

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Segunda Diretoria

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

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas - GSTCO

PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DE MEDICAMENTO - PPAM

PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA

Elevidys® (*delandistrogeno moxeparvoveque*)

Brasília
Março, 2025



Sumário

1.	CONTEXTO	4
1.1	Introdução	4
1.2	Epidemiologia.....	5
1.3	Tratamento Padrão.....	6
1.4	Introdução ao Elevidys®	7
2.	SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO	10
2.1	Composição	11
2.3	Indicação terapêutica aprovada:	14
2.4	Via de Administração:.....	15
2.5	Cuidados Especiais com o Elevidys®	15
3.	DADOS DA TECNOLOGIA FARMACÊUTICA.....	16
3.1	Introdução	16
3.2	Controle dos materiais de partida:	17
3.2.1	Bancos de células	17
3.2.2	Plasmídeos:	17
3.3	Manufatura e controle do processo do componente ativo (Drug Substance- DS):.....	17
3.3.1	Validação do processo de fabricação do componente ativo	17
3.3.2	Sistema de fechamento:.....	18
3.3.3	Estudos de estabilidade do componente ativo	18
4.	DADOS DO DESENVOLVIMENTO NÃO CLÍNICO	23
4.1	Introdução	23
4.2	Farmacologia não clínica	25
4.3	Farmacocinética não clínica (biodistribuição e eliminação viral)	27
4.4	Farmacodinâmica não clínica.....	29
4.5	Estudos de Toxicologia	30
4.5.1	Genotoxicidade e Carcinogenicidade	30
4.5.2	Estudos de Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento	31
4.6	Avaliações regulatórias sobre os dados não clínicos	31
5.	DADOS DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO	33
5.1	Introdução	33
5.2	Descrição dos estudos clínicos principais.....	35



5.3	Avaliação regulatória dos estudos clínicos	55
5.3.1	Farmacologia Clínica.....	55
5.3.2	Eficácia Clínica	57
5.3.3	Segurança Clínica	73
5.4	Fluxo operacional de importação e logística	80
5.4.1	Qualificação de centros de saúde para administração.....	82
6.	AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS	83
7.	DO REGISTRO NO BRASIL.....	86
7.1	Termo de compromisso.....	90
7.2	Certificação de BPF	93
7.3	Informação da CTNBIO (autorização do OGM).....	93
8.	REFERÊNCIAS.....	94



1. CONTEXTO

1.1 Introdução

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) faz parte do espectro das distrofinopatias, um grupo de doenças neuromusculares hereditárias ligadas ao cromossomo X. Essas condições são causadas por mutações no gene DMD, responsável pela codificação da distrofina, uma proteína estrutural essencial para a integridade das células musculares.

Nos quadros leves de distrofinopatias, podem ser observados aumento assintomático da concentração sérica de creatina fosfoquinase (CK), câibras musculares e mioglobínúria. No entanto, as formas mais graves incluem doenças musculares progressivas, destacando-se a DMD.

Os primeiros sinais clínicos da DMD são, geralmente, atrasos no desenvolvimento motor, como a dificuldade em caminhar de forma independente, que deveria ocorrer até aproximadamente dois anos de idade. Entretanto, o diagnóstico é frequentemente retardado, sendo estabelecido entre os três e cinco anos, quando os pacientes passam por avaliação de especialistas. Um estudo retrospectivo brasileiro que analisou uma coorte de 27 pacientes com DMD no Hospital de Clínicas de Porto Alegre revelou que a idade média de diagnóstico foi de 6,2 ($\pm 2,7$) anos (Schneider et al., 2023).

Com a progressão da doença, as crianças desenvolvem marcha instável, tendência a andar na ponta dos pés, hipertrofia das panturrilhas e crescente dificuldade para subir escadas. Comparados a seus pares saudáveis, apresentam atrasos significativos na aquisição de habilidades motoras, não atingindo os padrões esperados de desenvolvimento. Ao longo dos anos, a fraqueza progressiva e o desenvolvimento de contraturas articulares tornam a deambulação cada vez mais difícil. Segundo a história natural da DMD, por volta dos oito anos, a maioria dos pacientes perde a capacidade de se levantar do chão ou subir escadas. Quedas frequentes tornam-se comuns, exigindo o uso crescente de dispositivos de mobilidade. Em geral, entre os 10 e 14 anos, a deambulação é completamente perdida, e os pacientes passam a depender de cadeira de rodas.



A progressiva perda de independência para atividades cotidianas impacta significativamente a saúde mental dos pacientes e de seus familiares, contribuindo para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão. Embora a fraqueza muscular e a dificuldade para caminhar sejam os sintomas iniciais mais evidentes, a DMD é uma doença multissistêmica que afeta também os músculos cardíacos e respiratórios.

As manifestações cardíacas incluem cardiomiopatia dilatada, resultado da fibrose progressiva do músculo cardíaco. A prevalência dessa condição aumenta com a idade e o avanço da doença, acometendo a maioria dos pacientes aos 18 anos. Devido à redução da deambulação, muitos pacientes permanecem assintomáticos para insuficiência cardíaca até estágios avançados. Arritmias, como taquicardia sinusal em repouso, estão associadas a um risco aumentado de desenvolvimento precoce de cardiomiopatia.

O comprometimento respiratório subclínico pode ocorrer na fase em que o paciente ainda deambula, mas a queda da função respiratória acelera significativamente após a perda da mobilidade. As principais causas de óbito em pacientes com DMD incluem insuficiência respiratória, infecções respiratórias, cardiomiopatia e arritmias cardíacas. Consequentemente, a expectativa de vida é severamente reduzida, sendo estimada geral em 28,1 anos. Entretanto, diretrizes internacionais publicadas no *The Lancet Neurology* ressaltam que, com cuidados multidisciplinares especializados, muitos pacientes atingem a terceira ou quarta década de vida (Birnkrant et al., 2018). A expectativa de vida varia conforme o acesso a tratamentos especializados. Em países com sistemas de saúde fragilizados, a mortalidade pode ocorrer ainda na segunda década de vida devido à escassez de recursos. No Brasil, estudos indicam uma sobrevida média entre 25 e 30 anos, dependendo da região e da disponibilidade de terapias.

Diante da suspeita clínica inicial e da detecção de concentrações elevadas de CK, a confirmação diagnóstica deve ser realizada de forma rápida e precisa por meio de testes genéticos moleculares. A identificação precoce da doença possibilita uma abordagem terapêutica antecipada, melhorando significativamente o prognóstico dos pacientes.

1.2 Epidemiologia

A DMD afeta aproximadamente 1 indivíduo em cada 3.800 a 6.300 nascidos vivos do sexo masculino, sendo a distrofia muscular mais comum em crianças. A prevalência



global agrupada de DMD é estimada em 7,1 casos por 100.000 homens, com um intervalo de confiança de 5,0–10,1/100.000 (Darras BT, et al. 2022).

No Brasil são cerca de 200 a 300 novos pacientes todos os anos. Os dados locais sobre a epidemiologia da DMD no Brasil são muito limitados.

Um estudo de 2020 demonstrou uma prevalência de 0,9/100.000 homens na cidade de Fortaleza e 0,44/100.000 homens no estado do Ceará. O fato desse resultado estar consideravelmente abaixo da média mundial foi considerado pelos autores relacionado à falta de acesso ao diagnóstico e tratamento (Falzarano MS, et al. 2015).

1.3 Tratamento Padrão

Atualmente, não há cura para a DMD, e as intervenções são focadas na prevenção e no tratamento das complicações associadas à doença. O tratamento atual é multidisciplinar e visa retardar a progressão da doença, preservar a função motora e cardiorrespiratória, e melhorar a qualidade de vida. Há aplicação de estratégias para o manejo multidisciplinar, tais como, respiratório, com ventilação não invasiva (VNI) e assistência por traqueostomia em estágios avançados; ortopedia com correção cirúrgica de escoliose e uso de órteses; fisioterapia com exercícios de baixo impacto para manter amplitude de movimento.

A terapia medicamentosa padrão baseia-se no uso de corticosteroides, que demonstram capacidade de retardar a perda de força e função muscular, reduzindo o risco de escoliose e estabilizando a função pulmonar. Embora possa haver benefícios para a função cardíaca, as evidências são limitadas.

Segundo revisão sistemática da Cochrane, não há consenso sobre a idade ou o estágio funcional mais adequado para o início da corticoterapia. No entanto, alguns especialistas recomendam que o tratamento seja iniciado antes de um declínio funcional significativo, geralmente por volta dos cinco anos de idade. O Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne sugere que a terapia com corticosteroides seja iniciada preferencialmente na fase de platô da capacidade motora, a partir dos dois anos de idade. Nessa fase, especialmente entre os dois e três anos, a utilização da medicação deve ser discutida com a família, considerando os possíveis impactos funcionais e a preservação



das habilidades motoras. A administração de corticosteroides a crianças com menos de dois anos não é recomendada, devido à imaturidade imunológica e ao risco de fechamento precoce da placa epifisária.

Apesar de amplamente prescritos, alguns pacientes não apresentam resposta satisfatória ao tratamento com corticosteroides, enquanto outros não toleram seu uso prolongado devido a efeitos adversos, incluindo alterações hormonais, obesidade e redução da tolerância à glicose, entre outras complicações documentadas.

O tratamento sintomático da DMD também inclui o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), com ou sem betabloqueadores, para o manejo da cardiomiopatia; diuréticos e oxigênio para insuficiência cardíaca congestiva; transplante cardíaco em casos de cardiomiopatia dilatada grave; e intervenções ortopédicas, como órteses e cirurgia para correção da escoliose.

Nos últimos anos, novas abordagens terapêuticas para a DMD vêm sendo desenvolvidas, na busca de tratamentos mais eficazes. Entre essas abordagens está o medicamento oral atalureno (Translarna®), que atua na leitura de códons de parada prematuros gerados por mutações sem sentido (*nonsense*) (Supressão de stop códons), presentes em aproximadamente 10% a 15% dos pacientes com DMD. Esse mecanismo permite a produção de uma distrofina parcialmente funcional, contribuindo para uma melhora clínica nesses pacientes. O atalureno foi registrado na Anvisa em abril de 2019 e aprovado para uso em pacientes pediátricos do sexo masculino, com idade a partir de dois anos, deambulantes e portadores de uma mutação *nonsense* no gene da distrofina. No entanto, seu uso é restrito a essa população específica, deixando uma parcela significativa de pacientes sem uma alternativa terapêutica adequada. Dessa forma, cerca de 90% dos pacientes com DMD não se beneficiam do atalureno, evidenciando a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Embora o atalureno represente um avanço terapêutico para um subgrupo de pacientes com DMD, ele não abrange toda a população afetada. Assim, há uma demanda urgente por novas abordagens que possam atender às necessidades dos pacientes com DMD.

1.4 Introdução ao Elevidys®



O Elevidys® é um produto de terapia avançada, do tipo terapia gênica *in vivo*, indicado para o tratamento da DMD. As distrofinopatias são um grupo de doenças neuromusculares com herança ligada ao cromossomo X, causadas por mutações no gene que codifica a distrofina (*gene DMD*), uma proteína estrutural das células musculares.

Em uma célula muscular normal, a distrofina atua como uma molécula estrutural flexível que conecta o espaço intracelular ao sarcolema (membrana celular muscular), integrando um complexo composto por diversas proteínas, denominado complexo de proteínas associadas à distrofina (do inglês, *Dystrophin-Associated Protein Complex - DAPC*). Esse complexo, por sua vez, liga-se à matriz extracelular via laminina. Essa conexão é essencial para transmitir e dissipar a força gerada durante a contração muscular, além de manter a integridade do sarcolema durante os ciclos de contração e relaxamento, evitando danos às células musculares. Na ausência dessa estrutura, a contração muscular em indivíduos com DMD resulta em lesão crônica do tecido e perda funcional. A ruptura do sarcolema também permite o extravasamento de conteúdo intracelular, incluindo a creatina quinase (CK), enzima abundantemente presente nas células musculares.

O *gene DMD* é um dos maiores do genoma humano, com 2,3 megabases e 79 éxons, produzindo diferentes isoformas de distrofina em tecidos musculares e não musculares, reguladas por 7 promotores distintos por meio de *splicing* alternativo. Devido ao seu tamanho, o gene completo não pode ser veiculado por vírus adenoassociados (AAV), usados em terapia gênica, pois esses vetores possuem limite de capacidade de empacotamento (~5 kilobases). Essa restrição exige o desenvolvimento de constructos genéticos reduzidos, contendo apenas elementos essenciais para a função da distrofina, compatíveis com o capsídeo viral.

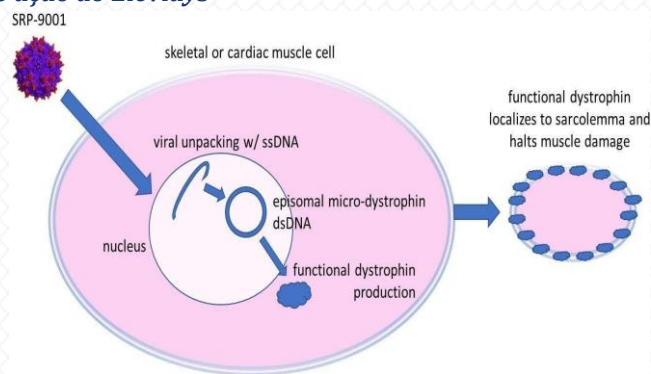
A maioria das mutações causadoras de DMD é deleções (65%). Essas deleções alteram o *quadro de leitura* da proteína, resultando na ausência ou produção mínima de distrofina funcional. Em contraste, pacientes com Distrofia Muscular de Becker (do inglês, *Becker Muscular Dystrophy - BMD*) apresentam deleções que preservam o quadro de leitura, permitindo a síntese de distrofina truncada, porém parcialmente funcional. Assim como ocorre em formas de distrofina geradas por oligonucleotídeos ou em casos de BMD, o Elevidys® produz uma variante encurtada, mas funcional, da proteína. Estudos

demonstram que versões da distrofina encurtadas em até 46% mantêm funcionalidade relevante. A distrofina gerada pelo SRP-9001 corresponde a 32% da proteína original, aproximando-se de variantes funcionais observadas em BMD.

A estrutura modular da distrofina confere flexibilidade: deleções em regiões não essenciais (como repetições espectrina-like e o domínio C-terminal) são toleradas, desde que o quadro de leitura seja preservado. Evidências clínicas de BMD sustentam essa abordagem, já que pacientes produzem distrofina truncada e exibem fenótipo mais brando, com perda da deambulação apenas por volta da quarta década de vida. Estudos de caso sugerem que até 63% do domínio central (haste) da distrofina podem ser deletados sem perda significativa de função.

Em 2006, o primeiro estudo clínico de terapia gênica para DMD foi realizado no *Nationwide Children's Hospital* (NCH), nos Estados Unidos, utilizando um vetor AAV para administração intramuscular de um constructo de minidistrofina. Os resultados confirmaram a expressão da proteína no músculo tratado, validando o princípio da terapia gênica em humanos. Posteriormente, ajustes no promotor, transgene, sorotipo do AAV e via de administração (sistêmica, por infusão intravenosa) permitiram otimizar a expressão da distrofina truncada em músculos esqueléticos, cardíacos e respiratórios, culminando no desenvolvimento do Elevidys®. Na **Figura 1** apresenta-se de forma simplificada o mecanismo de ação do Elevidys®.

Figura 1. Mecanismo de ação do Elevidys®



Fonte: F. Hoffmann- La Roche Ltda. MAA Module 1.6.2 Environmental Risk Assessment.

ssDNA: DNA de fita simples (*single-stranded DNA*); **dsDNA:** DNA de fita dupla (*double-stranded DNA*).

Epissomo: DNA circular que se replica independentemente do genoma celular.

Sarcolema: Membrana que envolve as fibras musculares.

1. O vetor viral com o gene da microdistrofina (SRP – 9001) libera o DNA fita simples (ssDNA) nas células musculares.
2. O DNA se converte em fita dupla (dsDNA) e persiste no núcleo como epissomo.
3. A célula produz a proteína microdistrofina funcional a partir do gene inserido.
4. A microdistrofina funcional se integra ao sarcolema, estabilizando a membrana e prevenindo danos musculares



2. SUMÁRIO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

- **Nome internacional não proprietário (INN):** *delandistrogeno moxeparvoveque*
- **Código do produto:** SRP-9001
- **Registro no Chemical Abstracts Service (CAS):** 2P6QV2ZE52 - DNA (vírus adenoassociado recombinante AAVrh74 vetor SRP-9001 promotor MHCK7 mais especificador de microdistrofina)
- **Número da Organização Mundial da Saúde (OMS):** 11631
- **Outros nomes:** Microdistrofina, SRP-9001-distrofina

O delandistrogeno moxeparvoveque (Elevidys®) é composto por um vírus adenoassociado recombinante (AAV) não replicante, que carrega um gene de distrofina humana reduzida, controlado por um promotor-intensificador alfa-miosina/creatina quinase de cadeia pesada (α -MHCK7), otimizado para direcionar a expressão proteica aos músculos esquelético e cardíaco. O genoma do vetor inclui estes elementos para expressar uma proteína micro distrofina funcional:

- a) Repetições terminais invertidas (ITRs) do AAV2;
- b) DNA complementar (cDNA) de distrofina humana otimizado por códons;
- c) Intron quimérico do vírus símio 40 (SV40);
- d) Sinal de poliadenilação sintético.

A expressão é regulada pelo promotor α -MHCK7, garantindo expressão específica nos músculos esquelético e cardíaco. Todo o DNA *wild-type* do AAVrh74 foi removido para segurança.

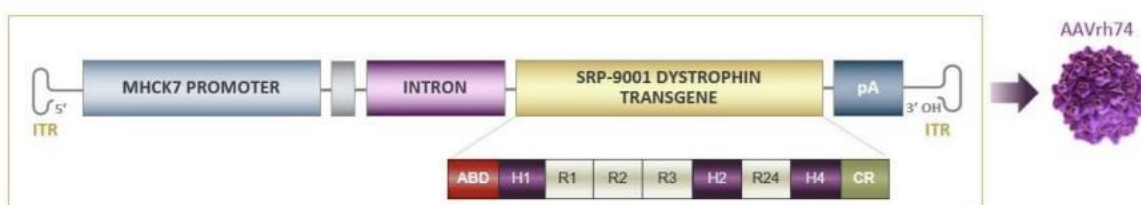
O constructo do Elevidys® preserva domínios funcionais da distrofina, responsáveis por sua funcionalidade clínica. A proteína gerada pelo delandistrogeno moxeparvoveque assemelha-se a uma distrofina de Becker funcional, cujo projeto foi inicialmente inspirado em uma variante observada em um paciente com Distrofia Muscular de Becker que apresentava quadro clínico leve. Posteriormente, o constructo foi testado e refinado empiricamente para maximizar segurança e eficácia.

Quanto ao nome comercial Elevidys®, proposto no registro do medicamento de terapia avançada, este está adequado à legislação vigente. Não há riscos de erro ou confusão na prescrição, dispensação, administração ou uso do produto no Brasil, conforme os requisitos regulatórios.

2.1 Composição

- a) **Componente ativo:** Trata-se de um vetor AAV recombinante, não replicante, sorotipo rh74 (AAVrh74) que contém a construção do cassete de expressão de distrofina SRP-9001, sob o controle do promotor MHCK7. O vetor SRP-9001 é denominado rAAVrh74.MHCK7.microdistrofina.

