaliação de efeitos pleiotrópicos e epistáticos dos genes inseridos através de pelo menos um caractere fenotípico e um bioquímico, justificando a escolha dos caracteres selecionados

Efeitos desta natureza não são conhecidos ou esperados. Os bancos são testados para confirmação sua identidade, pureza e segurança de acordo com as diretrizes do InternationalCouncil for Harmonizationof TechnicalRequirements for Pharmaceuticals for Human Use ICH 1996 e ICH 1997 e EuropeanPharmacopoeia, 2010 (Ph. Eur - Capítulo geral 5.14 sobre medicamentos de transferência genética para uso humano – Ph, Thesis).

Dessa forma, verificam-se satisfatórios os resultados dos testes para os bancos de células mestre (MCBs - mastercellbanks) e de trabalho (workingcellbanks - WCB) e células no limite de idade celular (LimitofCell Age - LCA), bem como consistência com a clonagem das linhagens. Para além desses parâmetros, são sequenciadas regiões relevantes recombinantes de bancos de células.

A possibilidade de haver interações com efeitos adversos, quando dois ou mais genes forem introduzidos no mesmo MGM por técnicas de ADN recombinante, considerando a função dos genes e o potencial de interação entre os respectivos produtos de expressão

A sequência de aminoácidos codificada pelo genoma do vetor é idêntica nas cadeias pesada e leve da proteína àquela da sequência de referência FVIII. Portanto, espera-se que o produto gênico seja metabolizado naturalmente e da mesma forma que a versão natural.

Os vetores AAV foram utilizados em centenas de pacientes humanos até o momento em ensaios para fibrose cística, artrite reumatóide, Amaurose Congênita de Leber, deficiência de α1-antitripsina, insuficiência cardíaca

congestiva, deficiência de lipoproteína lipase, bem como hemofilia A e B, e se mostraram notavelmente livre de eventos adversos relacionados a vetores (Wang et al., 2019; Srivastava; Carter, 2017; Büning et al., 2015; Mingozzi; High, 2011).

A infecção com tipo selvagem de AVV5 ou wtAAV5 não resulta em nenhuma patologia conhecida em humanos e, da mesma forma, não se prevê que o valoctocogenoroxaparvoveque produza quaisquer toxicidades após a administração única. O valoctocogenoroxaparvoveque é um vetor viral não replicante no qual os principais constituintes do genoma viral foram deletados e substituídos (ver detalhes na Cópia Confidencial). Os únicos elementos genéticos virais de AAV que permanecem são os ITRs, derivadas de AAV2, que flanqueiam cada extremidade do transgene. O transgene codifica uma proteína FVIII que não é tóxica e não é oncogênica (não houve evidência de carcinogenicidade ou tumorigênese observada nos estudos não clínicos completos com valoctocogenoroxaparvoveque ou em qualquer um dos estudos clínicos em onde os pacientes são acompanhados por até 5 anos).

O vetor utilizado na clonagem e seu espectro de hospedeiros, informando se este irá se replicar e permanecer no MGM

O plasmídeo doador usado para gerar recombinante carregando o genoma do vetor é seguro.

O plasmídeo doador não está no produto final e, portanto, não será replicado. Durante as etapas de engenharia genética, um clone sem qualquer impureza de plasmídeo doador foi selecionado como clone final, como forma de evitar qualquer interferência no sequenciamento do gene de interesse no produto. Esta perda espontânea do plasmídeo doador foi confirmada pela sensibilidade das células bacterianas à ampicilina e pela falta de sinal em ddPCR para o gene de resistência à ampicilina presente no plasmídeo doador.

É importante ressaltar que os lotes de produto são rastreados, além de outros parâmetros serem acompanhados tais quais sequenciamento de regiões relevantes de recombinantes de bancos de células mestre (MCBs), bancos de células de trabalho (WCBs) e células nas amostras de LCA evitando quaisquer possíveis alterações do produto.

Finalmente, conforme explicado na Questão 8 anterior, ensaios de infecciosidade são realizados em todos os lotes de medicamentos durante o escalonamento para a produção do medicamento

valoctocogenoroxaparvoveque. Nenhum AVV competente para replicação (rcAAV) foi detectado em nenhum lote.

Avaliação de Risco à Saúde Humana e Animal

Órgãos colonizados

O AAV de sorotipo 5 valoctocogenoroxaparvoveque exibe principalmente tropismo pelo fígado em humanos (Berns; Bohernzky, 2019; Stanford et al., 2019). As modificações genéticas necessárias para criar valoctocogenoroxaparvoveque não afetam seu hospedeiro natural nem seu tropismo tecidual para o fígado.

Espécies hospedeiras do organismo parental

O AAV de sorotipo 5 foi utilizado para modificação genética em valoctocogenoroxaparvoveque. Tais modificações incluem a remoção de toda a maquinaria de replicação de AAV5 (Rep e Cap) tornando o organismo geneticamente modificado incompetente de replicação.

O AAV é uma infecção globalmente endêmica de humanos, conforme demonstrado pela reatividade cruzada de anticorpos na população para um ou mais sorotipos de AAV. Acredita-se que o AAV seja disseminado na natureza através da inalação de gotículas aerossolizadas, contato com membranas mucosas ou ingestão.

No entanto, os sorotipos de AAV de primatas (humanos) não são conhecidos por transferir ativamente material genético para outros organismos que não primatas (Gao et al., 2004) em condições naturais, embora a ausência de zoonose não seja documentada e tenha sido especulado que pode ocorrer em humanos a suínos em condições de contato próximo (Bello et al., 2009).O AAV pode replicar-se nas células de outra espécie quando infectado com AAV in vitro, desde que na presença de um vírus auxiliar ao qual essa espécie seja permissiva, e. AAV humano pode replicar em células caninas se co-infectado com AdV canino (Berns; Bohenzky, 1987).

A soroconversão ocorre durante a infância e geralmente é concomitante com uma infecção por AdV (Tenenbaum 2003). Os anticorpos contra o AAV estão presentes entre 46-96% dos indivíduos em vários estudos (Tenenbaum et al., 2003; Chirmule et al., 1999). Em um relatório recente, a prevalência de reatividade cruzada de IgG para sorotipos específicos foi: AAV1 (67%), AAV2 (72%), AAV5 (40%), AAV6 (46%), AAV8 (38%) e AAV9 (47%). No entanto, a soroprevalência do fator neutralizante foi: AAV2 (59%), AAV1 (50%), AAV8 (19%) e AAV5 (3,2%) (Boutin et al., 2010).