Figura 2: Genoma do vetor SRP-9001



ABD = domínio de ligação à actina; CR = região rica em cisteína; H = dobradiça; ITR = repetições terminais invertidas; MHCK7 - e-miosina de cadeia pesada creatina quinase 7; pA - sinal de poliadenilação; R - repetição semelhante à espectrina; rAAV = vírus adeno-associado recombinante; rh74 = sorotipo 74 de rhesus.

Fonte: Dossiê de Registro Anvisa, 2024.

Elementos funcionais do SRP-9001 e justificativas para sua inclusão:

1. Domínio N-terminal: Responsável pela conexão ao citoesqueleto de actina intracelular.
2. Dobradiça interna 1: Confere flexibilidade molecular entre o domínio N-terminal e a região da haste de repetição de espectrina.
3. Repetições R1 a R3: Ligam-se ao sarcolema e potencializam a força contrátil muscular.
4. Dobradiça interna 2: Garante flexibilidade molecular interna.
5. Dobradiça interna 4: Contém um domínio WW, fundamental para interações proteína-proteína e ancoragem ao sarcolema.
6. Repetição R24: Essencial para a organização da rede interna de microtúbulos.
7. Domínio rico em cistina: Facilita a montagem do complexo de proteínas associadas à distrofina (DAPC).



O vetor final não possui capacidade de replicação, uma vez que carece de genes virais completos. Contém apenas as sequências terminais invertidas (ITRs) do AAV2, o que reduz significativamente o risco de transmissão ambiental ou entre indivíduos.

- b) **Excipientes:** Solução tamponada de trometamina/trometamina-HCl, cloreto de magnésio, Poloxamer 188 e água para injetável.
- c) **Produto:** SRP-9001 $1,33 \times 10^{13}$ vg/mL de solução aquosa para infusão, estéril, composta por partículas do vetor AAV recombinante (rAAVrh74), para uso em dose única, em via intravenosa. O produto passa por processos de diluição (para atingir a concentração adequada), filtração e acondicionamento em frascos.

2.2 Dose

A dosagem do Elevidys® é calculada com base no peso corporal do paciente, seguindo critérios rigorosos para garantir eficácia e segurança. A distribuição do vetor AAV no organismo é influenciada pelo volume sanguíneo e massa muscular, que variam com o peso. A dose ajustada por kg assegura que músculos esqueléticos e cardíacos recebam carga viral terapêutica adequada.

O protocolo de dosagem divide os pacientes em duas categorias:

- ✓ Pacientes entre 10 kg e 70 kg:
 - Dose proporcional: $1,33 \times 10^{14}$ genomas vetoriais (gv)/kg de peso corporal. A dose é proporcional ao peso para garantir que a concentração do vetor viral (AAVrh74) seja adequada à massa corporal, otimizando a distribuição pelo organismo e a entrega do gene terapêutico às células musculares.
- ✓ Pacientes com 70 kg ou mais:
 - Dose fixa: $9,31 \times 10^{15}$ genomas vetoriais (gv). Acima de 70 kg, utiliza-se uma dose máxima fixa para evitar superdosagem, já que estudos clínicos indicam que doses excessivas não aumentam a eficácia, mas podem elevar riscos de toxicidade ou reações imunes ao vetor viral.



Estudos pré-clínicos e clínicos demonstram que $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg é a dose mínima eficaz (DME) para expressão significativa de distrofina. A dose máxima ($9,31 \times 10^{15}$ gv) foi definida com base em dados de segurança, evitando saturação de receptores celulares ou respostas imunes excessivas. Vetores AAV podem desencadear respostas imunes (ex.: anticorpos neutralizantes) em doses elevadas, comprometendo a eficácia ou causando efeitos adversos. A dose fixa para ≥ 70 kg reduz esse risco, mantendo a relação benefício-risco favorável.

Peso Corporal	Dose de Elevidys®	Observações
10 – 70 kg	$1,33 \times 10^{14}$ gv/kg	Arredondar para o kg mais próximo.
≥ 70 kg	$9,31 \times 10^{15}$ gv (dose fixa)	Corresponde ao cálculo para 70 kg exatos.

Cada embalagem pronta será adaptada para conter o número necessário de frascos para cada paciente e conterá um número variável de frascos de acordo com o peso do paciente. Todos os pacientes com 70 kg ou mais receberão uma dose de $9,31 \times 10^{15}$ vg (70 frascos). Por exemplo, um paciente com peso corporal de 25 kg receberá 25 frascos-ampola de Elevidys®. Segundo a empresa as embalagens específicas para o paciente serão montadas mediante solicitação e, portanto, cada embalagem para o paciente é suficiente para um tratamento, independentemente do tamanho da embalagem. A Roche solicitou um único número de registro de comercialização para o produto, independentemente do número de frascos contidos em cada embalagem acabada. A quantidade necessária de frascos será embalada em uma das duas configurações principais de embalagem. A caixa menor pode acomodar até 35 frascos e a caixa maior pode acomodar de 36 a 70 frascos. A Roche incluirá a informação do número de frascos na embalagem do paciente como dados variáveis impressos, em texto fixo em inglês, no rótulo universal do frasco primário. Com relação a sistemática de embalagens foi discutido e acordado no processo de registro que no Brasil será utilizado um rótulo universal com texto fixo em inglês exclusivamente para a rotulagem da embalagem primária (frasco). A rotulagem da embalagem secundária será disponibilizada no idioma português. Ter um único número de autorização de comercialização (registro) permite uma rotulagem eficiente e imediata em resposta aos pedidos dos pacientes e garante que o produto esteja disponível para o tratamento dos



pacientes sem atrasos. Em comparação com os medicamentos tradicionais que têm um tamanho de embalagem fixo, o fornecimento de Elevidys® com base no peso específico do paciente equivale a personalizar a quantidade de produto necessária por paciente no nível do fabricante.

A precisão na previsão da demanda para cada país é muito baixa, uma vez que Elevidys® é utilizado no tratamento de uma doença rara e em população restrita de pacientes com DMD. Para alinhar a oferta à demanda e garantir o fornecimento adequado aos pacientes, torna-se necessária a adoção de um rótulo universal com informações mínimas aceitas nas regiões onde o produto será administrado e desta forma foi adotada a língua inglesa no rótulo da embalagem primária. O uso do rótulo universal em inglês, com texto fixo, permite maior flexibilidade na montagem das embalagens personalizadas conforme a necessidade de cada paciente. Além disso, possibilita a alocação do produto em qualquer país do mundo.

As embalagens finais de Elevidys® não são destinadas à dispensação direta ao paciente. A empresa Roche é responsável pela distribuição direto do fabricante até o hospital que acontecerá a administração ao paciente.

A administração do medicamento será realizada via infusão intravenosa, exclusivamente por médicos especializados no tratamento da DMD em centros de referência devidamente qualificados pela empresa. O uso do rótulo universal em inglês não afetará o conhecimento ou a compreensão do medicamento pelos pacientes, uma vez que eles não terão contato direto com o frasco ou a embalagem de Elevidys®. Os médicos e os profissionais de farmácia responsáveis pelo manuseio do produto terão acesso à bula em português, conforme a legislação vigente, além de receberem treinamento específico sobre o manuseio e a administração do medicamento de terapia gênica.

2.3 Indicação terapêutica aprovada:

Elevidys® é indicado para tratar pacientes deambuladores pediátricos de 4 a 7 anos de idade com DMD.

É contraindicado em pacientes com:



1. hipersensibilidade conhecida ao delandistrogênio moxeparvoveque ou a qualquer um dos excipientes.
2. qualquer deleção que inclua o éxon 8 e/ou éxon 9 no gene DMD,
3. títulos elevados ($>1:400$) de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74.

2.4 Via de Administração:

O produto é administrado uma única (uma vez) por infusão intravenosa.

2.5 Cuidados Especiais com o Elevidys®

1. Supervisão e Infraestrutura:

- O Elevidys® deve ser prescrito e administrado exclusivamente por médicos especializados no manejo de pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD), em serviços de saúde com infraestrutura adequada para monitoramento da terapia, das reações relacionadas à infusão e outros controles de riscos associados à terapia gênica.
- Trata-se de um medicamento de uso hospitalar, enviado diretamente aos centros de saúde e manipulado apenas por profissionais treinados.

2. Protocolos de Administração:

- A administração deve ocorrer em centros especializados, seguindo protocolos rigorosos para armazenamento (ex.: condições de temperatura controlada); manipulação (esterilidade e uso de Equipamentos de Proteção Individual – EPIs); descarte seguro de resíduos.

3. Medidas de Biossegurança:

- Pacientes e cuidadores devem adotar medidas de higiene reforçadas por um mês (30 dias) após a infusão, evitando contato com fluidos corporais que possam conter o vetor viral.
- Risco ambiental: Considerado negligível para indivíduos não expostos, animais e meio ambiente.



4. Reações relacionadas à infusão, incluindo hipersensibilidade e anafilaxia, podem ocorrer durante ou até horas após a administração.
5. Exames Pré-Administração:
 - Avaliação laboratorial prévia obrigatória:
 - a. Função hepática: Dosagem de GGT, bilirrubina total;
 - b. Contagem de plaquetas;
 - c. Troponina-I (avaliação cardíaca);
 - d. Anticorpos anti-AAVrh74 (para detectar imunidade pré-existente).
 - Contraindicação temporária: Não administrar em pacientes com infecções ativas até resolução completa.
6. Manuseio Imunológico:
 - Corticoterapia profilática para minimizar respostas imunes ao vetor AAV, comuns em terapias gênicas *in vivo*:
 - Iniciar antes da infusão;
 - Manter por no mínimo 60 dias após a administração, exceto se redução precoce for clinicamente necessária.

3. DADOS DA TECNOLOGIA FARMACÊUTICA

3.1 Introdução

Dois processos de fabricação foram utilizados no programa de desenvolvimento do Elevidys®, denominados Processo A e Processo B.

- **Comparabilidade:** Dados analíticos, não clínicos e clínicos confirmaram que o material do Processo B é altamente semelhante ao do Processo A. Embora os dois Atributos Críticos da Qualidade - CQAs (do inglês, *Critical Quality Attributes*) - mencionados diferissem, não houve impacto em outros atributos críticos, infectividade ou potência. O Processo B mostrou-se robusto, compatível com Boas Práticas de Fabricação (BPF) e capaz de produzir lotes com qualidade consistente, respaldado por evidências



adicionais que validaram sua equivalência em segurança e eficácia ao Processo A.

3.2 Controle dos materiais de partida:

Os bancos de células HEK293 e os plasmídeos compreendem as duas categorias de materiais de partida críticos usados no processo de fabricação da componente ativo do SRP-9001.

3.2.1 Bancos de células

A linhagem celular usada para a produção do vetor viral é uma linhagem de células renais embrionárias humanas do clone 293 (HEK293). Essa linhagem celular foi expandida para um lote pré-mestre, posteriormente produzido lote mestre para uso em pesquisa clínica e comercial. Os bancos de trabalho foram posteriormente produzidos em locais qualificados.

3.2.2 Plasmídeos:

A fabricação do produto é realizada em um sistema de três plasmídeos, sem a presença de vírus auxiliares, e o produto final é testado para garantir a ausência de AAV replicante. Os plasmídeos e os bancos de células de plasmídeo são produzidos por empresa contratada especializada na produção e testes de plasmídeos em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (do inglês *Good Manufacturing Practice - GMP*). Todos os lotes de plasmídeos são testados conforme critérios de aceitação rigorosos.

3.3 Manufatura e controle do processo do componente ativo (Drug Substance-DS):

O componente ativo do delandistrogênio moxeparvoveque é fabricado nas instalações *Catalent Pharma Services* por transfecção transitória de células HEK293. Os plasmídeos usados na transfecção são: plasmídeo do transgene, plasmídeo do empacotamento e plasmídeo auxiliar. Os critérios de especificação do componente ativo foram devidamente definidos

3.3.1 Validação do processo de fabricação do componente ativo



A validação do processo de fabricação do componente ativo é realizada por meio de uma sequência de atividades interfuncionais que integram o conhecimento progressivo do produto e suas características com a compreensão do processo de produção, adquirida através de experimentação e execução de corridas em conformidade com as Boas Práticas de Fabricação (BPF). O ciclo de vida da validação conecta o desenvolvimento de produtos e processos, a validação do processo de fabricação comercial e a verificação contínua, garantindo que o processo permaneça em estado de controle durante toda a produção comercial de rotina.

O programa de validação de processos nas instalações da *Catalent* segue diretrizes alinhadas com as orientações do ICH (*International Council for Harmonisation*) e demonstra consistência em diversos elementos de fabricação.

Os estudos de Qualificação de Desempenho do Processo (*Process Performance Qualification – PPQ*) foram conduzidos em cada uma das quatro suítes de fabricação (suítes 3, 4, 5 e 6) nas instalações da *Catalent*. As matérias-primas, equipamentos, materiais, utilidades, projeto das instalações e o processo de fabricação são idênticos em todas as suítes. Os dados dos PPQs comprovam a reprodutibilidade e o controle robusto do processo.

3.3.2 Sistema de fechamento:

O componente ativo a granel filtrado é armazenado congelado a $\leq -60^{\circ}\text{C}$ em um contêiner estéril, de uso único. O contêiner preenchido é colocado em uma barreira laminada antes do congelamento. Um transportador rígido é usado para proteger o contêiner embalado.

3.3.3 Estudos de estabilidade do componente ativo

Os estudos de estabilidade são conduzidos de acordo com Guias ICH Q1A(R2) e ICH Q5C no produto que é embalado usando os materiais idênticos aos usados para embalar o produto a granel, mas com um tamanho reduzido para preservar materiais. Uma avaliação dos dados de estabilidade foi realizada seguindo os Guias ICH Q1A(R2) e Q1E. Foram descritos resultados laboratoriais



utilizados nos estudos de estabilidade referente a aparência, pH, pureza de capsídeo, potência *in vitro*, concentração genômica do vetor, endotoxinas e tamanho dos capsídeos. O prazo de validade do componente ativo é baseado em resultados de estabilidade previstos em tempo real para 24 meses.

3.4 Manufatura e controle do processo de fabricação do produto de terapia gênica (Drug Product - DP):

O medicamento SRP-9001 é uma solução estéril para administração intravenosa, fabricado e armazenado como uma formulação líquida congelada estéril, fornecida em frascos estéreis de 10 mL. Contém $1,33 \times 10^{13}$ vg/mL de delandistrogeno moxeparvoveque. Os componentes da formulação são comumente utilizados em preparações intravenosas e foram selecionados para garantir estabilidade e compatibilidade com a via de administração.

Estudos avaliaram potenciais compostos extraíveis e lixiviáveis no sistema de fechamento dos contêineres (do inglês, *Container Closure System - CCS*) do SRP-9001, incluindo frasco e rolha. Os resultados cumulativos indicaram ausência de compostos com preocupação toxicológica. A adequação do CCS foi confirmada por testes de integridade do fechamento (do inglês *Container Closure Integrity Testing - CCIT*) e por dados de estabilidade do medicamento envasado. O mesmo CCS primário utilizado durante o desenvolvimento clínico (Processo B) será mantido para o fornecimento comercial. A compatibilidade e adequação do CCS são fundamentadas em:

- ✓ Compatibilidade dos materiais com o SRP-9001;
- ✓ Integridade do fechamento, comprovada por estudos de desenvolvimento (otimização de parâmetros de vedação e avaliação de permeação de CO₂);
- ✓ Manutenção da integridade durante estudos de estabilidade de longo prazo via CCIT;
- ✓ Sorção do medicamento pelo CCS;
- ✓ Estudos de extraíveis e lixiviáveis;
- ✓ Proteção contra a luz.



Observação: A proteção contra perda de solvente não se aplica, pois o produto (DP) é armazenado congelado.

O processo de fabricação do SRP-9001 segue etapas padrão para formulações farmacêuticas em frascos, incluindo preparação de tampão, descongelamento da substância medicamentosa a granel, composição, filtração esterilizante, envase asséptico, vedação com rolha e tampa.

Todo o processo utiliza equipamentos de uso único, com materiais pré-esterilizados. Os frascos são embalados em kits personalizados conforme o peso corporal do paciente, com numeração exclusiva. Rótulos e materiais de embalagem são verificados para garantir informações precisas. A embalagem ocorre a -20°C em equipamentos qualificados. Após conclusão, o produto é armazenado a $\leq -60^{\circ}\text{C}$ e distribuído diretamente por transporte rodoviário e/ou aéreo aos centros de tratamento.

As especificações do produto foram devidamente definidas. Atividades biológicas foram medidas para determinar a potência que são a expressão proteica e a sua função. A potência biológica é comprovada por perfis dose-resposta gerados por ensaios *in vitro*, os quais demonstram que células expostas a concentrações crescentes do produto apresentam resposta proporcional.

3.4.1 Validação do processo de fabricação do produto de terapia gênica

A validação do processo de fabricação do medicamento de terapia gênica segue os mesmos princípios já mencionados para o componente ativo e inclui:

- Estudo de retenção do tampão de formulação;
- Qualificação de desempenho do processo (QDP);
- Verificação contínua do processo;
- Media fill (simulação de enchimento asséptico);
- Validação do envio, abrangendo as rotas:
 - De Catalent Pharma BioPark para Catalent Pharma Philadelphia (EUA);



- De Catalent (EUA) para Roche Mannheim (Alemanha);
- De Roche Mannheim (Alemanha) para os centros de tratamento.

3.4.2 Estabilidade:

Os estudos de estabilidade são conduzidos de acordo com as diretrizes ICH Q1A(R2) e ICH Q5C no medicamento embalado em seu sistema de fechamento, utilizando o volume de envase comercial. Os frascos são armazenados exclusivamente na posição vertical, pois o produto é congelado nessa configuração.

Estudo de estresse: dados coletados sob condições aceleradas (-20°C) estão sendo analisados para elucidar possíveis tendências durante o armazenamento do produto a $\leq -60^{\circ}\text{C}$, além de permitir comparações entre diferentes condições de fabricação. O medicamento é considerado estável por até 14 dias quando mantido a $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ na embalagem final.

Fotoestabilidade: não foram observadas alterações nos atributos testados nesse estudo, permitindo o armazenamento de curto prazo dos frascos no estado líquido sob iluminação ambiente durante a fabricação, a rotulagem, a embalagem e antes da administração. Além disso, o produto não precisa ser protegido da luz durante o transporte e o armazenamento prolongado a $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Congelamento/descongelamento: esse estudo foi concebido para simular as piores condições em relação ao número máximo permitido de ciclos de congelamento e descongelamento do medicamento. Em ambiente comercial, após o envio dos frascos para o local de administração, eles não podem ser recongelados. Por essa razão, a instrução "Não recongelar" foi adicionada ao rótulo do produto.

Estudo de agitação: A instrução "Não agitar" foi incluída no rótulo do produto.

Métodos indicadores de estabilidade: esses métodos foram identificados com base nos estudos de estabilidade do produto descritos

acima, nos resultados de estabilidade do componente ativo, nos estudos de degradação forçada e nos estudos de caracterização da componente ativo e do medicamento.

3.5 Avaliação Regulatória sobre os Aspectos da Qualidade

Os aspectos de qualidade relacionados à fabricação do medicamento Elevidys® foram avaliados por especialistas da área técnica da Anvisa e colaboração de consultor da Rede Nacional de Terapias Avançadas (RENETA). A documentação apresentada é abrangente e robusta, atendendo ao disposto no art. 23 da Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 505, de 27 de maio de 2021.