O ciclo de vida do AVV tipo selvagem ou wtAAV envolve fases latentes e líticas. Após a infecção, o wtAAV se liga a um receptor apropriado na superfície da célula alvo, entra na célula e é trafegado para o núcleo e descamado (Wang et al., 2019). As interações primárias são com glicanos de superfície e um receptor de glicoproteína, o receptor de vírus adeno-associado (AAVR), um receptor quase universal envolvido na infecção por AAV; O AAVR é necessário para a transdução eficiente do sorotipo AAV5 (Pillay et al., 2016; Dudek et al., 2018). Diferenças sutis nas preferências de ligação ao açúcar e interações discretas específicas do sorotipo de AAV com os domínios de doença renal policística (PKD) semelhante a Ig de AAVR, codificados nas diferenças de sequência do capsídeo, influenciam as preferências de transdução de tipo celular, ou seja, tropismo, dos vários AAV variantes. AAV5, que é principalmente trófico hepático, tem afinidade significativa para o ácido siálico N ligado e o domínio PKD 1 de AAVR, que promovem a transdução (Kaludov et al., 2001; Pillay, 2017), mas também utiliza o receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas como um receptor secundário (Naso et al., 2001; Pillay, 2017). A via de transporte precisa da superfície celular para o núcleo não é completamente compreendida, mas envolve a internalização por endocitose mediada por clatrina, com os endossomos resultantes contendo AAV passando por uma série de mudanças estruturais dependentes do pH necessárias a partir da transdução e tráfego através do citosol através da rede do citoesqueleto. Após o escape endossômico, o AAV entra no núcleo através do complexo do poro nuclear, onde sofre descamação do capsídeo para liberar o genoma (Wang et al., 2019). O genoma de fita simples é posteriormente convertido em uma forma de fita dupla (iniciada a partir do ITR auto-iniciado na extremidade 3' do genoma), que sofre circularização via recombinação do genoma intramolecular e intermolecular nos ITRs. O processo de circularização e concatemerização estabiliza o genoma de AAV, principalmente como DNA epissomal que persiste em células pós-mitóticas (Schnepp et al., 2005; Samulski; Muzyczka, 2014). Na ausência de um vírus auxiliar, a replicação do AAV é limitada e a expressão do gene viral é reprimida, e o AVV tipo selvagem wtAAV permanece na fase latente indefinidamente. O wtAAV só pode entrar na fase lítica após a coinfecção com um vírus auxiliar que, juntamente com fatores de host, fornece os elementos necessários para permitir a replicação e empacotamento (Daya; Berns, 2008). Os vírus auxiliares conhecidos incluem AdV (Atchison et al., 1965; Henry, 1973), vírus do papiloma humano (Hermonat, 1994; Su et al., 1996; Hermonat et al., 1997), vírus herpes simplex (HSV) (Salo, 1979; Buller, 1981), ou vírus vaccinia (Schlehofer et ai., 1986). A dependência de vírus auxiliares para replicação implica um grau de sazonalidade. Por exemplo, a ocorrência de infecções por AdV é maior durante o outono, inverno e início

da primavera. A replicação de wtAAV em um hospedeiro co-infectado com vírus auxiliar leva de 12 a 24 horas.

Informações disponíveis sobre o nível e duração da imunidade produzida na espécie hospedeira após a vacinação com o MGM e por quanto tempo pode-se detectar o MGM nos animais vacinados ou em seus excrementos, fornecendo as evidências experimentais

Valoctocogenoroxaparvoveque não é uma vacina. É uma modalidade de tratamento de infusão única com capacidade de aliviar as complicações crônicas ao longo da vida dos pacientes, acima e além do que pode ser alcançado com os tratamentos disponíveis.

A possível disseminação do organismo vacinal de animais vacinados para outros não vacinados ou para outras espécies, informando os mecanismos e a frequência deste evento com dados experimentais

O valoctocogenoroxaparvoveque não é uma vacina, mas um vetor AA5 modificado que é incompetente para replicação e não patogênico. As modificações genéticas necessárias para criar valoctocogenoroxaparvoveque incluem a remoção de toda a maquinaria de replicação de AAV5 tornando o organismo geneticamente modificado, replicação incompetente. Portanto, em condições normais de uso, não está prevista a transferência de material genético entre o OGM e outros organismos ou plantas.

Portanto, com base na natureza do valoctocogenoroxaparvoveque e na sua exposição máxima teoricamente transferível de um paciente doseado, o risco de transmissão para indivíduos não tratados é considerado insignificante.

A possibilidade de reversão de uma vacina viral ao estado selvagem, por recombinação ou complementação com outros vírus intracelulares

As sequências de codificação dos genes rep e cap não estão presentes no cassete de expressão. Portanto, o valoctocogenoroxaparvoveque é incompetente para replicação, mesmo na presença de um vírus auxiliar.

Os possíveis efeitos deletérios da vacina sobre animais prenhes e seu potencial teratogênico, descrevendo os testes de eficiência e inocuidade realizados

A hemofilia é um distúrbio ligado ao X e raramente afeta mulheres com doença grave. Aproximadamente 3% da população global diagnosticada

com hemofilia A é do sexo feminino (WFH, 2021). Assim, não se sabe se este medicamento pode causar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade reprodutiva. Portanto, ROCTAVIAN não deve ser usado em mulheres com potencial para engravidar.

Os homens constituem a maioria (> 99%) da população de doentes a ser tratada com valoctocogenoroxaparvoveque. Estudos clínicos estão descritos na Cópia Confidencial. Nenhuma toxicidade associada ao valoctocogenoroxaparvoveque nos órgãos reprodutivos foi observada em nenhum dos animais dosados com valoctocogenoroxaparvoveque. Em estudos, a administração de valoctocogenoroxaparvoveque não resultou em mortalidade, achados de observação clínica, alterações no peso corporal, alterações na química clínica, alterações no peso dos órgãos ou achados macroscópicos ou microscópicos.

Avaliação de Risco ao Meio Ambiente

Microrganismos

Sobre a possibilidade do MGM produzir novas estruturas de resistência à estresses abióticos

Fora de seu hospedeiro, os vírus envelopados não lipídicos, como o AAV, são resistentes a desinfetantes de baixo nível, sobrevivem bem fora do ambiente de laboratório e podem ser facilmente transmitidos por fômites. As partículas de AAV são resistentes a uma ampla faixa de pH (3-9) e resistem ao aquecimento a 56°C por 1 h (Berns; Bohenzky, 1987).

O AAV não forma estruturas de sobrevivência, mas pode permanecer infeccioso por pelo menos 1 mês à temperatura ambiente após simples dessecação ou liofilização. É essa robustez relativa do capsídeo que permite a aplicação de operações robustas de purificação a jusante durante a fabricação de substância e produto, incluindo cromatografia de afinidade e de troca iônica, tratamento com surfactante, ultracentrifugação e várias etapas de filtragem e manuseio de líquidos que são técnicas padrão empregadas na fabricação de medicamentos biológicos (Kattenhorn et al., 2016). Detalhes na Cópia Confidencial. No entanto, eles são defeituosos por natureza e serão incapazes de estabelecer uma infecção na ausência do vírus auxiliar ou de outras funções auxiliares. Mesmo quando uma infecção é estabelecida, AVV tipo selvagem ou wtAAV não é conhecido por causar doença em nenhuma espécie animal.

Agentes biocidas esterilizantes e antimicrobianos com atividade contra o MGM

Como parte do processo de purificação nas unidades operacionais que manipulam o valoctocogenoroxaparvovque, o surfactante Triton X-100 é usado na inativação viral.

A capacidade de sobrevivência e dispersão do MGM no ar, água, solo, e trato digestório quando aplicável, e seu consequente efeito na microbiota dos ambientes em que sobrevive

Os vetores recombinantes 'gutless' (produzidos com deleção quase total dos genes virais). comovaloctocogenoroxaparvoveque, onde a maior parte do genoma viral, exceto os ITRs (de AAV2), estão ausentes, devem exibir características de sobrevivência semelhantes ao AVV de tipo selvagem ou wtAAV porque a estrutura da partícula viral não mudou; as proteínas do capsídeo são aquelas de wtAAV5 e o genoma do vetor é de tamanho semelhante ao genoma de AAV5. No entanto, o valoctocogenoroxaparvoveque exigiria o fornecimento de genes cap e rep em trans para poder replicar e disseminar. A cinética da tripla infecção necessária de uma única célula torna este um evento altamente improvável fora do ambiente artificial de um experimento de laboratório, embora a probabilidade exata de ocorrer permaneça desconhecida. Este risco é minimizado ainda mais, uma vez que, de acordo com as informações do produto, valoctocogenoroxaparvoveque (ROCTAVIAN) é contraindicado em pacientes com infecções agudas ativas (por exemplo, infecções respiratórias agudas ou hepatite aguda) ou infecções crônicas não controladas (por exemplo, hepatite B crônica ativa), porque é possível que tais infecções afetem a resposta valoctocogenoroxaparvoveque e reduzir sua eficácia e/ou causar reações adversas; o tratamento deve ser adiado até que a infecção esteja resolvida ou controlada.