A Anvisa conduziu avaliações sobre os impactos das mudanças implementadas no processo de fabricação dos plasmídeos utilizados na produção do componente ativo delandistrogeno moxeparvoveque, solicitando discussões mais detalhadas sobre as alterações categorizadas como "menores". Isso incluiu a apresentação do racional técnico para essa classificação, além de resultados representativos de testes realizados com os plasmídeos adicionais para garantir a consistência na qualidade.

Outro ponto destacado pela Anvisa foi a diferença entre os Processos A e B do produto SRP-9001, com ênfase na comparabilidade analítica. Foi devidamente comprovado que as diferenças observadas não tiveram impacto clínico relevante entre os processos analisados.

Por fim, a Anvisa abordou aspectos logísticos relacionados ao transporte do Elevidys® no Brasil, com foco na manutenção da estabilidade do produto. Ficou acordada a distribuição direta a partir de Mannheim (Alemanha) para os centros de tratamento autorizados no Brasil, sem armazenamento intermediário em território nacional. Todo o transporte será realizado em temperatura $\leq -60^{\circ}\text{C}$, conforme validado por estudos de estabilidade térmica passiva. Sistemas de isolamento térmico, elementos de resfriamento e transporte refrigerado (terrestre ou aéreo) foram apresentados como medidas para garantir o cumprimento das especificações. Documentação revisada foi submetida para alinhar os critérios de transporte às exigências regulatórias brasileiras, assegurando o suprimento contínuo do produto após aprovação do registro.



4. DADOS DO DESENVOLVIMENTO NÃO CLÍNICO

4.1 Introdução

A maioria dos estudos *in vivo* do SRP-9001 (Elevidys®) foi conduzida no modelo de camundongo DMDMDX (distrofina nula, também conhecido como *mdx*, linhagem C57BL/10ScSn-DMDMDX/J) para DMD. Os dados desse modelo foram complementados com dados de modelos de DMD em ratos (C57BL/6J) e em primatas não humanos (PNHs). Os modelos utilizados para apoiar a segurança e a eficácia do SRP-9001 foram selecionados por sua relevância e viabilidade. Os modelos mais usados em pesquisas de terapia gênica para DMD incluem camundongos com DMD e o modelo canino *golden retriever* para DMD. No entanto, o modelo canino não é considerado traduzível para o SRP-9001, pois a distrofina humana provoca respostas imunológicas intensas nesse modelo.

O modelo de camundongo DMDMDX imita a doença humana e tem sido amplamente utilizado na área de DMD desde sua descoberta. Esse modelo foi extensivamente estudado para entender a degeneração e regeneração muscular na DMD. Ele apresenta uma mutação pontual espontânea no gene da distrofina, resultando em um códon de parada prematuro no éxon 23. Como consequência, não há proteína funcional de distrofina, exceto por níveis muito baixos em fibras revertentes, semelhantes aos encontrados em pacientes com DMD. Isso reflete a degeneração muscular progressiva da doença. O modelo passa por necrose extensa por volta das 3 semanas de idade e ciclos subsequentes de degeneração e regeneração, resultando em déficits funcionais nos músculos do diafragma e esqueléticos, além de alterações histológicas significativas. Estudos farmacológicos e de eficácia geralmente utilizam camundongos DMDMDX com 4 a 8 semanas para replicar o curso da doença em humanos.

Apesar das limitações do modelo DMDMDX em relação ao fenótipo cardíaco, estudos adicionais foram realizados em um modelo de rato DMDMDX com fenótipo cardíaco mais relevante. Esses animais apresentam morfologia cardíaca consistente com



cardiomiopatia dilatada e alterações estruturais progressivas. Os efeitos do SRP-9001 foram avaliados em animais jovens (21-28 dias) e mais velhos (3-5 meses).

Os estudos pré-clínicos foram conduzidos com animais na faixa etária de 4 a 8 semanas. Especificamente, o início da administração ocorreu entre 4 e 6 semanas (peripuberdade) ou entre 6 e 8 semanas (final da adolescência/adulto jovem). O uso de camundongos com 4 a 6 semanas de idade (equivalente aproximado a 5-12 anos em crianças humanas) foi escolhido para que a intervenção ocorresse após a principal mudança fenotípica no modelo DMDMDX (tipicamente às 3 semanas), a fim de caracterizar a capacidade do SRP-9001 de intervir após o início dos sintomas. Essa abordagem abrange uma fase de degeneração e regeneração muscular também observada em pacientes humanos durante estágios de desenvolvimento comparáveis. Além disso, a faixa etária cobre grande parte da população mais jovem e vulnerável de pacientes.

Os principais desfechos de eficácia funcional avaliados em camundongos DMDMDX foram medições *in situ* da força específica no músculo tibial anterior (TA) e medições *ex vivo* da força específica no diafragma. Esses desfechos foram escolhidos por sua relevância para a doença (documentando melhorias na força muscular) e pela capacidade de comparação com coortes de controle correspondentes. Além disso, evidências do programa não clínico demonstram uma associação clara entre a expressão de distrofina induzida pelo SRP-9001 e a força específica nas extremidades superiores e inferiores no modelo animal de DMD. A faixa de expressão proteica associada ao benefício funcional aumentado nos estudos não clínicos é consistente com a observada nos estudos clínicos. Portanto, o efeito biológico e funcional observado no modelo animal é preditivo de um efeito clínico em pacientes com DMD.

Para contornar as limitações cardíacas do modelo DMDMDX, estudos adicionais foram realizados em um modelo de rato com fenótipo cardíaco mais relevante, que exhibe cardiomiopatia dilatada e alterações estruturais progressivas. Os efeitos do SRP-9001 foram avaliados tanto em animais jovens (21-28 dias) quanto mais velhos (3-5 meses).

Os estudos principais que apoiam os ensaios clínicos em humanos foram conduzidos em conformidade com as regulamentações de Boas Práticas de Laboratório



(BPL) da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA (21 CFR Parte 58) ou os Princípios de BPL (C(97)186/Final), em países membros do programa de Aceitação Mútua de Dados (do inglês *Mutual Acceptance of Data - MAD*) da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (OCDE). Estudos toxicológicos, farmacológicos e farmacocinéticos adicionais foram realizados como estudos não-BPL, porém com cuidados cientificamente rigorosos.

A empresa solicitante do registro argumentou que os resultados obtidos com o modelo DMDMDX são adequados para caracterizar a segurança e a eficácia não clínicas do SRP-9001, apoiando sua investigação em humanos nas idades propostas.

Foram realizados 3 estudos não clínicos de farmacodinâmica e biodistribuição, abrangendo produtos de três processos (A, B e comercial, respectivamente; estudos SR 20-001, SR-19-061 e SR-21-025), utilizando o modelo DMDMDX. 2 estudos não clínicos de farmacologia, biodistribuição e toxicologia foram conduzidos em primatas (macacos Rhesus, fêmeas e machos; estudos SR 20-002 e SR 20-007). Adicionalmente, 11 estudos não clínicos de farmacologia, biodistribuição e toxicologia foram realizados em modelos animais DMDMDX (estudos SR-20-031, SR-20-086, SR-20-087, SR-21-028, SR-20-012, SR-20-013, SR-19-050, SR-20-066 e SR-20-060) e em modelos in vitro (SR-20-009 e SR-20-015).

4.2 Farmacologia não clínica

Nos estudos de farmacologia realizados entre 4 e 8 semanas de idade, a administração intravenosa (IV) única de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg de Elevidys® resultou nos seguintes desfechos, avaliados 12 semanas após a administração em todos os estudos: aumento da força específica nos músculos tibial anterior e diafragma, redução da patologia muscular distrófica nos músculos esqueléticos, aumento da expressão da proteína microdistrofina nos músculos esqueléticos e no coração, com níveis baixos ocasionais no fígado, além do aumento da coloração para β -sarcoglicano nos músculos esqueléticos.

Nos dados de seis meses (Relatório nº SR-20-012), no modelo DMDMDX de 3 a 4 semanas de idade, a administração IV de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg de Elevidys®, produzido pelo processo B comercial, resultou em: aumento da atividade espontânea na avaliação de



campo aberto, aumento da frequência cardíaca, redução do diâmetro interno do ventrículo esquerdo durante a diástole, aumento da expressão da proteína microdistrofina nos músculos esqueléticos e no coração, e redução da patologia muscular distrófica nesses tecidos.

Observou-se que a administração de Elevidys® em modelos mais velhos (3 a 5 meses de idade, Relatório nº SR-20-013) não resultou em melhorias estatisticamente significativas na avaliação de campo aberto ou na patologia muscular distrófica, apesar da expressão da proteína microdistrofina nos músculos esqueléticos e no coração.

Embora a administração do SRP-9001 tenha resultado na biodistribuição do transcrito do vetor em níveis variados na maioria dos tecidos 12 semanas após a administração, incluindo o coração, não foram observados achados histopatológicos anormais nos principais sistemas orgânicos, como o sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema reprodutor, pulmões ou rins, nos estudos de toxicidade. Achados microscópicos no coração de camundongos DMDMDX revelaram melhorias que, consistentes com a farmacologia esperada do SRP-9001, incluíram uma redução na incidência e/ou gravidade da degeneração/necrose dos cardiomiócitos.

A eficácia cardiovascular e funcional também foi investigada em estudos com ratos DMD (SR-20-012, SR-20-013) e demonstrou tendências de melhorias na função cardíaca e no remodelamento estrutural, avaliadas por ecocardiogramas, corroboradas por melhorias significativas na locomoção dos ratos DMD.

O Relatório PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*), com dados até maio de 2024, apresentou os resultados do estudo concluído SR-20-012, cujo objetivo foi avaliar a eficácia miocárdica e a expressão proteica em ratos jovens DMDMDX tratados sistemicamente com SRP-9001. Esse estudo foi projetado para avaliar a eficácia e a melhoria funcional do tratamento em ratos de 21 a 28 dias de idade. O modelo de rato DMDMDX apresenta um fenótipo mais grave do que o modelo de camundongo DMDMDX, representando melhor os fenótipos cardíacos e fibróticos dos pacientes com DMD.

Os resultados funcionais *in vivo*, medidos em gaiolas de atividade, demonstraram melhorias significativas com o tratamento. Tanto a atividade vertical quanto a locomoção foram significativamente melhoradas nos animais tratados em comparação



aos controles com solução salina, em todos os momentos avaliados. A melhoria funcional sustentada ao longo do tempo demonstra a durabilidade da expressão e da função com a dose clínica de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg de SRP-9001 administrada sistemicamente.

A ecocardiografia mostrou indicadores melhorados de doença cardíaca com o tratamento com SRP-9001, tanto 12 quanto 24 semanas após a administração. A biodistribuição e a expressão do transgene indicaram ampla distribuição dos genomas vetoriais e robusta expressão proteica em diferentes tecidos e períodos.

A análise histológica evidenciou melhorias no tratamento, tanto nas semanas 12 quanto 24, em relação à nucleação central e ao diâmetro das fibras musculares, ambos marcadores de degeneração muscular. A imunofluorescência demonstrou robusta expressão proteica e localização adequada da microdistrofina em todos os tecidos analisados. A coloração para fibrose revelou acúmulo de tecido fibrótico sem tratamento e uma melhoria estatisticamente significativa na quantificação da fibrose com o tratamento.

Os parâmetros de biodistribuição, expressão proteica e análise histológica foram consistentes nos períodos de 12 e 24 semanas, indicando benefícios persistentes a longo prazo do tratamento com SRP-9001. No geral, esses dados demonstram melhora na segurança cardíaca, eficácia robusta e durabilidade do tratamento com SRP-9001 no modelo de rato DMDMDX.

Não foram observados eventos adversos (AEs) relacionados ao SRP-9001 no estudo concluído.

4.3 Farmacocinética não clínica (biodistribuição e eliminação viral)

Vários estudos não clínicos em modelo de camundongo DMDMDX, representativos da DMD, foram realizados para determinar a biodistribuição, segurança e eficácia do SRP-9001 em uma ampla faixa de doses ($0,443, 0,7, 1,33, 2,66, 4,01 \times 10^{14}$ vg/kg), incluindo a dose proposta clinicamente de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg. Avaliações de farmacocinética (PK) no plasma e eliminação viral também foram realizadas. Na avaliação da farmacocinética do SRP-9001, incluindo biodistribuição, exposição ao fármaco no soro e excreções, a exposição foi determinada por meio da detecção do DNA



do vetor SRP-9001. Isso está alinhado às orientações regulatórias (EMA/CAT/80183/2014, FDA 2020, IPRP 2018), que recomendam a quantificação do vetor em nível tecidual para avaliar a extensão da biodistribuição e transdução tecidual dos produtos de terapia gênica. A mesma definição foi estendida à caracterização da exposição ao SRP-9001 no plasma e nas excreções.

A biodistribuição foi um componente importante de múltiplos estudos realizados com SRP-9001 durante seu desenvolvimento. Em geral, as tendências de biodistribuição foram consistentes entre os estudos utilizando materiais derivados de diversos lotes e processos de fabricação. A biodistribuição do SRP-9001 (material do Processo B destinado à comercialização pela Catalent) foi avaliada em estudos concluídos com modelos de camundongos adultos DMDMDX (SR-20-066, SR-21-025), camundongos adultos C57BL/6J (SR-20-066), camundongos neonatos C57BL/6J (SR-20-015) e em ratos juvenis e adultos com DMD (SR-20-012 e SR-20-013). Os dados disponíveis desses estudos, juntamente com os realizados com lotes anteriores, confirmam uma biodistribuição preferencial do SRP-9001 para o fígado, glândulas adrenais, músculo esquelético e coração, enquanto os números de cópias do vetor foram menores no cérebro e em outros tecidos investigados (por exemplo, baço, pulmão, rim, gônadas). A biodistribuição também foi avaliada em um estudo em 1 primata não humano (PNHs, SR-20-002) com um vetor modificado (produzido utilizando o Processo A). Nesse animal, a biodistribuição na mesma dose em vg/kg foi semelhante à de camundongos adultos no fígado e no músculo esquelético, enquanto os números de cópias do vetor foram maiores no coração. A maior biodistribuição no coração dos PNHs não foi associada a achados histopatológicos anormais ou observações clínicas. Um estudo exploratório adicional de toxicologia em PNHs, que receberam 2 doses de SRP-9001, também mostrou maior biodistribuição no fígado, músculo esquelético e coração, com números de cópias do vetor menores no cérebro e em outros tecidos investigados (SR-20-007).

Uma análise da eliminação do vetor foi incluída no estudo (SR-19-050) em camundongos DMDMDX. No plasma, fezes e urina dos animais tratados, os níveis máximos de SRP-9001 foram encontrados no Dia 2 (primeiro dia amostrado), e os números de cópias do vetor diminuíram ao longo do tempo. Os níveis no plasma e nas



fezes atingiram o limite inferior de quantificação (do inglês, *Lower Limit of Quantification*- LLOQ) aproximadamente no Dia 44 após a administração. Na urina, a redução foi mais rápida, atingindo os níveis de LLOQ antes de 20 dias após a administração. Os estudos não clínicos realizados até o momento utilizaram a mesma dose em cópias de genoma do vetor por quilograma de peso corporal (além de doses superiores e inferiores), a mesma via de administração (IV) e o mesmo regime de dose (dose única) propostos para uso clínico. Com lotes anteriores de material, a persistência do vetor demonstrou ser estável por até seis meses no camundongo DMDMDX (SR-20-001, SR-19-050).

A biodistribuição do SRP-9001 foi bem caracterizada em animais (ambientes não clínicos) e confirmada nos músculos de pacientes com DMD.

Após a administração do produto, o SRP-9001 foi rapidamente distribuído e eliminado na urina e nas fezes. A concentração máxima em ambas as excreções foi observada no Dia 2 após a dose e foi quantificável até aproximadamente o Dia 10 na urina e o Dia 44 nas fezes. As vias metabólicas tradicionais de medicamentos (mediadas por enzimas de fase I ou II) não são aplicáveis a medicamentos de terapias gênicas baseados em AAV; em vez disso, os capsídeos virais são digeridos por proteases intracelulares, e o genoma do vetor persiste na célula.

4.4 Farmacodinâmica não clínica

A avaliação de farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), integrando biodistribuição, expressão biológica (proteína de distrofina SRP-9001) e resposta funcional (força muscular específica), em estudos não clínicos conduzidos em camundongos DMDMDX, demonstrou uma relação PK/PD não linear com uma resposta saturável observada na alta faixa de exposição tecidual ao produto de terapia gênica. Tanto a expressão da proteína de distrofina SRP-9001 quanto a força relativa específica da contração muscular associadas à dose clínica proposta de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg aproximaram-se do platô alcançado na maior dose estudada ($4,01 \times 10^{14}$ vg/kg).

O aumento da exposição ao vetor associado à maior dose ($4,01 \times 10^{14}$ vg/kg) produziu aumentos marginais nesses desfechos, considerados clinicamente irrelevantes. Houve sobreposição significativa nos números de cópias do genoma do



vetor entre as duas doses ($1,33 \times 10^{14}$ e $4,01 \times 10^{14}$ vg/kg), com níveis comparáveis de expressão da proteína de distrofina SRP-9001 alcançados. Além disso, uma associação estatisticamente significativa foi demonstrada entre a expressão da distrofina SRP-9001 e a força relativa específica, mostrando uma relação não linear. Os resultados dessas análises de dados no modelo animal de DMD são consistentes com os achados da análise de exposição-resposta clínica e continuam a apoiar a dose terapêutica proposta de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg.

4.5 Estudos de Toxicologia

Estudos iniciais de toxicidade por dose única foram realizados para avaliar os potenciais efeitos agudos do SRP-9001. Não foram identificados efeitos adversos.

Nenhum estudo de toxicidade por doses repetidas foi realizado, pois o SRP-9001 é um produto de dose única.

4.5.1 Genotoxicidade e Carcinogenicidade

Nenhum estudo tradicional de toxicidade genética foi realizado com o SRP-9001, pois esses estudos geralmente não são apropriados para produtos de terapia gênica.

Os excipientes na formulação (solução tampão Tris, $MgCl_2$, NaCl e Poloxamer 188) do SRP-9001 não contém compostos novos que representem risco de genotoxicidade, são comumente usados em formulações farmacêuticas e não apresentam risco genotóxico.

Os desenvolvedores do produto consideraram cuidadosamente os potenciais riscos associados à integração viral e oncogênese insercional. Para vetores AAV deficientes em replicação, esse risco é geralmente considerado muito baixo. A integração de AAV exigiria que as células estivessem se dividindo, de modo que o risco de mutagênese insercional em células musculares diferenciadas do coração e esqueléticas é baixo nesses tecidos. O risco potencial de integração é maior no fígado, onde os títulos do vetor são elevados e o *turnover* normal dos hepatócitos oferece uma possível oportunidade de integração. Estudos recentes na literatura científica apoiam frequências baixas de integração aleatória de vetores recombinantes AAV (rAAV) (Chandler 2017, Nowrouzi



2012) e a ausência de genotoxicidade hepática em amostras de fígado de PNHs e humanos (Gil-Farina 2016). Os sorotipos AAV, incluindo os vetores recombinantes AAV2 e AAVrh74, têm sido usados em inúmeros estudos clínicos, nos quais nenhum caso de câncer foi observado ou relatado (Nault 2016, Colella 2017).

4.5.2 Estudos de Toxicidade Reprodutiva e de Desenvolvimento

Estudos tradicionais para avaliar fertilidade, toxicidade embriofetal e desenvolvimento pré e pós-natal não são considerados relevantes para o SRP-9001 devido à população clínica-alvo (quase exclusivamente masculina).

4.6 Avaliações regulatórias sobre os dados não clínicos

O tratamento com SRP-9001 melhora as características distróficas no modelo de camundongo DMDMDX de DMD de maneira dependente da dose. Achados microscópicos em tecidos musculares incluem redução da inflamação e diminuição das fibras em degeneração. Benefícios funcionais na dose de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg incluem melhorias na geração de força do diafragma e do músculo tibial anterior, associados à expressão da distrofina do SRP-9001. Além disso, melhorias funcionais no modelo de rato foram demonstradas, incluindo avanços na locomoção e no remodelamento e função cardíacos. Os principais achados não clínicos com a administração sistêmica de SRP-9001 em camundongos e ratos incluem uma expressão robusta da proteína de distrofina do SRP-9001 em tecidos musculares, com localização adequada na membrana sarcolemal. A localização da distrofina do SRP-9001 na sarcolema está associada à restauração do complexo de proteínas associadas à distrofina (do inglês, *Dystrophin-Associated Protein Complex- DAPC*) e melhorias em desfechos funcionais, incluindo a geração de força no diafragma e músculos esqueléticos, bem como reduções significativas nos níveis de creatina quinase sérica. Três estudos toxicológicos separados realizados em camundongos DMDMDX demonstraram reduções marcantes na degeneração do músculo esquelético e do tecido cardíaco em relação aos controles tratados com veículo na dose clínica de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg.

Estudos de eficácia em camundongos DMDMDX utilizando material do Processo A e do Processo B destinado à comercialização mostraram melhorias comparáveis nos



fenótipos da doença, incluindo desfechos funcionais (força específica) e histológicos (nucleação central, tamanho normalizado das fibras e redução da fibrose).

A biodistribuição do SRP-9001 foi medida em vários tecidos de camundongos e primatas não humanos (PNHs). O maior número de genomas do vetor foi encontrado no fígado e coração. No cenário clínico, a expressão da proteína de distrofina do SRP-9001 foi detectada em tecidos musculares (biopsias musculares avaliadas no programa clínico), confirmando a utilidade da expressão seletiva tecidual impulsionada pelo promotor MHCK7. Além disso, a eliminação do vetor foi avaliada em modelos de camundongos DMDMDX e de tipo selvagem (SR-19-050) na urina, plasma e fezes, confirmando que os níveis atingiram o limite inferior de quantificação entre 20 e 44 dias após a administração, o que corrobora os dados clínicos de eliminação do vetor.

No modelo de PNH, foi observada imunogenicidade contra o capsídeo, sem associações com sequelas clínicas toxicológicas relevantes. Respostas de células T contra a distrofina SRP-9001 ou a microdistrofina não foram detectadas. Anticorpos totais contra AAVrh74 também foram avaliados após a administração sistêmica, confirmando o aumento esperado desses anticorpos após a dosagem. Embora essas reações imunomediadas em animais possam não ser totalmente preditivas para humanos, elas foram investigadas em estudos clínicos.

Os estudos toxicológicos mostraram que a administração sistêmica de SRP-9001 foi bem tolerada com base em sinais clínicos, peso corporal, consumo alimentar e patologia clínica. Apesar da significativa distribuição do vetor para órgãos como músculos esqueléticos, coração e fígado, nenhuma alteração macroscópica ou microscópica relacionada ao SRP-9001 foi detectada nesses órgãos. Foi realizada discussão sobre potencial dilatação ventricular cerebral em camundongos, observada na maior dose testada, que se demonstrou não ser clinicamente significativa.

A análise da documentação submetida à Anvisa mostra que foram realizados diversos estudos não clínicos, incluindo alguns redundantes, abrangendo biodistribuição, toxicologia e prova de conceito. Os relatórios desses estudos são detalhados e incluem avaliações realizadas em três espécies animais, investigando parâmetros como: funcionalidade muscular, deposição de colágeno nos músculos, eletrofisiologia do músculo diafragma, nucleação central das fibras musculares,



evolução de peso, bioquímica do sangue, comportamento, avaliações clínicas (de curto e longo prazo), escape viral (*shedding*), concentração de genomas por célula e por núcleo, expressão da microdistrofina em músculos e outros órgãos, efeitos adversos, depuração de contaminantes de DNA no sangue, análise de excreções, farmacocinética no plasma e eliminação por urina e fezes.

O conjunto dos dados não clínicos apoia o mecanismo de ação biológico, a eficácia e a segurança do SRP-9001 para o tratamento da DMD.

5. DADOS DE DESENVOLVIMENTO CLÍNICO

5.1 Introdução

As pesquisas clínicas foram realizadas de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC), conforme descrito pelo requerente do registro no Brasil. A empresa forneceu declaração de que os ensaios clínicos conduzidos foram realizados de acordo com os padrões éticos definidos em normas vigentes nacionais e internacionais.

O programa clínico para delandistrogeno moxeparvoveque engloba um conjunto de pesquisas clínicas projetadas para avaliar a segurança e a eficácia do medicamento de terapia gênica. Os dados analisados para o registro do Elevidys® na Anvisa se basearam em 4 estudos clínicos principais, sendo:

- ✓ Estudo 9001-101 fase 1/2a,
- ✓ Estudo 9001-102 fase 2,
- ✓ Estudo 9001-103 fase 1b,
- ✓ Estudo 9001-301 fase 3.

Preliminarmente pode-se afirmar que os 4 estudos apresentaram requisitos de BPC, com a criação de comitês independentes de monitoramento de dados, análises interinas e os elementos formais básicos para as pesquisas, como objetivos, desfechos, desenhos, população, critérios de inclusão e exclusão, critérios de descontinuação, avaliações de medicações concomitantes, medicações proibidas, metodologias de análise utilizadas, estudos estatísticos e controles documentais.



A Tabela 1 a seguir apresenta uma síntese detalhada e explicativa da exposição cumulativa estimada de pacientes ao produto SRP-9001 em diferentes ensaios clínicos. A análise inclui informações sobre o status do estudo, indicação terapêutica, tratamento, grupos etários e número de sujeitos avaliados. Os valores são segmentados por grupos etários e refletem os dados disponíveis até o momento.

Tabela 1. Exposição cumulativa estimada de participantes ao SRP-9001 em ensaios clínicos, considerando dados até maio de 2024.

Nº	ID do Estudo	Status (em andamento/ concluído)	Indicação	Tratamento	Faixa Etária	Número de Participantes do Sexo Masculino por Faixa Etária (%)
1	9001-101	Concluído	(DMD)	SRP-9001	3 anos ou menos	0
					4-5 anos	3 (75,0%)
					6-7 anos	1 (25,0%)
					8 anos ou mais	0
2	9001-102	Concluído	DMD	SRP-9001 ou Placebo	3 anos ou menos	0
					4-5 anos	16 (39,0%)
					6-7 anos	25 (61,0%)
					8 anos ou mais	0
3	9001-103	Em andamento	DMD	SRP-9001	3 anos ou menos	12 (21,8%)
					4-5 anos	13 (23,6%)
					6-7 anos	12 (21,8%)
					8 anos ou mais	17 (30,9%)
4	9001-301	Em andamento	DMD	SRP-9001 ou Placebo	3 anos ou menos	0
					4-5 anos	61 (48,4%)
					6-7 anos	65 (51,6%)
					8 anos ou mais	0
5	9001-303	Em andamento	DMD	SRP-9001 ou Placebo	3 anos ou menos	0
					4-5 anos	0
					6-7 anos	0
					8 anos ou mais	38 (100,0%)

Notas explicativas:

- Os dados apresentados incluem informações provenientes de ensaios clínicos patrocinados pela empresa.
- DLP (*Data Lock Point*): 02 de maio de 2024; Extração de Dados do Estudo 9001-101: 03 de maio de 2024 para o estudo 9001-104, 13 de maio de 2024 para o estudo 9001-303 e 06 de maio de 2024 para os demais estudos.
- Os estudos 9001-101 e 9001-103 são estudos abertos de dose única.
- Os estudos 9001-102, 9001-301 e 9001-303 são ensaios randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.
- Todos os participantes incluídos abrangem aqueles que se inscreveram nos estudos e possuem dados registrados no banco de dados clínicos.
- Não foi apresentado na Tabela acima: o estudo SRP-9001-302 (em andamento) que é um estudo planejado fase 3, multinacional, aberto, braço único, pacientes deambuladores com DMD com 6 meses até 4 anos de



idade; o estudo SRP - 9001-305 (em andamento) que é um estudo de seguimento a longo prazo, sem administração de doses, para monitorar pacientes de outros estudos, bem como outros estudos ainda em andamento.

Aproximadamente 263 indivíduos foram expostos ao produto em pesquisas clínicas. Entre os participantes, 93 (35,1%) estavam na faixa etária de 4 a 5 anos e 104 (39,2%) tinham idades entre 6 e 7 anos. Quanto à distribuição racial, 75,5% são da raça branca, 13,6% são asiáticos, 2,3% são negros, e 9% pertencem a outras raças ou não informaram sua raça. Em relação à etnia, 83% são identificados como não hispânicos ou latinos, enquanto 16% são hispânicos ou latinos.

O produto está disponível comercialmente desde 22 de junho de 2023 nos Estados Unidos.

5.2 Descrição dos estudos clínicos principais

O **Estudo SRP-9001-101** (anteriormente conhecido como Estudo microDys-1V-001) é um estudo aberto, não randomizado, de braço único, de dose única, de Fase 1/2 (*First in Human*), com inclusão de 4 participantes com DMD de 4 a 7 anos de idade na seleção, com alteração genética do gene DMD (deleção, duplicação ou mutação *nonsense* entre os exons 18-58). Os 4 participantes do estudo foram recrutados de um único centro, o *Nationwide Children's Hospital (NCH)*, em *Columbus, Ohio, EUA*. Todos os participantes eram do sexo masculino, incluídos com idade mediana de 4,5 anos (variação: 4 a 6 anos; média: 4,8 anos). Três participantes tinham entre 4 e 5 anos, e um tinha 6 anos. O primeiro participante foi incluído em 02 de novembro de 2017. Todos os participantes foram tratados entre janeiro de 2018 e abril de 2018. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a segurança da administração intravenosa do produto. Os objetivos secundários incluíram avaliar a expressão de SRP-9001-distrofina no Dia 90 após a administração e avaliar o efeito de SRP-9001 nas avaliações clínicas físicas. Este estudo utilizou o material (2×10^{14} vg/kg por qPCR de anelamento, equivalente a 1.33×10^{14} vg/kg por qPCR linear) do Processo A (processo de desenvolvimento inicial). Objetivos e desfechos, foram condizentes com um estudo fase 1/2, com priorização dos desfechos de segurança, dentro dos objetivos primários. Os objetivos secundários avaliaram a eficácia de forma preliminar por meio de parâmetros substitutos (expressão de microdistrofina por diferentes métodos de detecção após 90 dias da administração



do produto) e avaliação funcional (teste dos 100 metros cronometrados, após 5 anos). Objetivos exploratórios incluíram outras escalas funcionais, como a escala *North Star Ambulatory Assessment (NSAA)* e a *Time Up and Go (TUG)* modificada para crianças, além da determinação dos níveis de exposição ao genoma no músculo esquelético após 90 dias, por biópsia muscular. Os critérios de inclusão e exclusão pareceram adequados, considerando para a inclusão a caracterização molecular da alteração genética, idade, parâmetros de distrofia e tratamentos concomitantes, e como exclusão, titulação anti-AAV e cardiomiopatia avançada. Os resultados de segurança indicaram um perfil aceitável de segurança e tolerabilidade, sem mortes ou descontinuações por eventos adversos.

O relatório final do estudo indica não ter havido eventos adversos graves. Aproximadamente 18 eventos adversos foram considerados relacionados ao tratamento, sendo os mais frequentes, vômito, elevação de enzimas hepáticas e diminuição de apetite. Diminuição transitória da contagem de plaquetas ocorreu na primeira semana do tratamento, sem necessidade de intervenção. A bioquímica do sangue não sofreu alterações relevantes, salvo nos parâmetros hepáticos e na creatina quinase. Juntamente com a perspectiva de benefício do SRP-9001, os resultados de segurança em termos de vômitos, diminuição transitória da contagem de plaquetas e lesão hepática aguda controlável dos 4 participantes deste estudo são considerados alinhados com um perfil de segurança aceitável.

Para as avaliações de eficácia foram utilizados desfechos secundários e exploratórios. A tabela apresenta os resultados de eficácia funcional ao longo de 5 anos de acompanhamento dos pacientes tratados no estudo clínico 101 com SRP-9001. As métricas incluem desfechos secundários (Teste de Caminhada/Corrida de 100 Metros – do inglês, *100-Meter Walk/Run Test (100MWR)*) e exploratórios (*North Star Ambulatory Assessment (NSAA)*, Tempo para Levantar-se do Chão (*Time to Rise from the Floor*), Teste de Caminhada/Corrida de 10 Metros (*10MWR*), e Tempo para Subir 4 Degraus (*Time to Ascend 4 Stairs*)). A análise envolve 4 participantes e se baseia em valores médios e desvios padrão. Após 5 anos de acompanhamento, os 4 participantes tinham entre 9 e 11 anos de idade, fase em que seria esperado um declínio na função motora em meninos com DMD. No Teste de Caminhada de 100 Metros (em segundos) houve uma redução



nos tempos médios ao longo dos 5 anos de monitoramento. A redução média em relação à linha de base foi de -4,02 segundos (DP: 4,64), sugerindo manutenção de uma melhora funcional na mobilidade dos participantes. O teste indica uma melhora significativa nos primeiros 3 anos (redução de -10,30 segundos no Ano 3). A diminuição dos ganhos funcionais nos Anos 4 e 5 (-6,95 e -4,02, respectivamente) pode refletir progressão da doença ou estabilização dos efeitos do tratamento. Esses dados sugerem eficácia em relação aos ganhos do status inicial, mas indicam a necessidade de avaliação de longo prazo para consolidar os benefícios funcionais. No teste NSAA - Escore Total houve ganhos consistentes ao longo dos 5 anos, com incremento médio de +7,5 pontos (DP: 2,38) no Ano 5.

Tabela 2. Resumo da Resposta para os Desfechos de Eficácia Funcional no Ano 5 (Conjunto de Análise Completa; Estudo 101).

Summary of Response for Functional Efficacy Endpoints at Year 5 (Full Analysis Set; Study 101)		
Endpoint (Statistics)	Study 101 (N = 4)	
	n	Mean (SD) Value
Secondary		
Time of 100-Meter Timed Test (seconds)		
Baseline	4	56.40 (8.54)
Change from Baseline to Year 1	4	-9.05 (9.84)
Change from Baseline to Year 2	3	-8.33 (0.74)
Change from Baseline to Year 3	3	-10.30 (6.30)
Change from Baseline to Year 4	4	-6.95 (6.00)
Change from Baseline to Year 5	4	-4.02 (4.64)
Exploratory		
North Star Ambulatory Assessment Total Score		
Baseline	4	20.5 (3.70)
Change from Baseline to Year 1	4	5.5 (2.65)
Change from Baseline to Year 2	4	7.0 (2.31)
Change from Baseline to Year 3	4	7.5 (3.42)
Change from Baseline to Year 4	4	7.0 (2.94)
Change from Baseline to Year 5	4	7.5 (2.38)
Time to Rise from the Floor (seconds)		
Baseline	4	3.68 (0.48)
Change from Baseline to Year 1	4	-0.35 (0.82)
Change from Baseline to Year 2	3	-0.17 (0.81)
Change from Baseline to Year 3	4	-0.10 (0.74)
Change from Baseline to Year 4	4	-0.07 (0.59)
Change from Baseline to Year 5	4	1.08 (0.43)
10-meter Walk/Run Timed Test (seconds)		
Baseline	4	4.89 (0.48)
Change from Baseline to Year 1	4	-0.68 (0.69)
Change from Baseline to Year 2	3	-0.71 (0.72)
Change from Baseline to Year 3	4	-0.77 (0.72)
Change from Baseline to Year 4	4	-0.34 (0.52)
Change from Baseline to Year 5	4	-0.34 (0.37)

Endpoint (Statistics)	Study 101 (N = 4)	
	n	Mean (SD) Value
Time to Ascend 4 Stairs (sec)		
Baseline	4	3.47 (1.20)
Change from Baseline to Year 1	4	-1.27 (1.12)
Change from Baseline to Year 2	3	-0.76 (0.96)
Change from Baseline to Year 3	3	-1.14 (1.36)
Change from Baseline to Year 4	4	-1.07 (1.41)
Change from Baseline to Year 5	4	-0.82 (1.14)

Fonte: Conjunto Completo de Análise; Estudo 101. As análises de eficácia apresentadas abaixo referem-se a participantes do FAS até ao CCOD (data de corte clínico) de 25 de abril de 2023.

No Teste de Corrida/Caminhada de 10 Metros (em segundos) nota-se uma redução média de -0,34 segundos (DP: 0,37) no Ano 5. No teste de Tempo para Subir 4 Degraus (segundos) houve uma redução significativa de -1,27 segundos (DP: 1,12) no Ano 1, com estabilização em -0,82 segundos (DP: 1,14) no Ano 5. Os ganhos iniciais são expressivos e se mantêm parcialmente ao longo dos 5 anos, sugerindo impacto positivo do tratamento em atividades motoras mais exigentes.

Os resultados indicam benefícios claros do SRP-9001 nos primeiros 3 anos, com melhorias funcionais em todos os parâmetros avaliados e uma tendência de estabilização posterior, destacando a necessidade de acompanhamento mais longo para avaliar a sustentabilidade dos benefícios. A melhora funcional observada nos desfechos analisados é relevante para pacientes com DMD, considerando a natureza progressiva da doença e o impacto na mobilidade e independência.

O **Estudo SRP-9001-102** foi um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, de 3 partes em 41 participantes com DMD, com 4 a 8 anos na seleção, com deleção do quadro de leitura (deleção ou duplicação) confirmada entre os éxons 18 a 58 ou uma mutação no códon de parada prematura entre os éxons 18 a 58, de entrega sistêmica de genes de uma dose intravenosa única de SRP-9001 ($1,33 \times 10^{14}$ vg/kg). O primeiro participante foi incluído em 03 de dezembro de 2018; todos os participantes concluíram a Parte 1 (um período de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo) e a Parte 2 (um período de 48 semanas, duplo-cego, de extensão durante o qual os participantes que receberam placebo na Parte 1 receberam então o produto SRP-9001). A Parte 3 do estudo foi um período de acompanhamento aberto. O estudo foi encerrado antecipadamente pelo Patrocinador para dar aos participantes a oportunidade de completar seu acompanhamento pós-infusão de 5 anos em um estudo de extensão de longo prazo após completarem a visita da Semana 130, no mínimo, portanto, alguns participantes não completaram a Semana 156. O estudo 9001-102 foi concluído com Relatório Clínico Final (do inglês *Clinical Study Report - CSR*), datado de 04 de janeiro de 2024. Os desfechos clínicos selecionados foram reconhecidos como relevantes para os pacientes e medidas apropriadas da gravidade da doença e do efeito do tratamento, amplamente utilizados na prática clínica. O Relatório final apresentou os resultados de eficácia desde



o início do estudo até a Parte 3, com ênfase nas medidas funcionais. Também foram apresentados os resultados de segurança após a infusão do SRP-9001 nas Partes 2 e 3 combinadas, após a dosagem na Parte 2. Os resultados da Parte 1 foram apresentados no CSR intermediário para a Parte 1 (datado de 13 de setembro de 2021). Os resultados da Parte 2 foram apresentados no CSR intermediário para a Parte 2 (datado de 13 de maio de 2022). Os *endpoints* de eficácia definidos para a Parte 3 do estudo foram todos exploratórios. Todos os participantes deste estudo receberam corticosteroides como tratamento de base ao longo das Partes 1 e 2 do estudo, permitindo avaliar o efeito do SRP-9001 além das melhorias esperadas apenas com os corticosteroides, que atualmente representam o padrão farmacológico de cuidado para a maioria dos pacientes.