Os wtAAVs humanos podem entrar nas células de muitas espécies animais, mas são defeituosos na replicação na ausência de vírus auxiliar. A possibilidade desta ocorrência com valoctocogenoroxaparvoveque é negligenciável, dada a extensão limitada da eliminação, mesmo que todos os doentes potencialmente elegíveis na Europa tenham sido tratados com este medicamento. A principal fonte deste vetor rAAV no ambiente mais amplo provavelmente está no sistema de esgoto, onde as partículas virais e/ou o DNA do vetor serão diluídos milhares de vezes, na medida em que uma concentração suficiente de vetor rAAV seja capaz de infectar uma espécie exposta (por exemplo, ratos de esgoto) é inconcebível. Mesmo que

ocorresse a infecção, a replicação não seria possível na ausência da mesma infecção tripla que seria necessária em humanos.

Embora a recombinação de material genético de capsídeos virais de valoctocogenoroxaparvoveque seja teoricamente possível após a liberação no meio ambiente, a probabilidade de isso ocorrer, dada a quantidade de valoctocogenoroxaparvoveque que será liberada e a diluição que ocorrerá, torna este um risco insignificante.

A presença de agentes adventícios e/ou capsídeos embalados inadequadamente no medicamento é controlada em vários estágios durante o processo de fabricação por meio de testes em processo e de liberação.

A probabilidade de ocorrência de recombinação durante a fabricação do valoctocogenoroxaparvoveque, para produzir um AAV competente para replicação, é controlada por meio de recursos incorporados ao plasmídeo rep/cap que minimizam a probabilidade de isso ocorrer (informações na Cópia confidencial) e controles em vigor durante a fabricação.

Do ponto de vista do risco ambiental, a probabilidade de recombinação entre o gene FVIII-do transgene e o gene FVIII endógeno ocorrendo em uma pessoa acidentalmente infectada é extremamente remota. O gene FVIII em valoctocogenoroxaparvoveque é um gene humano modificado, com apenas uma homologia limitada ao gene endógeno, uma vez que a sequência de codificação do FVIII foi otimizada por códons (McIntosh et al., 2013). Pode-se esperar que as mutações silenciosas no nível de nucleotídeos diminuam o risco de mutagênese por inserção. Além disso, as células alvo (hepatócitos) não se replicam em níveis apreciáveis, enquanto qualquer risco teórico de recombinação entre o vetor e o gene FVIII endógeno estaria limitado a células em divisão devido a mecanismos aceitos de recombinação homóloga durante a replicação do DNA. Assim, mesmo sem otimização de códons, o risco real de inserção do vetor em um gene de qualquer célula é várias ordens de magnitude abaixo do risco resultante da taxa de mutação espontânea em genes humanos.

Portanto, o risco ambiental para eventos de recombinação de AAV é insignificante.

Do ponto de vista ambiental, os riscos associados à sobrevivência, replicação ou recombinação do valoctocogenoroxaparvoveque após a liberação no meio ambiente por derramamento ou liberação acidental (por exemplo, quebra de frascos) são insignificantes.