Na **Parte 1** o patrocinador optou por estratificar a randomização por faixa etária no início do estudo (4 a 5 anos versus 6 a 7 anos), uma vez que a idade é um importante fator prognóstico na progressão da DMD. De acordo com dados de história natural, os dois grupos etários apresentam normalmente trajetórias diferentes no que diz respeito a Avaliação Ambulatorial *North Star* (do inglês *North Star Ambulatory Assessment - NSAA*). A população mais velha (ou seja, 6 a 7 anos) usualmente transita de uma função melhorada para uma função decrescente. Portanto, a estratificação por idade atenua a potencial de confusão devido à idade para a população ITT e permite uma avaliação mais detalhada do efeito do tratamento do SRP-9001 dentro de cada faixa etária. Todos os participantes receberam dose aumentada de corticosteroides diários por até 60 dias da administração do produto. A infusão teve por duração 1 a 2 horas, e a dose fora consistente com a utilizada no estudo anterior (SRP-9001-101). No Estudo Parte 1, o tratamento com SRP-9001 resultou em um aumento significativamente maior na expressão de microdistrofina por *western blot* do início até a Semana 12 em comparação com o placebo. No entanto, considerando a amostra global do estudo a evidência clínica disponível, naquele momento (até a semana 48), de que a expressão de microdistrofina é razoavelmente provável de prever benefício clínico se apresentou fraca, com dados estatísticos não significativos. No entanto uma análise do Estudo 102 confinada a indivíduos com idades entre os 4 e os 5 anos mostrou um aumento médio de 4,3 pontos (NSAA, erro padrão de 0,7) na mudança média do quadrado mínimo em relação ao



baseline no grupo SRP9001, comparado a um aumento de 1,9 pontos (EP 0,7) no grupo placebo, que poderia indicar um provável benefício do produto principalmente se for considerado o desfecho de expressão da microdistrofina. Destaca-se nesta análise que o teste de hipótese neste grupo etário não tenha sido pré-especificado.

Em termos de segurança, o estudo demonstrou que um total de 538 eventos adversos foram registrados, sendo 308 para o grupo tratado e 209 para o grupo placebo. Não houve mortes. Não houve intercorrências relacionadas à imunogenicidade. A estratificação por idade mostrou que os dois grupos etários exibiram trajetórias diferentes com relação ao escore NSAA, apresentando o grupo mais velho a transição típica de melhora funcional seguida de declínio desta função, sem diferenças em relação ao placebo. O grupo com idade menor apresentou, em alguns intervalos, melhorias funcionais significativas em comparação ao placebo da mesma faixa etária. Enfim, o estudo indica que o tratamento foi geralmente seguro e bem tolerado, com dois riscos maiores identificados, lesão aguda do fígado e náuseas/vômitos, ambos considerados clinicamente manejáveis.

A Parte 2 do estudo correspondeu ao *crossover* dos participantes. Nesta parte, 41 participantes completaram o *follow-up* de 12 semanas e 39 deles foram tratados, sendo 21 que receberam placebo na parte 1 agora receberam o Elevidys®. Dezoito participantes que receberam o produto na parte 1 agora receberam placebo; 2 dos participantes tratados na parte 1 não foram tratados na parte 2. Não houve desfechos primários ou secundários de eficácia, apenas desfechos exploratórios e desfechos primários de segurança. Nesta segunda parte, o patrocinador também estratificou os participantes por faixa etária, e a dose, nesta fase, não variou ($1,33 \times 10^{14}$ vg/kg). Os desfechos exploratórios de eficácia focaram nos mesmos parâmetros da parte 1 do estudo, ou seja, expressão da microdistrofina nos músculos, medida do número de cópias de genoma vetorial, além dos desfechos funcionais, quais sejam, alteração do escore NSAA e demais desfechos funcionais, desde o *time point* basal até a semana 48. Por fim, havia os desfechos exploratórios de eficácia bioquímicos e de creatina quinase. Os desfechos de segurança focaram nos eventos adversos e nas avaliações clínica, laboratorial e de imunogenicidade. Com relação aos desfechos de segurança, duas anormalidades ocorreram em pacientes tratados que não apareceram nos participantes



da Parte 1, que foram aumento da pressão sistólica para mais de 160 mmHg e pulsação abaixo de 60bpm. Alguns pacientes tratados (partes 1 e 2) apresentaram anormalidades na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Outros resultados de segurança da Parte 2 foram semelhantes aos resultados de segurança da Parte 1, com o produto investigacional demonstrando um perfil de segurança aceitável. Como conclusão, tem-se que os resultados do estudo SRP-9001-102, em particular na Parte 1, são possivelmente confundidos por vários fatores que podem explicar o declínio nas pontuações NSAA dos indivíduos tratados com SRP-9001 na Parte 1, em virtude da subdose, inferior à planejada, que fora aplicada em 12 dos 20 pacientes do grupo tratado. *A posteriori*, um método mais preciso usando um plasmídeo linear foi validado e os últimos lotes foram titulados e dosados na concentração adequada. Em síntese, 3 doses foram administradas na Parte 1 do estudo. Somente na Parte 2, todos os indivíduos receberam a dose alvo de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg.

Na Parte 3 Semana 156, para indivíduos tratados com SRP-9001 na Parte 1. Destaca-se que somente os indivíduos que receberam subdosagem contribuíram para os resultados, uma vez que outros indivíduos tratados neste grupo não tinham completado a visita até ao final do estudo. Em segundo lugar, a Parte 1 inscreveu indivíduos com idades entre 4 a 7 anos, inclusive, no momento da triagem. Não houve critérios de inclusão baseados em testes funcionais como pontuação total da NSAA, *Time to Rise* ou *Time to Run* (TTR) ou *10-Meter Walk/Run Test* (10MWR). Consequentemente, uma população heterogênea de DMD foi incluída no estudo. Na Parte 3, observou-se uma melhora numérica na média NSAA na Semana 156 da Parte 3, em relação à linha de base da Parte 1, em participantes que receberam SRP-9001 na Parte 2 e possuíam dados de NSAA disponíveis. Reduções médias (melhora) no tempo para levantar-se do chão, no tempo para subir quatro degraus, no teste cronometrado de 10 metros e no teste cronometrado de 100 metros foram observadas em vários pontos ao longo do estudo, em relação à linha de base da Parte 1. Consistente com análises anteriores, as preocupações de segurança associadas ao SRP-9001 apresentaram início nos primeiros 90 dias após a dosagem. Não foram detectados sinais de segurança tardios ou retardados em participantes com pelo menos 48 semanas de acompanhamento pós-infusão. Os resultados de segurança das Partes 2 e 3 do estudo não identificaram novas



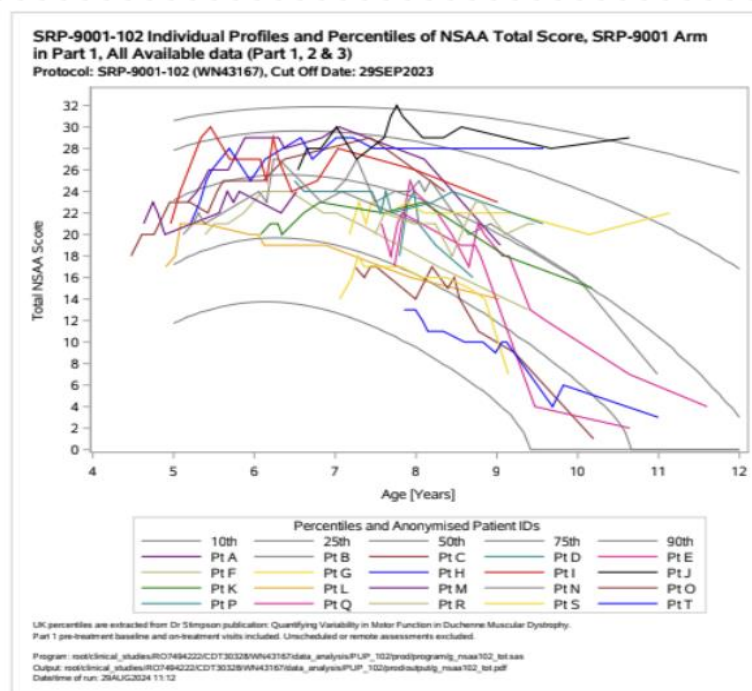
preocupações de segurança, e o perfil de segurança estabelecido do SRP-9001 permaneceu inalterado. De modo geral, o tratamento com SRP-9001 demonstrou um perfil de segurança aceitável.

Entre os indivíduos que receberam dose de SRP-9001 ($n = 20$) na Parte 1, foi observado um aumento médio (melhora) desde a linha de base na pontuação total da NSAA na Parte 1, Semana 48. Entre os indivíduos que receberam dose de SRP-9001 na Parte 2, o aumento médio (melhora) desde a linha de base foi observado na Parte 2 Semana 48, Parte 3 Semana 104 e Parte 3 Semana 156. Deve-se notar que o número de indivíduos é bastante reduzido para um total de 23 dos 41 inscritos na avaliação na Parte 3 Semana 156, em grande parte devido aos pacientes não chegarem à consulta antes do final do estudo. Os resultados do estudo SRP-9001-102, em particular na Parte 1, são possivelmente confundidos por vários fatores e estes podem explicar o declínio nas pontuações NSAA dos indivíduos tratados com SRP-9001 na Parte 1. Dos 20 indivíduos inscritos na Parte 1, 12 (60%) receberam uma dose de SRP-9001 inferior à planejada. Os lotes iniciais de produtos utilizados no estudo foram titulados e dosados a $2,0 \times 10^{14}$ vg/kg de acordo com a dose medida pelo método qPCR do *Nationwide Children's Hospital* usando um padrão de enrolamento. Mais tarde no estudo, um método mais preciso usando um plasmídeo linear foi validado e os últimos lotes foram titulados e dosados a $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg de acordo com este novo método. Retrospectivamente, os lotes iniciais foram retestados e calculados como $6,29 \times 10^{13}$ vg/kg e $8,94 \times 10^{13}$ vg/kg, respectivamente. Portanto, 3 doses foram administradas na Parte 1 do estudo ($1,33 \times 10^{14}$ vg/kg, $6,29 \times 10^{13}$ vg/kg e $8,94 \times 10^{13}$ vg/kg) com 12/20 (60%) indivíduos recebendo uma dose inferior à dose alvo. Portanto, o declínio observado na trajetória longitudinal dos valores médios dos escores NSAA dos indivíduos tratados com SRP-9001 na Parte 1 do estudo SRP-9001-102 pode ser explicado pelo menor número de indivíduos que contribuem para a avaliação em um determinado momento, a dose mais baixa de SRP-9001 recebida pela maioria (60%) dos indivíduos neste grupo e a heterogeneidade da população inscrita. Nos pacientes que receberam SRP-9001 na Parte 2 e receberam a dose alvo, a alteração da linha de base no NSAA é mantida durante o período de observação indicando o benefício do tratamento. Para ajudar na melhor interpretação destes resultados, a empresa traçou as pontuações NSAA de pacientes



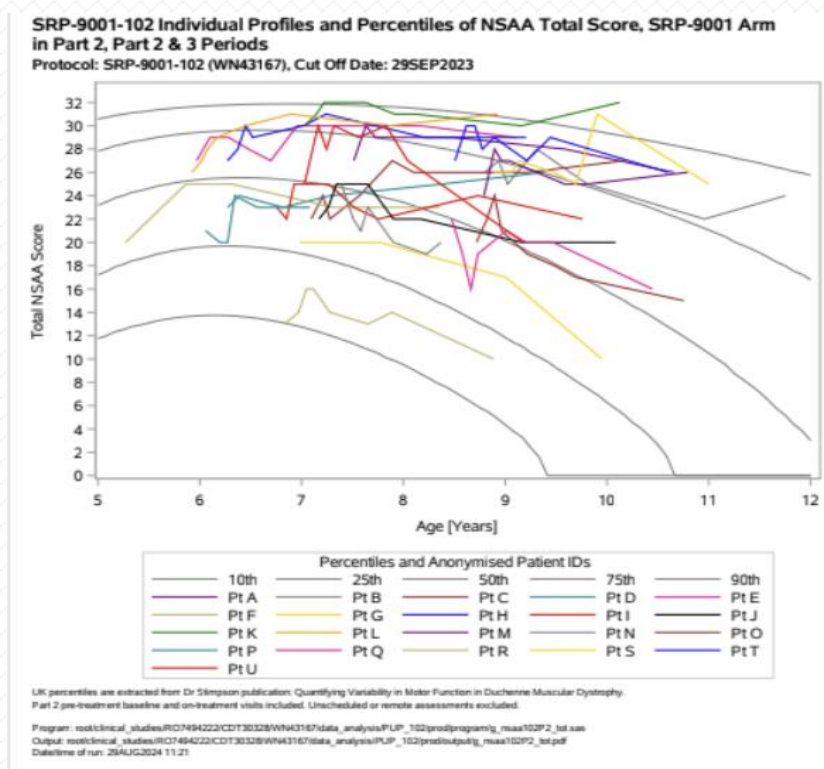
individuais por percentis de idade na **Figura 3** (para pacientes tratados com SRP-9001 na Parte 1) e na **Figura 4** (para pacientes tratados com SRP -9001 na Parte 2) com base nos percentis NSAA produzidos a partir de meninos com DMD no banco de dados NorthStar, que inclui todos os centros neuromusculares no Reino Unido (Stimpson et al, 2024). Os gráficos mostram que a maioria dos pacientes inicia o estudo entre os percentis 25 e 75 de idade. Alguns pacientes que receberam SRP-9001 na Parte 1 (**Figura 3**) ultrapassam a linha do percentil 75, a maioria permanece entre as linhas de seus percentis e mesmo os pacientes mais fracos, aqueles que iniciam o estudo entre os percentis 10 e 25, permanecem entre esses percentis em final do estudo. 7/20 dos participantes cruzam os percentis positivamente (ou seja, passando para um percentil de desempenho mais alto), sugerindo melhora na trajetória da doença. Na Parte 2, todos os indivíduos que receberam placebo na Parte 1 receberam a dose planejada de SRP-9001 e a maioria desses indivíduos superou seu percentil (17/21), enquanto os demais permaneceram dentro de seus percentis durante o estudo (Figura 4), com exceção de um paciente que começou logo acima do percentil 50% e terminou entre o percentil 25 e 50.

Figura 3: Perfis individuais e percentis da pontuação total da NSAA de acordo com a idade (para pacientes tratados com SRP-9001-102 na Parte 1)



Fonte: Dossiê de registro Elevidys® 2024.

Figura 4: Perfis individuais e percentis da pontuação total da NSAA de acordo com a idade (para pacientes tratados com SRP-9001-102 na Parte 2)



Fonte: Dossiê de registro Elevidys® 2024

De forma geral, o tratamento com SRP-9001 demonstrou um perfil de segurança aceitável nos 41 sujeitos avaliados. A maioria dos eventos adversos (EA), incluindo eventos adversos graves (SAEs) e eventos adversos emergentes do tratamento (do inglês *Treatment-Emergent Adverse Events - TEAEs*) relacionados ao tratamento, ocorreu dentro do primeiro ano após o tratamento. Nas Partes 2 e 3, cinco (12,2%) sujeitos apresentaram pelo menos um SAE. Nenhum sujeito apresentou SAE relacionado ao tratamento, nenhum sujeito teve um EA que levou à descontinuação do estudo e nenhum sujeito morreu durante o estudo. Os TEAEs mais comuns nas Partes 2 e 3 foram infecção do trato respiratório superior, COVID-19, dor em extremidades e vômito. De forma geral, a elevação transitória de enzimas hepáticas ocorreu dentro de 2 meses após a infusão de SRP-9001 e foi adequadamente monitorada e manejada com o aumento de corticosteroides. Náuseas e vômitos também foram monitorados e manejados com os cuidados padrão durante a Parte 3 do estudo, e não houve TEAEs relacionados ao tratamento de náuseas ou vômitos na Parte 3.



Os resultados demonstram que o SRP-9001 que a estabilidade de escores altos (ex.: 28 pontos aos 7 anos) reforça a hipótese de que intervenção precoce preserva função motora com benefício mais robusto em pacientes jovens (<8 anos) e naqueles com menor comprometimento inicial (percentis altos). A manutenção de escores NSAA mais altos observadas em idades avançadas (ex.: 10-12 anos) sugere que o SRP-9001 pode retardar a perda motora em subgrupos responsivos.

Concluindo, este foi um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e realizado em três partes, envolvendo a administração sistêmica do gene SRP-9001. O estudo avaliou a segurança e a eficácia do SRP-9001 em sujeitos com DMD, medindo desfechos biológicos e clínicos em três etapas: dois períodos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo com duração de 48 semanas (Partes 1 e 2) e um período de acompanhamento aberto (Parte 3). Observou-se uma melhoria numérica no escore médio do NSAA na Semana 156 da Parte 3 em relação ao Basal da Parte 1 nos sujeitos que receberam SRP-9001 na Parte 2 e possuíam dados disponíveis do NSAA. Reduções médias (melhoras) no tempo para levantar-se do chão, no tempo para subir quatro degraus, no teste cronometrado de 10 metros e no teste cronometrado de 100 metros foram observadas em vários pontos ao longo do estudo em relação ao Basal da Parte 1. De forma consistente com análises anteriores, as principais preocupações de segurança apareceram nos primeiros 90 dias após a administração. Não foram detectados sinais de segurança tardios ou atrasados em sujeitos avaliados pelo menos 48 semanas após a infusão. Não foram identificadas novas preocupações de segurança a partir dos resultados das Partes 2 e 3 deste estudo, e o perfil de segurança estabelecido do SRP-9001 permaneceu inalterado. De forma geral, o tratamento com SRP-9001 demonstrou um perfil de segurança aceitável. A terapia parece beneficiar especialmente pacientes mais jovens e com menor comprometimento inicial, sendo fundamental comparar escores basais (pré-tratamento) com *follow-up* prolongado, devido às incertezas da heterogeneidade dos dados.

O **Estudo SRP-9001-103 (Endeavor)** é um estudo aberto, de braço único, de dose única, de fase 1b multicêntrico com 4 coortes e um período de acompanhamento de 2 partes que usa o material SRP-9001 (1.33×10^{14} vg/kg, do Processo B (processo comercial)). A Coorte 1 é composta por 20 participantes deambuladores do sexo



masculino com DMD que tinham ≥ 4 a < 8 anos de idade na inclusão do estudo. A Coorte 2 é composta por 7 participantes deambuladores do sexo masculino com DMD que tinham ≥ 8 a < 18 anos na inclusão do estudo. A Coorte 3 é composta por participantes não deambuladores (por no mínimo 9 meses) do sexo masculino com DMD. A Coorte 4 é composta por aproximadamente 6 participantes deambuladores do sexo masculino com DMD que tinham ≥ 2 a < 4 anos. Até 12 de agosto de 2022, 20 participantes receberam o medicamento na Coorte 1, 7 participantes na Coorte 2, 6 participantes na Coorte 3 e 7 participantes na Coorte 4. O objetivo primário do estudo é avaliar a expressão de SRP-9001-distrofina a partir de SRP-9001, conforme medido por análise de *western blot* do tecido muscular em biópsia em 12 semanas após a infusão. Os desfechos secundários são avaliar a distribuição do vetor, expressão de SRP-9001-distrofina a partir de SRP-9001 em 12 semanas; imunogenicidade de SRP-9001, conforme avaliada pela detecção de anticorpos contra rAAVrh74 e outros aspectos da segurança. Os objetivos exploratórios incluem a avaliação da exposição do produto na circulação sistêmica e nos músculos esqueléticos alvos via PCR no soro e em biópsia muscular, os níveis de creatina quinase e avaliações funcionais (escore NSAA, tempo de caminhada 100 metros, tempo de escada, levantar e andar etc.) em diferentes coortes de faixa etária e capacidade deambuladora.

As coortes 1, 2 e 3 tiveram aumento significativo da expressão da proteína no músculo na semana 12 após a administração. Para todos os pacientes, o número de cópias de vetor por núcleo foi zero no período basal e este número aumentou significativamente para as coortes 1, 2 e 3 após 12 semanas da administração. A empresa apresentou um relatório interino, cujos resultados de eficácia após 52 semanas da administração do Elevidys® só estão disponíveis para a coorte 1, exceto quanto à medida da CK. Note-se que para as coortes 1, 2 e 3 o valor da creatina quinase, do dia zero até a semana 12, diminuiu de forma substancial. Entretanto, para a coorte 1 (única com dados da semana 52), a enzima voltou a valores próximos do basal. Nos dados disponíveis analisados foi observado um aumento (melhora) na NSAA (média de 4,0 e mediana de 5,0 pontos), juntamente com uma melhora no tempo para levantar-se e na 10MWR na Semana 52 com relação ao Período Basal. O tratamento com SRP-9001 resultando na melhora da pontuação total da NSAA foi observado nos participantes da Coorte 1 logo



na Semana 4 após a infusão do produto de terapia gênica. A pontuação total da NSAA continuou a melhorar na Semana 8 e foi mantida até a Semana 52. Melhoras nos desfechos funcionais foram observadas nos participantes da Coorte 1, conforme demonstrado pela redução no tempo do teste programado de 100 metros, tempo para subir 4 degraus, tempo para levantar-se do chão e tempo do teste programado de 10 metros. Foi observada melhora logo na Semana 4 após o uso do produto em todos os testes funcionais programados, que foi mantida até a Semana 52. A melhora nestes desfechos funcionais foi mantida por até 52 semanas após a terapia com SRP-9001 e foi consistente, se não melhor, com as melhoras observadas no Estudo SRP-9001-101 e - 102 usando o material do Processo A.

Com relação aos desfechos de segurança, no geral os eventos adversos foram similares aos do estudo 102, incluindo vômitos, náuseas, diminuição do apetite e constipação. Anormalidades laboratoriais clinicamente relevantes referem-se ao monitoramento da integridade do fígado, contagem de plaquetas, níveis de complemento, músculo esquelético e integridade do músculo cardíaco. Houve ocorrência de elevação das enzimas hepáticas, indicando lesão hepática aguda em alguns pacientes prontamente tratados com corticosteroides. Isso ocorreu na segunda semana até a semana 12. Em todos os casos, a insuficiência hepática respondeu aos tratamentos. Diminuições mínimas e transitórias no tempo de tromboplastina parcial ativada, não consideradas clinicamente relevantes, também foram observadas. Não houve alterações aparentes em outros parâmetros de coagulação sanguínea. Não houve tendências ou padrões de alterações em outros parâmetros bioquímicos do sangue ou parâmetros de urinálise. Eventos de hipersensibilidade ao tratamento foram relatados incluindo dermatite de contato, pruridos e diminuição do fator 4 do complemento. Também foram registrados episódios de rabdomiólise, mialgia e cromatúria. Estes eventos adversos foram considerados não graves e de intensidade leve a moderada.

Com relação ao escape vetorial (derramamento), a concentração de pico médio do DNA do vetor na saliva e na urina atingiu o pico no Dia 1. A concentração média na saliva e na urina diminuíram significativamente até a Semana 4. Nas fezes, a concentração de pico média de DNA foi de 133.000.000 vgc/ug na Semana 1 e diminuiu na Semana 4 para 10.622,7 vgc/mL. A diminuição percentual desde o pico até a Semana



4 foi maior do que 99% para saliva, urina e fezes. Estes dados mostram que o DNA do vetor é eliminado por um período transitório e é depurado logo nas primeiras duas semanas em todas as matrizes.

Os dados de segurança para os 39 pacientes no estudo (Coortes 1 a 4) demonstraram um perfil de segurança aceitável para o tratamento com SRP-9001. O perfil de segurança parece compatível com o perfil de segurança observado nos estudos anteriores de SRP-9001.

Destaca-se o surgimento de dois novos sinais de segurança, como reação adversa grave suspeita e inesperada de miosite imunomediada provavelmente relacionada a certa mutação na área do éxon 1-17 prevenindo o desenvolvimento de auto tolerância à porção N-terminal da microdistrofina transmitida pelo SRP-9001. Também se observou miocardite cuja fisiopatologia continua incerta, com a necessidade de monitoramento da troponina I.

Um resumo dos dados dos desfechos funcionais exploratórios do Estudo 9001-103 Coorte 1, incluindo 3 anos (Semana 156) de acompanhamento (extração de dados em 02 de julho de 2024), foi submetido à Anvisa em 25 de setembro de 2024. Conforme protocolo, a Semana 156 do estudo é a conclusão do estudo para esta Coorte. Após esta visita, os participantes se juntaram ao Estudo SRP-9001-305 em andamento para um acompanhamento total de 5 anos.

Estudo comparativo de eficácia do SRP-9001 entre os participantes dos estudos 102 e 103 com comparadores externos

Foram analisadas informações de relatório de estudo comparativo de dados funcionais de indivíduos tratados com SRP-9001 nos Estudos Clínicos SRP-9001-101, SRP-9001-102 e na Coorte 1 de SRP-9001-103 com indivíduos de controle externo (CE) com DMD. De acordo com o relatório, numa doença rara como a DMD, uma comparação utilizando indivíduos de controle externo é apropriada quando o conhecimento da história natural está bem estabelecido e quando as populações de controle e de tratamento podem ser bem combinadas, em termos de dados demográficos de base, tratamento concomitante, estado da doença e outros fatores relevantes. Esta análise de CE foi projetada para atender aos requisitos de padrões probatórios e validade científica



de acordo com as orientações da *Food and Drug Administration - FDA*. Os pesquisadores usaram diferentes fontes de dados para as análises comparativas entre elas, dados do *Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne Natural History Study (DNHS)*, dados do *Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy (FOR-DMD)*, e dados do estudo “*A Study of Tadalafil for Duchenne Muscular Dystrophy*” (*H6D-MC-LVJJ*) patrocinado pela Eli Lilly and Company.

Quanto aos dados encontrados, de um total de 765 participantes das três fontes de dados, 131 satisfizeram os critérios de entrada na comparação por apresentarem características consistentes com as dos participantes dos estudos com o SRP-9001 e serem acompanhados por um ano. Após aplicação de escores de propensão para os 131 sujeitos, sobraram 105, que foram incluídos na análise primária. As considerações finais deste estudo comparativo indicam que a NSAA é uma escala de avaliação funcional validada e desenvolvida especificamente para medir a funcionalidade física em meninos deambuladores com 4 anos ou mais com DMD, e tem sido uma ferramenta de investigação fundamental que contribui para a avaliação e maior compreensão da progressão da doença DMD. O patrocinador realizou uma análise de comparação abrangente pré-especificada de dados NSAA de seu programa clínico com dados NSAA de história natural e bancos de dados de placebo de estudos clínicos. Além disso, dado que um estudo aleatorizado tem normalmente uma duração limitada na sua fase controlada por placebo, a comparação do controle externo é especialmente informativa e valiosa para analisar dados de acompanhamento a longo prazo. A análise primária versou sobre a alteração de 1 ano em relação à linha de base na pontuação total da NSAA para Sumário Integrado de Eficácia (do inglês *Integrated Summary of Efficacy ISE*) Dose = $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg AS de 1 ano com base na ponderação do escore de propensão, para equilibrar as características dos grupos de estudo. Esta metodologia é fundamental para ajustar diferenças entre pacientes tratados e controles históricos, minimizando vieses e tornando a comparação mais robusta.

Os 52 indivíduos incluídos neste grupo de análise SRP-9001 ISE mostraram uma melhoria estatisticamente significativa na mudança na pontuação total da NSAA ao longo de aproximadamente 1 ano em comparação com a população do controle externo ponderada pela pontuação do escore de propensão. Esses indivíduos também



mostraram reduções estatisticamente significativas no tempo para levantar-se do chão e no tempo de 10MWR (caminhada de 10 metros) ao longo de 48 ou 52 semanas em comparação com aumentos em sua população de controle externo ponderada pelo escore de propensão. As análises de sensibilidade para o desfecho primário (correspondência ideal 1:1 e um modelo de controle preditivo) e as análises de subgrupo do desfecho primário (idade, tempo para subir do chão e pontuação total da NSAA na linha de base) mostraram todas um resultado semelhante de mudança após 1 ano na pontuação total da NSAA desde a linha de base, demonstrando que os resultados foram consistentes em diferentes análises, conjuntos de análises e desfechos. As análises ao nível do estudo da pontuação total da NSAA e do tempo para levantar-se do solo a partir da linha de base apoiaram os resultados da análise primária, favorecendo os indivíduos tratados com Elevidys® em comparação com os CE. O conjunto de análise do estudo 103, no qual todos os indivíduos foram tratados com SRP-9001 comercialmente representativo (Processo B), mostrou melhorias na mudança na pontuação total da NSAA, no tempo para levantar-se do chão e no teste de corrida de 10 metros da linha de base em comparação com sua pontuação de propensão ponderada CE.

Estudo SRP-9001-301 (EMBARK) Fase 3

O estudo global de Fase 3, atualmente em andamento, é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de desenho cruzado, composto por duas partes, que avalia a administração sistêmica do SRP-9001 ($1,33 \times 10^{14}$ vg/kg) em aproximadamente 120 participantes do sexo masculino, deambuladores, com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), com idade entre 4 e menos de 8 anos. Os participantes elegíveis deveriam apresentar uma mutação patogênica no gene DMD completamente contida entre os éxons 18 e 79 (inclusive), incluindo deleções/duplicações com deslocamento do quadro de leitura, mutações de parada prematura (“nonsense”), mutações em sítios de *splicing* canônico ou outras variantes patogênicas. Mutações localizadas entre os éxons 1 e 17 (inclusive), deleções/duplicações no quadro e variantes de significância incerta (VUS) foram critérios de exclusão. Além disso, indivíduos com mutações completamente contidas no éxon 45 (inclusive) não foram elegíveis, devido à associação dessas mutações a um fenótipo mais brando, o que poderia impactar as avaliações de eficácia. No estudo, os participantes foram randomizados na proporção de



1:1 para receber SRP-9001 ($1,33 \times 10^{14}$ vg/kg) – formulado a partir do material do processo comercial pretendido (Processo B) – ou placebo na Parte 1, com acompanhamento por 52 semanas. Na Parte 2, os participantes que receberam placebo na Parte 1 passaram a receber SRP-9001, enquanto aqueles inicialmente tratados com SRP-9001 passaram a receber placebo, também com um acompanhamento de 52 semanas.

O objetivo primário deste estudo foi avaliar o efeito do Elevidys® na Parte 1, medido pela alteração na pontuação total da *North Star Ambulatory Assessment (NSAA)* do Período Basal até a Semana 52.

Os principais desfechos secundários (Parte 1) incluíram:

- a) Quantificação da expressão da proteína microdistrofina na Semana 12, avaliada por *western blot*;
- b) Avaliação do impacto do SRP-9001 na função física, conforme alterações nos seguintes testes entre o Período Basal e a Semana 52:
 - Tempo para levantar-se do chão;
 - Tempo no teste cronometrado de 10 metros;
 - Tempo no teste cronometrado de 100 metros;
 - Tempo para subir quatro degraus;
- c) Avaliação do efeito do SRP-9001 na velocidade de caminhada (stride velocity 95th centile - SV95C), medida por um dispositivo vestível;
- d) Avaliação da função de mobilidade e extremidade superior relatada pelo participante (pais/cuidador delegado), utilizando a ferramenta PROMIS;
- e) Análise dos dados de segurança do Elevidys®.

Os dados dos estudos SRP-9001-101, -102 e -103 fundamentaram o desenho do estudo confirmatório de Fase 3 Embark (SRP-9001-301), incluindo critérios de inclusão/exclusão, definição da população-alvo, desfechos e tamanho da amostra, garantindo que este estudo seja capaz de gerar resultados conclusivos com alta probabilidade de sucesso.



Na Parte 1 do estudo Embark, 125 participantes foram randomizados com base na idade (≥ 4 a < 8 anos) e na pontuação total NSAA na triagem (> 16 a < 29), entre outros critérios, e receberam $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg de Elevidys® ou placebo, seguidos por um período de acompanhamento de 52 semanas. Na Parte 2, os tratamentos foram cruzados, e os participantes foram novamente acompanhados por 52 semanas, mantendo-se o mascaramento quanto ao tratamento recebido.

O estudo teve como objetivos primário e secundários avaliar o impacto do Elevidys® na função física. O objetivo primário foi medir o efeito da terapia na função motora por meio da NSAA. Os desfechos secundários incluíram a avaliação do efeito do tratamento no número de habilidades motoras adquiridas ou melhoradas conforme o protocolo da NSAA, além de parâmetros previamente analisados, como expressão da microdistrofina em biópsia muscular, segurança do produto e outros efeitos clínicos. Com o objetivo de ampliar a compreensão sobre o comportamento do Elevidys® e sua influência na qualidade de vida dos pacientes, o patrocinador incorporou a análise do *stride velocity 95th centile (SV95C)*, um desfecho clínico digital baseado em tecnologia vestível (tornozeleiras eletrônicas), qualificado pela *Agência Europeia de Medicamentos (EMA)* para uso como parâmetro secundário em ensaios clínicos de DMD. Além disso, foi utilizada a ferramenta PROMIS® (*Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*®), que avalia desfechos relatados pelos pacientes (ou responsáveis designados). A comparação entre os grupos placebo e tratado não revelou diferenças significativas em relação à incidência de eventos adversos, embora os eventos adversos emergentes do tratamento tenham sido mais frequentes no grupo tratado. Os eventos adversos mais comuns (ocorrendo em pelo menos 30% dos participantes) foram: Infecções, Distúrbios gastrointestinais, Condições no local de administração. Os TEAEs mais frequentes no grupo tratado incluíram vômitos, náusea, redução do apetite e aumento da glutamato desidrogenase sérica. Já os eventos adversos graves (*serious adverse events - SAE*) ocorreram exclusivamente no grupo tratado, mas com baixa incidência. Foram identificados riscos importantes, como: Lesão hepática aguda, Miosite imunomediada (incluindo miosite, astenia, disfonia e fraqueza muscular – sendo que a fraqueza muscular foi identificada apenas no grupo placebo), Trombocitopenia (exclusiva do grupo tratado). Não houve óbitos. A maioria dos eventos adversos emergentes do



tratamento foi transitória, clinicamente não relevante e de intensidade leve a moderada. Em termos de segurança, o Elevidys® foi bem tolerado, apresentando um perfil favorável, com a maioria dos eventos adversos ocorrendo até 90 dias após a infusão.

Embora o objetivo primário de alteração no NSAA desde o início até a semana 52 não tenha atingido significância estatística, os indivíduos tratados com placebo apresentaram declínio funcional que foi evidente em vários objetivos secundários, em contraste com o grupo tratado com SRP-9001, o qual demonstrou estabilização. A consistência do efeito do tratamento nos desfechos secundários e exploratórios funcionais biológicos e cronometrados é notável e seria razoavelmente esperado que aparecesse nas pontuações da NSAA durante um período de acompanhamento mais longo. O desempenho em testes de função cronometrados está associado a mudanças na trajetória da doença e nos marcos de progressão, como perda de deambulação, e são usados como medidas primárias do efeito do tratamento em ensaios clínicos. Interessantemente, os resultados após 52 semanas indicam melhoria funcional tanto para grupo tratado quanto placebo para a faixa etária precoce, ou seja, os pacientes mais jovens apresentaram uma possibilidade aumentada de melhoria funcional. Outrossim, na avaliação global, há uma diferença entre placebo e tratado, favorecendo este último grupo, independentemente da idade, embora essa diferença não alcance a significância estatística. Após a administração IV de SRP-9001 ou placebo observou-se um aumento médio (melhora) do Baseline à Semana 52 nos escores totais do NSAA nos grupos SRP-9001 e placebo; favorecendo o grupo SRP-9001, mas não foi estatisticamente significativa ($p = 0,2441$). O tratamento com SRP-9001 resultou em uma expressão significativamente maior de microdistrofina em comparação com o placebo ($p < 0,0001$) na semana 12, favorecendo o SRP-9001. Da mesma forma, a expressão média de microdistrofina pela intensidade de fibra IF e IF PDPF na semana 12 foi maior no grupo SRP-9001 em comparação com o grupo placebo ($p < 0,0001$), favorecendo o SRP-9001. Observou-se uma diminuição média (melhora) do Baseline à Semana 52 no tempo para se levantar do chão no grupo SRP-9001, mas não no grupo placebo ($p < 0,0025$), favorecendo o SRP-9001. Observou-se uma diminuição média (melhora) do Baseline à Semana 52 no tempo do teste cronometrado de 10 metros no grupo SRP-9001, mas não no grupo placebo (diferença de mudança do LSM: $-0,42$; $p < 0,0048$), favorecendo o SRP-



9001. Observou-se uma diminuição média (melhora) do Baseline à Semana 52 no tempo para subir 4 degraus em ambos os grupos SRP-9001 e placebo (diferença de mudança do LSM: -0,36; $p = 0,0412$), favorecendo o SRP-9001. Observou-se um aumento médio (melhora) do Baseline à Semana 52 no escore de mobilidade PROMIS no grupo SRP-9001, mas não no grupo placebo (diferença de mudança do LSM: 0,05; $p = 0,4272$). Uma média de 2,26 cópias do genoma vetorial por núcleo por ddPCR na semana 12 foi observada no grupo SRP-9001 em comparação com 0 no grupo placebo ($p < 0,0001$), favorecendo o SRP-9001. Observou-se uma diminuição média (melhora) do Baseline ao longo de 52 semanas nos níveis de CK nos grupos SRP-9001 e placebo (diferença de mudança do LSM: -4343,59; $p = 0,0002$), favorecendo o SRP-9001. Para todos os 5 grupos musculares, o grupo placebo demonstrou tempos de relaxamento T2 mais longos (piora) em comparação com o grupo tratado com SRP-9001. Observou-se um aumento médio (melhora) do Baseline à Semana 52 no grupo SRP-9001, mas não no grupo placebo no número de degraus subidos por hora (diferença de mudança do LSM: 0,29; $p = 0,1747$) e na 95ª percentil da velocidade de subida de escadas (diferença de mudança do LSM: 0,06; $p = 0,0081$). A consistência do efeito do tratamento nos desfechos biológicos e funcionais temporais secundários e exploratórios é notável e pode razoavelmente esperado de aparecer nos escores NSAA ao longo de um período mais longo de acompanhamento. Assim, apesar de um resultado não significativo no desfecho primário, a análise da totalidade dos dados apoia um benefício de tratamento atribuível ao SRP-9001.