Microrganismos Associados a Humanos ou Animais

A espécie de animal hospedeiro e o histórico de uso do organismo parental

Valoctocogenoroxaparvoveque é uma terapia genética baseada em vetor de vírus adeno associado (AAV) destinada ao tratamento de adultos com hemofilia A grave (HA; deficiência congênita do fator VIII) sem histórico de inibidores do fator VIII e sem anticorpos detectáveis para o sorotipo do vírus adeno-associado 5 (AAV5). Assim, o organismo hospedeiro é o ser humano. Os AAV são vírus de ocorrência natural, pequenos (~25 nm), não envelopados, do Grupo II, pertencentes ao gênero Dependovirus da família Parvovirdae (subfamília Parvovirinae) (Wang et al., 2019). O AAV compreende um invólucro proteico icosaédrico protetor que envolve um pequeno genoma de DNA de fita simples de aproximadamente 4,7 kb (~4700 nt). AAV, incluindo AAV5, são difundidos na comunidade; no entanto, o consenso atual é que nenhum dos sorotipos de AAV conhecidos e naturais causa doença em humanos (Wang et al., 2019).

Os vetores AAV têm várias vantagens sobre outros tipos de vetores virais usados para entrega de genes, como vetores retrovirais, lentivirais e AdV. Estes incluem: a capacidade de transduzir eficientemente células em divisão e não divisão in vivo; expressão sustentada do transgene; tropismo por tecidos e tipos celulares específicos; baixo risco de mutagênese insercional, uma vez que a maioria dos genomas do vetor permanece epissomal após a transdução; e um histórico significativo de segurança clínica (Chandler et al., 2017; Wang et al., 2019).

A maioria dos vetores recombinantes (r)AAV em desenvolvimento são baseados em um AVV de tipo selvagem ou wtAAV, que possui a sequência e estrutura do capsídeo correspondente, no caso do valoctocogenoroxaparvoveque o do AAV5. A entrega de genes usando um capsídeo wtAAV preserva sua gama de hospedeiros e tropismo. Além disso, permite a extrapolação do perfil imunológico esperado do capsídeo do vetor AAV recombinante (rAAV) daquele do wtAAV correspondente. Espera-se que uma alta prevalência de anticorpos neutralizantes (NAb) pré-existentes contra um sorotipo wtAAV reduza ou negue completamente o efeito terapêutico de uma terapia genética de vetor rAAV que usou o mesmo capsídeo (Kruzik et al., 2019) e limita severamente a proporção da população-alvo que poderia receber a terapia genética. Em NHPs administrados com valoctocogenoroxaparvoveque, níveis plasmáticos reduzidos de hFVIII-SQ foram demonstrados em animais com NAbs AAV5 pré-existentes em relação àqueles sem NAbs (Long, 2019).

Mesmo assim, uma consideração que favorece a escolha do capsídeo do AAV5 para o valoctocogenoroxaparvoveque é que esse sorotipo parece estar associado à menor prevalência de anticorpos anticapsídeo (NAbs) entre os AAVs humanos conhecidos, na faixa de 3% a 40%, dependendo do

o país europeu e a população estudada (Kruzik et al., 2019; Louis Jeune et al., 2013; Mingozzi et al., 2013; Boutin et al., 2010; Erles, 1999). Em adultos saudáveis, a soroprevalência do fator neutralizante foi relatada como extremamente baixa para AAV5 (3,2%) quando comparada com uma variedade de outros sorotipos de AAV (19-59%) (Boutin et al., 2010), sugerindo que o AAV5 oferece um perfil imunológico preferencial (Miesbach et al., 2018). Dados de uma coorte de pacientes com HA no Reino Unido demonstram prevalência semelhante de anticorpos contra AAV5 (21%) ou AAV8 (23%), mas uma prevalência menor de inibidores da transdução celular de AAV5 (25% vs. 38%, respectivamente) (Stanford et al., 2019). Valoctocogenoroxaparvoveque compreende totalmente proteínas do capsídeo wtAAV5 e, portanto, espera-se que a resposta imune seja semelhante à observada contra o vírus parental.

Uma estrutura cristalina de alta resolução de AAV5 de tipo selvagem foi relatada (Walters et al., 2004). O capsídeo é composto por três proteínas (VP1, VP2 e VP3), agrupadas em 60 subunidades por vírion para formar partículas de formato icosaédrico que têm tipicamente cerca de 25 nm de diâmetro. Diferenças nas regiões de loop de superfície, e. vs. AAV2 (Walters et al., 2004) são consistentes com o tropismo observado e as diferenças antigênicas entre os dois sorotipos.

A existência de genes de resistência a antibióticos inseridos no MGM e os possíveis efeitos adversos decorrentes de eventual transferência horizontal desses genes para a microbiota do hospedeiro

O AAV do tipo selvagem não contém nenhum gene que confere resistência a antibióticos conhecidos.

A característica proporcionada pelo MGM à espécie hospedeira e eventuais efeitos secundários ocasionados pelo MGM

O fator VIII humano recombinante expresso substitui o fator VIII de coagulação ausente necessário para a hemostasia eficaz em pacientes com hemofilia A grave.

As possíveis alterações na vantagem competitiva ou adaptabilidade reprodutiva do hospedeiro

As modificações genéticas necessárias para criar valoctocogenoroxaparvoveque incluem a remoção de toda a maquinaria de

replicação de AAV5 (Rep e Cap) tornando o organismo geneticamente modificado, com replicação incompetente.

Os genes associados não conferem vantagem competitiva ao valoctocogenoroxaparvoveque; em vez disso, eles colocam o rAAV em desvantagem competitiva, uma vez que substituem o maquinário replicativo.

Efeitos secundários do uso do MGM no hospedeiro e se existe a possibilidade do transgene ser transferido para outro microrganismo ou para célula do hospedeiro

Em estudos não-clínicos e ensaios clínicos conduzidos até o momento, não houve evidência para sugerir qualquer toxicidade relacionada ao DNA residual no medicamento, nem houve qualquer evidência de toxicidade significativa relacionada ao AAV capsídeo. Os riscos relacionados à presença de vírus competentes para replicação e elementos genéticos copurificados no medicamento são mitigados por meio de teste de liberação de substância medicamentosa e produto farmacêutico.

A probabilidade de o vírus disseminado entrar em contato com espécies animais em um MOI3 suficiente para causar infecção é extremamente pequena, dado que o valoctocogenoroxaparvoveque será administrado em um ambiente hospitalar controlado e a disseminação é limitada no tempo.

Além disso, o risco associado à exposição acidental ou de terceiros, incluindo ambiental, é insignificante, dada a natureza não replicante e não patogênica do vetor AAV5 modificado e a natureza benigna da proteína produzida. O desenvolvimento de anticorpo específico de AAV5, detectável em 2 semanas após a administração, seria previsto para neutralizar os capsídeos restantes no sangue e nos compartimentos seminais.

Plano de Monitoramento Pós-Liberação Comercial

Um trabalho conjunto entre EMEA e ICH em 2007 sobre disseminação viral/vetor determinou que, embora o rAAV seja amplamente biodistribuído e a disseminação seja conhecida, o vírus não é patogênico e, portanto, estima-se que o risco ambiental seja muito baixo (Grupo de Risco 1 de acordo com a Diretiva 2000/54/EC - Directive 2000/54/EC; biologicalagentsnotassociatedwithdisease in humans) (EMEA/ICH Workshop 2007.

Valoctocogenoroxaparvoveque é uma versão inativada de um vírus adeno-associado de tipo selvagem não patogênico/sorotipo 5 (AAV 5) que foi

modificado para conter o gene do fator VIII que participa da coagulação do sangue. Após a infusão espera-se que o vírus carregue o gene do fator VIII para as células do fígado, permitindo a produção do fator VIII ausente. A ausência de qualquer AAV competente para replicação contaminante no medicamento valoctocogenoroxaparvoveque é confirmada na liberação do medicamento formulado a granel. O vírus parental AAV já está disseminado na comunidade e não causa doença.

As modificações genéticas no valoctocogenoroxaparvoveque não afetam seu hospedeiro natural e tropismo tecidual. Assim como para o tipo selvagem de AAV (wtAAV), não se espera que o derramamento de valoctocogenoroxaparvoveque esteja envolvido em nenhum processo ambiental. Na sua forma de virion, wtAAV não apresenta qualquer atividade metabólica.