Os resultados de segurança deste estudo mostram que o tratamento com SRP-9001 é geralmente bem tolerado. A maioria dos sujeitos no grupo SRP-9001 que experimentou um TEAE (55 de 63; 87,3%) teve sua primeira ocorrência nas primeiras 2 semanas após a administração do medicamento do estudo. A maioria dos TEAEs relacionados ao tratamento foi relatada como de intensidade leve a moderada e foram resolvidos.

O risco identificado importante de aumento das enzimas hepáticas é previsível, com início dentro de 60 dias, monitorável, gerenciável e reversível, pois se recupera espontaneamente ou com corticosteroides aumentados. Nenhuma disfunção ou falha hepática foi observada. Miocardite grave, um risco potencial importante, foi relatada em



um (1) sujeito tratado, monitorada por testes laboratoriais de rotina. Nenhuma descontinuação do estudo devido a eventos adversos ou mortes foi relatada. Até a data de corte de dados analisados, os resultados de segurança são consistentes com o perfil de segurança do SRP-9001 caracterizado em estudos clínicos anteriores, sem novos sinais de segurança.

A análise primária do estudo EMBARK foi realizada depois que todos os participantes concluíram a Parte 1 e os dados foram relatados no CSR provisório enviado a Anvisa em 07 de março de 2024. Na Parte 2, os indivíduos que receberam placebo na Parte 1 tiveram a oportunidade de receber SRP-9001 e serem acompanhados durante 52 semanas. Após a conclusão do Estudo SRP-9001-301, no final da Parte 2, o CSR final do EMBARK SRP-9001-301 relatará os dados após a conclusão da Parte 2 do estudo, que incluirá um acompanhamento mais longo para os pacientes dosados na Parte 1 e dados de pacientes dosados na Parte 2. O CSR final para o estudo EMBARK é previsto para estar disponível em meados de 2025. Observe que, após a conclusão da Parte 2, os indivíduos dosados no estudo SRP-9001-301 serão inscritos no estudo de extensão SRP-9001-305 para continuar a avaliar a segurança e eficácia a longo prazo dos pacientes que receberam SRP-9001 no estudo 301. Portanto, um acompanhamento mais longo dos pacientes tratados no estudo 301 se fará por meio da inclusão no estudo 305.

5.3 Avaliação regulatória dos estudos clínicos

5.3.1 Farmacologia Clínica

A exposição do produto foi avaliada em tecidos musculoesqueléticos, soros e excreções (urina, fezes e saliva). Após administração intravenosa (IV), o genoma do vetor SRP-9001 distribui-se rapidamente pela circulação sistêmica e é amplamente disseminado nos tecidos musculares-alvo, seguido por eliminação via urina e fezes. O risco de transmissão a terceiros é considerado insignificante, uma vez que o vetor não é replicante e não há evidências de que possa causar infecção ou doença em indivíduos não tratados. Como terapia gênica baseada em AAV (vírus adenoassociado), composta por um capsídeo proteico que contém o genoma de DNA transgênico, as proteínas do capsídeo do SRP-9001 são



degradadas por via proteossômica após a entrada do AAV nas células-alvo. A meia-vida estimada do genoma do vetor SRP-9001 no soro é de aproximadamente 12 horas, sendo esperada a eliminação da maior parte do medicamento no soro em até uma semana após a dose. Nas avaliações realizadas pela Anvisa, observou-se que a meia-vida do genoma do vetor SRP-9001 é de 40 horas na urina, 35 horas nas fezes e 60 horas na saliva.

O desfecho farmacocinético primário do SRP-9001 é a expressão do genoma do vetor no tecido muscular esquelético, quantificada em biópsias do músculo de participantes com DMD. A análise da expressão do genoma do vetor SRP-9001 em biópsias musculares na 12ª semana pós-dose, medida em cópias por núcleo, demonstrou distribuição e transdução robustas do medicamento nos tecidos musculares, com média de 3,90 cópias por núcleo celular na dose clínica proposta de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg nos estudos SRP-9001-101, SRP-9001-102 e SRP-9001-103 (Cortes 1, 2 e 3).

Nos estudos apresentados, embora o tratamento com SRP-9001 tenha resultado em aumento estatisticamente significativo na expressão de microdistrofina por *western blot* em relação à linha de base na 12ª semana (comparado ao placebo), esses resultados não se traduziram linearmente em benefício clínico. As biópsias musculares foram realizadas apenas em um subconjunto de pacientes ($n = 17$) no estudo EMBARK (Estudo 301) e em momento distinto da avaliação dos desfechos funcionais. Não se observou correlação linear forte entre a expressão de microdistrofina e os desfechos funcionais ao longo do programa de desenvolvimento clínico. A expressão da microdistrofina representa apenas o primeiro passo mensurável para o benefício terapêutico, uma vez que a proteína precisa ainda se localizar no sarcolema, aumentar a estabilidade da membrana muscular e restaurar o Complexo de Proteínas Associadas à Distrofina (do inglês *Dystrophin-Associated Protein Complex - DAPC*). Portanto, focar apenas na expressão proteica (medida na 12ª



semana), em contraste com a avaliação funcional (realizada por volta da 52ª semana), simplifica excessivamente a complexidade da patologia da DMD.

Além disso, a amostra coletada para análise de expressão provém de biópsias musculares, que refletem apenas uma pequena área de um músculo em um momento específico. A deambulação, aspecto funcional correlacionado à expressão, é uma habilidade multifacetada e de difícil avaliação integral.

Métodos como a NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*) têm limitações intrínsecas, como motivação do paciente, efeito de aprendizado e estratégias compensatórias da fraqueza muscular. Outros fatores, como o estágio do tratamento e dano muscular preexistente, também influenciam a correlação entre função e expressão.

Um estudo sobre a Distrofia Muscular de Becker (Koeks et al., 2021), distrofinopatia causada por mutações no gene *DMD* que geram uma distrofina truncada, avaliou a relação entre a quantidade de distrofina e o fenótipo de deambulação. Acima de 10% de distrofina detectada, não houve correlação significativa entre esses fatores, sugerindo que a relação direta entre níveis proteicos e função motora não é linear. Dada a complexidade da deambulação, dos métodos de amostragem e da própria patologia, não se espera uma correlação linear forte entre a expressão de microdistrofina e desfechos funcionais. No entanto, a restauração dos níveis de distrofina aborda a patologia central da DMD, o que, espera-se, trará benefícios abrangentes aos pacientes.

5.3.2 Eficácia Clínica

A eficácia do SRP-9001 é corroborada por achados pré-clínicos robustos que demonstraram claramente sua distribuição e funcionalidade, com desempenho equivalente ao da distrofina de comprimento integral. Especificamente, a administração sistêmica do SRP-9001 em camundongos *MDX/MTM* e ratos modelo DMD, na dose planejada para uso comercial, resultou na expressão da proteína SRP-9001-distrofina, localizada



adequadamente na membrana do sarcolema, aumento da força muscular (em camundongos), melhora da deambulação (em ratos) e aprimoramento da morfologia cardíaca (em ratos). Esses achados pré-clínicos de eficácia traduziram-se com sucesso para o programa clínico, no qual resultados biológicos e funcionais em humanos confirmaram que a administração do SRP-9001 induz a expressão de SRP-9001-distrofina com função preservada ou melhorada em participantes com DMD, mantida por até 45 meses de acompanhamento.

O estudo EMBARK (Estudo 301), primeiro a avaliar terapia gênica utilizando a escala NSAA nessa população, gerou insights sobre a sensibilidade desse desfecho ao longo de um ano. Como o estudo não alcançou seu desfecho primário, torna-se crucial analisar os desfechos secundários sob a perspectiva das limitações da NSAA em detectar a progressão da doença no contexto do Estudo 301.

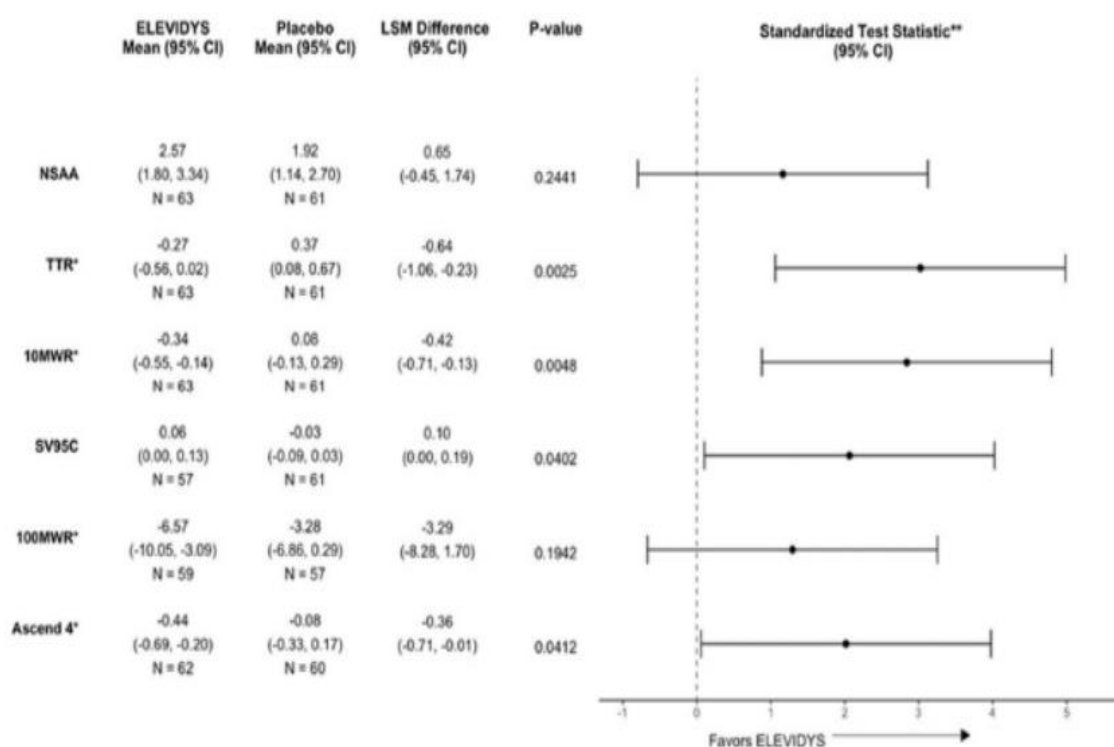
Os dados do estudo principal 301, sustentando o potencial do SRP-9001 em retardar a perda da capacidade de levantar-se do chão e da deambulação — marcos críticos na evolução da DMD, respaldados por resultados de longo prazo de estudos complementares, fornecem evidências consistentes de benefícios fisiopatológicos e funcionais clinicamente significativos. A totalidade dos dados funcionais sugere que o SRP-9001 modifica significativamente o curso da doença ao longo de um ano, comparado ao placebo. Embora o desfecho primário (variação na NSAA na Semana 52) não tenha atingido significância estatística ($p = 0,2441$), observou-se maior melhora na pontuação total da NSAA no grupo SRP-9001 em relação ao placebo em todos os momentos do período duplo-cego, principalmente em participantes de 4 a 7 anos.

Além disso, desfechos funcionais secundários — incluindo mensurações usadas como medidas primárias em outros ensaios clínicos para DMD — e o SV95C (medida digital objetiva de deambulação em contexto real, validada pela



UE) demonstraram melhora clara, consistente e clinicamente relevante na função motora comparada ao placebo. Um efeito terapêutico favorável ao SRP-9001 foi observado tanto nos desfechos primários quanto nos secundários pré-especificados na Semana 52 (Tabela 3) e de forma consistente ao longo das 52 semanas do período duplo-cego (Tabela 4). Estudos anteriores comprovam que o uso de múltiplas medidas funcionais aumenta a precisão na previsão de trajetórias funcionais na DMD (Goemans et al., 2020). Assim, a consistência dos resultados entre essas medidas reforça evidências de trajetórias funcionais distintas entre participantes tratados com SRP-9001 e o grupo placebo.

Tabela 3. Sumario da Eficácia para os desfechos funcionais primários e secundários (*Estudo 301 – Modified Intent-to-Treat Population*)



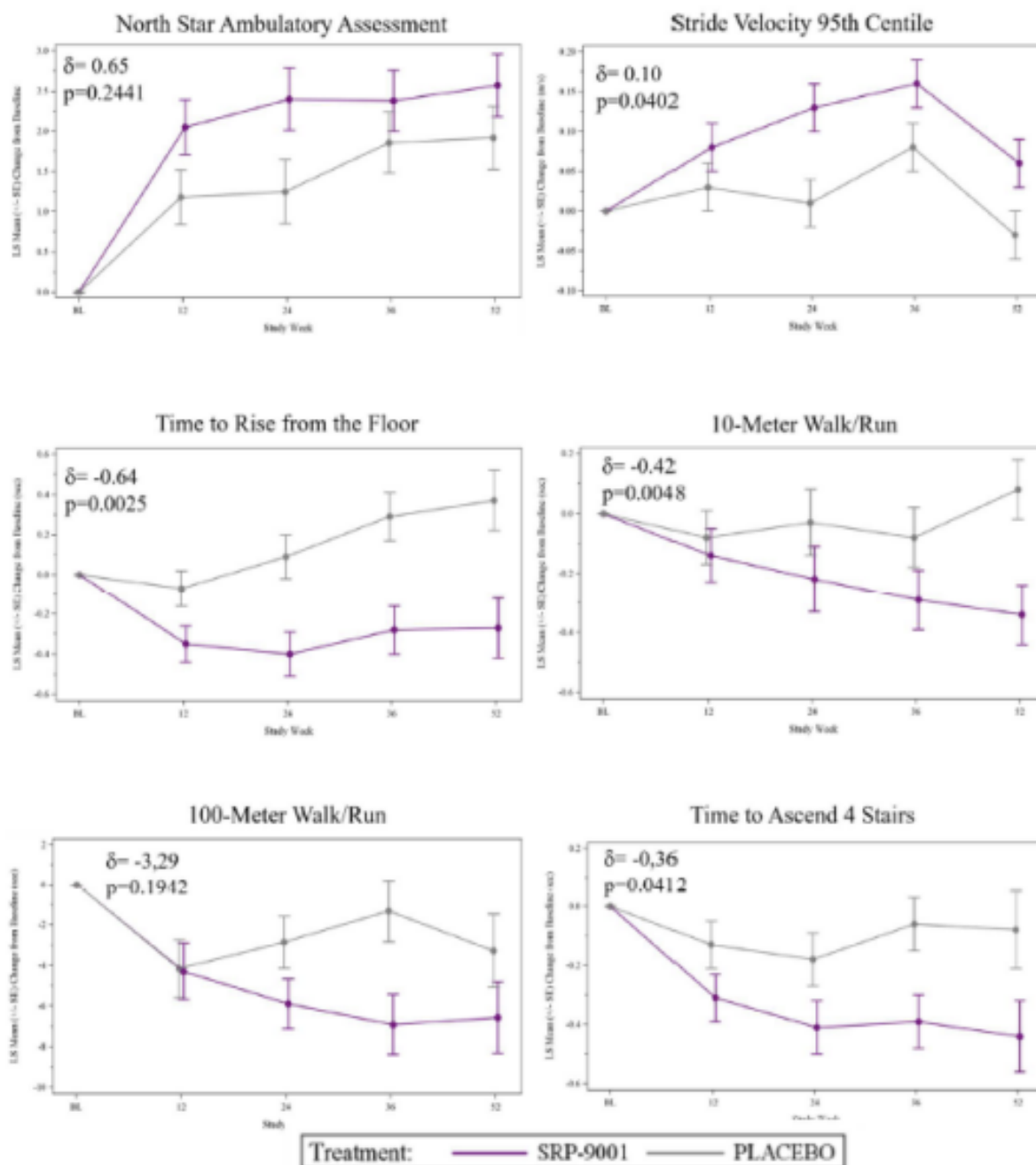
CI = confidence interval; LSM = least squares mean.

* Negative values indicate improvement in time function tests

** Lines plot standardized t-test statistic (+/- 1.96) after dividing LSM (95% CI) by standard error; t-test statistic signs reversed to align favorable directions among effect endpoints



Tabela 4: Alteração Média Quadrática (*LS Mean*) desde o Baseline ao longo do tempo nos Desfechos Primário e Secundários Funcionais (População com Intenção de Tratar Modificada, Estudo 301)



δ = least squares mean difference; LS = least squares; p = p-value; SE = standard error.

Os principais desfechos secundários de TTR e 10MWR foram pré-especificados com base na sua relevância clínica na DMD e no fato de fornecerem medidas adicionais das habilidades dos pacientes. Estes resultados são



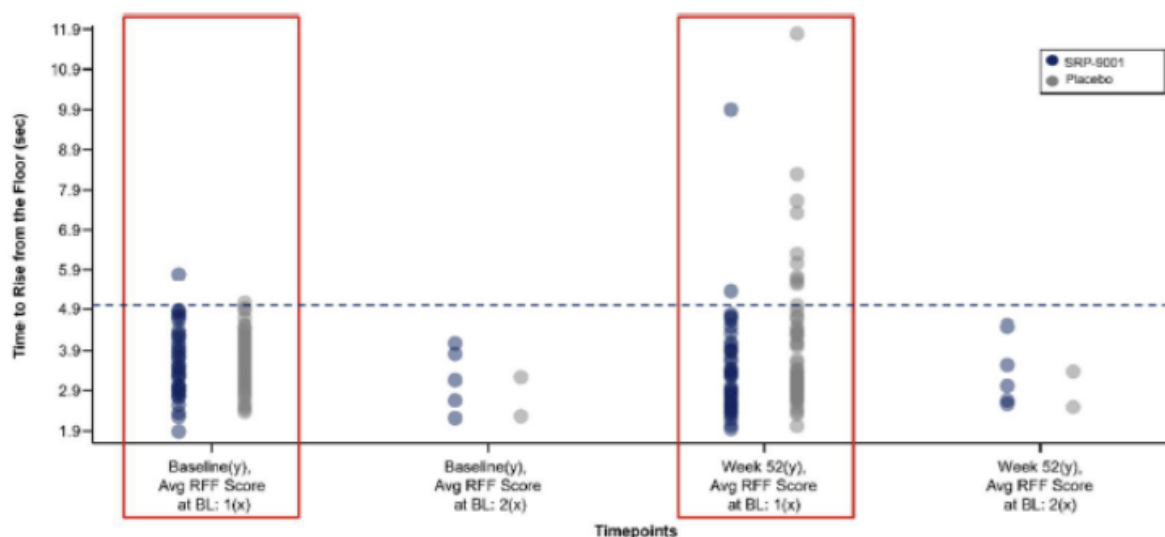
considerados altamente relevantes na avaliação da eficácia clínica do SRP-9001, uma vez que são sensíveis e preditivos da progressão da doença. Perder a capacidade de levantar-se da posição supina é um marco crítico na progressão da DMD. A fraqueza muscular progressiva resulta em comprometimento funcional capturado pelo aumento no tempo para a realização de ações motoras complexas, como a sequência de manobras empregadas na tarefa de levantar-se do chão (Biggar et al. 2006). A versão cronometrada do TTR, é considerada uma medida confiável da capacidade funcional e é prognóstico da progressão da doença, pois é preditor dos resultados da doença em longo prazo (Zambon et al 2022). O 10MWR é uma medida confiável da capacidade motora grossa e uma medida direta de deambulação avaliada em ensaios clínicos de DMD (McDonald et al. 2013). Fornece alta sensibilidade e um forte valor preditivo de perda de função (Arora et al. 2018), e as alterações nos resultados dos testes ao longo de um intervalo de um ano demonstraram ser clinicamente significativas. O TTR é o marcador mais responsivo da progressão da doença nos estágios iniciais na população inscrita no Estudo 301, de 4 a 7 anos de idade. Além disso, na história natural da DMD, a capacidade de levantar-se do chão é comumente a primeira habilidade cronometrada para diminuir e ser perdida, antes de outros testes funcionais, incluindo a NSAA (Goemans et al. 2020). As diferenças nominais estatisticamente significativas e clinicamente relevantes observadas entre os grupos de tratamento nos testes funcionais cronometrados, TTR e 10MWR, não foram refletidas na NSAA. A maior sensibilidade do TTR para detectar alterações nas funções motoras de pacientes com DMD em comparação com os níveis de pontuação distintos, mas amplos da NSAA (0, 1 ou 2), pode ser ilustrada traçando a distribuição do tempo necessário para os participantes subirem do chão contra a sua capacidade pontuada de se levantar do chão na NSAA.