Não se espera que a exposição ao valoctocogenoroxaparvoveque tenha efeitos deletérios sobre a saúde de humanos, outras espécies ou o meio ambiente.

Uma vez que os riscos apresentados por cada característica identificada do valoctocogenoroxaparvoveque foram avaliados como insignificantes, e procedimentos adequados estão em vigor para minimizar a exposição ambiental ao valoctocogenoroxaparvoveque conforme descrito nas informações do produto, um plano de monitoramento ambiental não é considerado necessário e não é proposto para aprovação desta liberação comercial. Propõe-se, então, um relatório de monitoramento pós-liberação comercial com base nos dados de farmacovigilância já monitorados e legislados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

No Brasil, o monitoramento pós-liberação para uso comercial de medicamentos também é regulado pela Anvisa, por meio da RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 406, DE 22 DE JULHO DE 2020, que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências e da INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN N° 63, DE 22 DE JULHO DE 2020 que dispõe sobre o Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a ser submetido à Anvisa por Detentores de Registro de Medicamento de uso humano. A mencionada legislação acompanha as determinações internacionais descritas no Guia E2C do InternationalConferenceonHarmonization (ICH) também seguido e adotado pela BioMarin.

A fim de apresentar informações robustas sobre o uso do produto Roctavian no mundo, a BioMarin propõe apresentar os relatórios referentes ao Monitoramento Pós-Liberação Comercial de acordo com a periodicidade dos Relatórios Periódicos de Avaliação Benefício-Risco (RPBR) a serem

enviados à Anvisa após a aprovação pela CTNBio, uma vez que os dados e avaliações serão os mesmos. Esses relatórios periódicos incluirão as atividades de rotina de farmacovigilância e dados relacionados aos ensaios clínicos em andamento e futuros.

Plano de Farmacovigilância

Planeja-se atividades de farmacovigilância de rotina incluindo relatório de reações adversas e de detecção de sinais.

Atividades adicionais de farmacovigilância (PV) incluirão os seguintes estudos: Oito estudos clínicos e um estudo de toxicidade de desenvolvimento em camundongos

Planos para Estudos de Eficácia Pós-Registro

Planeja-se um estudo de eficácia pós-registro (PAES). É um estudo não intervencional, multinacional e longitudinal de pacientes tratados com ROCTAVIAN. Este estudo está sendo realizado para melhor caracterizar a eficácia e a segurança a longo prazo de ROCTAVIAN em pacientes no contexto do mundo real. O objetivo do estudo é avaliar a eficácia a longo prazo do produto em uma população mais ampla, a fim de informar a relação risco-benefício de ROCTAVIAN e de disponibilizar informações sobre o impacto a longo prazo do tratamento com ROCTAVIAN.

2. PARECER:

A requerente BioMarin Farmacêutica Ltda. solicita liberação comercial do produto Roctavian (valoctocogenoroxa parvoveque)**,** indicado para hemofilia A grave (deficiência congênita de fator VII).

Os documentos encaminhados pela requerente **atendem** à legislação pertinente que visam garantir a biossegurança do meio ambiente, agricultura, saúde humana e animal, disposta na Lei 11.108/05 e seu Decreto 5.591/05 e na Resolução Normativa Nº 21 da CTNBio de 15 de junho de 2021. Assim, atendidas as condições descritas no processo e neste parecer técnico, essa atividade **não é potencialmente causadora** de significativa degradação do meio ambiente ou saúde humana e animal.

Portanto, diante das informações acima mencionadas, sou pelo **deferimento do processo de Liberação**

comercial do produto Roctavian (valoctocogeno roxaparvoveque) Geneticamente Modificada**.**

Dr. Sérgio Akira Uyemura
Membro CTNBio