Na **Figura 5**, na linha de base, todos os participantes, exceto 2, realizaram a subida do chão em <5 segundos (critérios de inclusão: <5 segundos na triagem). No grupo de participantes que pontuaram 1 no item levantar do chão da NSAA (destacado em vermelho), um aumento no tempo para realizar o teste, indicativo de piora das funções motoras, foi observado principalmente no grupo placebo, no



entanto, a pontuação da NSAA permaneceu inalterada em ambos os grupos com nenhum dos participantes perdendo a capacidade de realizar a tarefa (nenhum dos participantes passou de 1 para 0). Uma tendência semelhante foi observada no 10MWR em participantes que pontuaram 1 na NSAA na linha de base, onde um aumento no tempo para realizar o teste foi observado principalmente no grupo placebo, enquanto uma diminuição foi observada principalmente no grupo SRP-9001.

Figura 5. Distribuição do Tempo para Levantar-se do Chão no Baseline e na Semana 52 vs Pontuações dos itens da Avaliação Ambulatório North Star (NSAA) no Baseline (População com Intenção de Tratar Modificada, Estudo 301)



Avg = average; BL = baseline; RRF = rise from the floor item in the North Star Ambulatory Assessment.

O gráfico ilustra a complexidade da avaliação funcional na DMD e a necessidade de abordagens personalizadas. Embora o SRP-9001 não tenha demonstrado eficácia estatística no desfecho primário, a análise por subgrupos sugere que pacientes em estágios iniciais podem se beneficiar da terapia, reforçando a importância do *timing* intervencionista na DMD.

Evidências adicionais de uma insensibilidade específica da NSAA na detecção da progressão da doença ao longo de 52 semanas nesta população também se destacam nas análises de subgrupos do NSAA e nos principais desfechos secundários funcionais em participantes que atingiram a fase de platô.



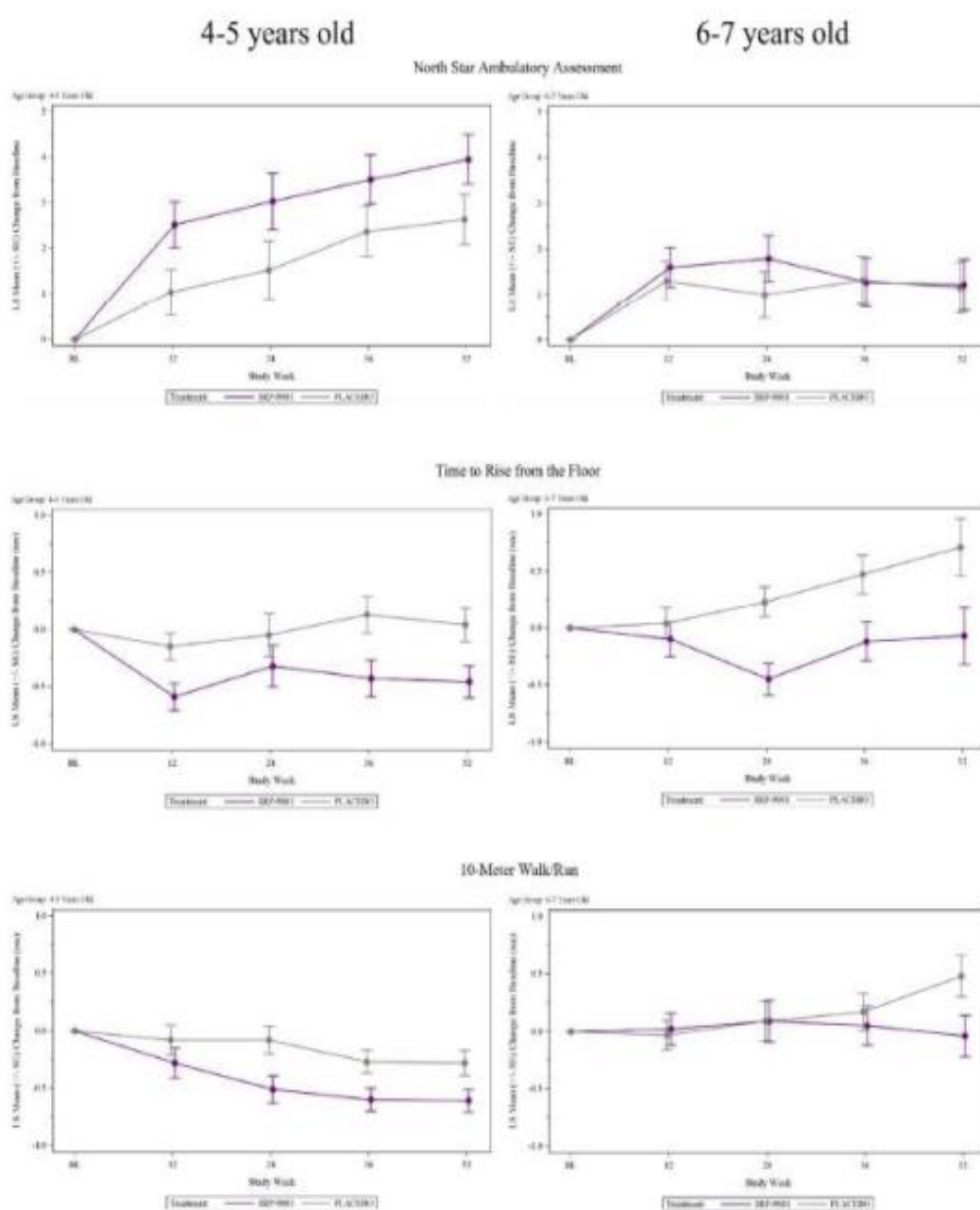
na trajetória da doença pela NSAA. Em crianças de 6 a 7 anos, embora nenhuma diferença significativa entre os participantes tratados com SRP-9001 e os participantes do grupo placebo tenha sido observada na NSAA na semana 52, um declínio no TTR e nos testes de 10MWR no grupo placebo demonstra que essa progressão da doença foi evidente pelos TFTs (*timed function tests*) mais sensíveis, mas ainda não foi detectada pela NSAA (**Figura 10**). Da mesma forma, os resultados da ressonância magnética demonstraram objetivamente uma clara piora da saúde muscular durante o período de acompanhamento de 52 semanas nos pacientes do grupo placebo, que foi consistente com o desempenho do placebo nos principais desfechos secundários, mas não evidente no desfecho primário da NSAA, no mesmo momento.

Embora os participantes tenham sido selecionados para ter um TTR < 5 segundos e uma pontuação NSAA > 16 e < 29 na triagem para melhorar a homogeneidade da população do estudo, os resultados das análises de subgrupos destacam a presença de duas populações distintas: as crianças de 4 a 5 anos na fase maturacional e as crianças de 6 a 7 anos na fase de platô/declínio da doença. A presença destas populações distintas levou a uma diferença na natureza da resposta ao tratamento entre os grupos etários nos desfechos primários e secundários principais. No entanto, os resultados mostram que, embora a natureza da resposta tenha diferido entre os grupos etários, a magnitude do efeito do tratamento foi semelhante. Nos participantes de 4 a 5 anos de idade, foi observada uma melhora na NSAA, refletindo a fase de maturação da doença, em ambos os grupos de tratamento. Foi observada uma melhora maior no grupo SRP-9001 em comparação ao placebo em todos os momentos ao longo de 52 semanas. Da mesma forma, no TTR e no 10MWR, os participantes tratados com SRP-9001 tiveram melhor desempenho do que o grupo placebo, uma diferença impulsionada por uma melhora no desempenho do grupo SRP-9001 e um platô relativo no grupo placebo ao longo de 52 semanas (**Figura 6**). Em contraste, nos participantes de 6 a 7 anos de idade, os resultados da NSAA refletem a fase de platô da trajetória da doença pela NSAA, que foi descrita como sendo alcançada em média aos 6,3 anos (Muntoni et al. 2019). A progressão da doença foi, no



entanto, aparente com os TFTs mais sensíveis, onde a estabilização nos participantes tratados com SRP-9001 e o declínio no grupo placebo levaram a uma melhora relacionada com o tratamento nestes TFTs nas crianças de 6 a 7 anos de idade.

Figura 6- Alteração Média Quadrática (Least Squares Mean) desde o Baseline ao longo do tempo nos Desfechos Primário e Secundários Funcionais Principais por Faixa Etária no Baseline (População com Intenção de Tratar Modificada, SRP-9001-301)





O gráfico evidencia que a eficácia do SRP-9001 varia significativamente com a idade, sendo mais promissora em crianças mais jovens. A magnitude das diferenças sugere que as melhorias no grupo de 4-5 anos demonstram ser clinicamente relevantes. Melhora mais modesta em crianças de 6 a 7 anos (0.5 a 1.5 unidades), indica resposta reduzida comparada ao grupo mais jovem, isso pode refletir dano muscular mais avançado, limitando a capacidade de recuperação funcional. Uma redução de 1.0 segundo no tempo para levantar do chão pode impactar significativamente a independência funcional em crianças jovens, mesmo que pequena. A estabilização na caminhada de 10 metros em crianças mais velhas pode ser vista como um resultado positivo, considerando a tendência natural de deterioração na DMD.

Achados consistentes de benefício em dois desfechos secundários pré-especificados adicionais, o 100MWR (*100-Meter Walk/Run*) e o 4SC (4-Stair Climb), apoiam ainda mais um verdadeiro efeito do tratamento com SRP-9001 sobre a função motora. O 100MWR é uma avaliação da deambulação em distância fixa usada para quantificar a capacidade de deambulação máxima em crianças. Estudos de história natural indicam que a pontuação do teste é sensível à progressão da DMD ao longo do tempo em diferentes populações (Miller et al. 2020). Conforme observado nos resultados do Estudo 301, os dados do 100MWR podem ser mais variáveis em comparação com outros TFTs mais curtos devido à duração e à natureza do teste, que podem ser influenciados pela motivação ou outros fatores de confusão. Dos testes funcionais cronometrados comumente utilizados, o tempo de subir 4 degraus 4SC apresenta a maior confiabilidade teste-reteste e está altamente correlacionado com a força de extensão do joelho (McDonald et al. 2013). Tanto a velocidade para tempo de levantar-se do chão como o 4SC têm sido utilizados como medida de resultado primário em ensaios de registo para a terapêutica da DMD.

Outra discussão importante foram os desfechos biológicos. A expressão da proteína microdistrofina foi escolhida como o primeiro desfecho secundário chave porque representa o mecanismo de ação do SRP-9001 e demonstra de forma inerente o sucesso na transdução, transcrição e tradução da

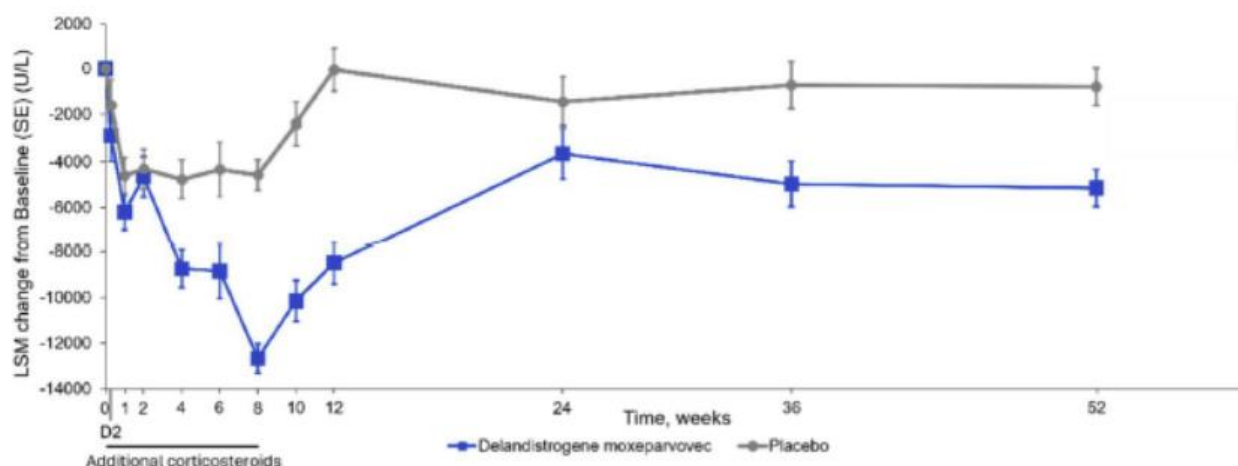


microdistrofina SRP-9001. Uma biópsia muscular para avaliação da expressão de microdistrofina foi coletada de um subconjunto de participantes (n = 31) apenas na Semana 12. No grupo SRP-9001, o nível médio de microdistrofina (% controle) por *western blot* ajustado ao conteúdo muscular na semana 12 foi de aproximadamente 34%, o que está dentro da faixa observada (valores médios entre 28 e 100%) em estudos anteriores com SRP-9001. As biópsias foram limitadas a 31 participantes (17 tratados com SRP-9001) em um momento e em um músculo, o que limita a interpretação da magnitude de expressão da proteína microdistrofina, mas fornece evidências qualitativas de expressão bem-sucedida da proteína microdistrofina SRP-9001 no tecido alvo.

Além das manifestações clínicas, os pacientes com DMD apresentam valores séricos de CK bastante elevados devido ao aumento da permeabilidade do sarcolema, que leva à liberação da enzima das fibras musculares. No início da doença, antes do início dos sinais clínicos, já no primeiro dia de vida, os níveis de CK estão elevados em pacientes com DMD em comparação com a faixa normal, e os níveis diminuem com o tempo, à medida que o músculo é perdido e substituído por tecido fibrótico e gordura. Um nível aumentado de CK no soro é a marca registrada dos danos musculares e, portanto, a alteração na CK desde a linha de base ao longo de 52 semanas foi incluída como um desfecho exploratório objetivo no Estudo SRP-9001-301. Ao fornecer uma microdistrofina funcional, o SRP-9001 estabiliza o sarcolema e, assim, reduz os níveis de CK, como mostrado na **Figura 7**, onde maiores reduções médias (melhora) em relação à linha de base em comparação com o placebo nos níveis séricos de CK foram observadas no grupo SRP-9001 em todos os pontos temporais até a semana 52. A diferença na alteração média dos mínimos quadrados desde a linha de base até a semana 52 entre os grupos de tratamento foi nominalmente e estatisticamente significativa. Apesar da redução observada em ambos os grupos de tratamento nas primeiras 8 semanas pós-infusão e atribuível aos corticosteróides adicionais administrados para imunossupressão e proteção contra eventos adversos mediados por vírus adenoassociados, a redução induzida pelo SRP-9001 ainda é aparente quando comparada com o grupo placebo.



Figura 7. Alteração Média Quadrática (LS Mean) desde o Baseline ao longo do tempo nos Níveis de Creatina Quinase Sérica (U/L) (População com Intenção de Tratar Modificada; Estudo 301)



D=day; DMD=Duchenne muscular dystrophy; LSM=least squares mean; SE=standard error.

Note: Corticosteroids for DMD were supplemented with additional corticosteroids for immunosuppression and protection from adeno-associated virus-mediated adverse events the day prior to infusion and for at least 60 days before it was tapered.

A LS Mean (média quadrática ajustada) demonstra uma redução gradual nos níveis de CK desde o *baseline* (linha de base) ao longo do tempo. Essa tendência sugere que a terapia pode estar modulando a degradação muscular, um marcador indireto de preservação da integridade das fibras musculares. Estudos como o SRP-9001-102 já demonstraram correlação entre níveis de distrofina e redução de CK, reforçando o potencial mecanismo de ação.

Os biomarcadores de ressonância magnética são complementos valiosos às avaliações clínicas devido à sua sensibilidade à progressão subclínica da doença e à falta de dependência do crescimento, maturação e motivação dos participantes (Willcocks et al. 2021). As alterações musculoesqueléticas na ressonância magnética são medidas objetivas da progressão da doença. Diferentes músculos são afetados em diferentes graus na DMD, mas geralmente, os grupos musculares proximais tendem a ser mais gravemente afetados em idades mais precoces. As alterações nas medidas de ressonância magnética correlacionam-se fortemente com as medidas de deambulação, como os TFTs. As alterações na ressonância magnética podem ser mais sensíveis às alterações da doença do que os testes funcionais e muitas vezes precedem o declínio funcional.



Um subconjunto de participantes do estudo (SRP-9001 n=19; placebo n=20) foi submetido a imagens de ressonância magnética musculoesquelética, avaliando 5 músculos/grupos musculares das extremidades superiores e inferiores. O sinal T2, que reflete a composição muscular, é aumentado por danos musculares, inflamação, edema e infiltração de gordura, e demonstrou estar elevado em pacientes com DMD em comparação a controles saudáveis. A progressão da doença é evidenciada pelo aumento dos valores de T2 ao longo do tempo e está presente mesmo em idades jovens e no cenário de estabilidade nas avaliações funcionais. As alterações em T2 geralmente precedem as alterações nas frações de gordura (Ropars et al. 2020). Em todos os 5 músculos/grupos musculares estudados no Estudo 301, foi observada piora (aumento) nos tempos médios de T2 (mais acentuado nos grupos musculares proximais) no grupo placebo, enquanto a melhora (diminuição) nos tempos médios de T2 em 4 dos 5 músculos foi observada no grupo SRP-9001 (**Figura 12**). Um aumento na fração de gordura de MRI e MRS, que é conhecido por aumentar com a idade e a progressão da doença, foi observado na maioria dos músculos estudados nos grupos SRP-9001 e placebo, no entanto, a magnitude da mudança favoreceu o grupo SRP9001 em todas as medições, principalmente nos grupos musculares proximais conhecidos por progredirem mais rapidamente nesta faixa etária.

Os desfechos funcionais coletados no Estudo 301 são desfechos validados para medir o declínio clinicamente significativo em pacientes com DMD. Pesquisas qualitativas realizadas recentemente avaliando sintomas e impactos mais importantes para pacientes que vivem com DMD e seus cuidadores enfatizaram a importância da deambulação (Brown et al. 2023). Num estudo recente, acompanhar os colegas foi comumente relatado como um dos maiores desafios para os pacientes deambuladores, além de problemas de menor mobilidade, como correr, caminhar ou praticar esportes (Brown et al. 2023). A importância de preservar as habilidades de locomoção pelo maior tempo possível também foi demonstrada por meio de pesquisas qualitativas destinadas a estabelecer estimativas de mudanças significativas na NSAA na perspectiva de pacientes com DMD e seus cuidadores; “caminhar” foi consistentemente



endossado como o item mais importante entre os participantes. A magnitude do declínio no TTR nas faixas etárias incluídas no Estudo 301 são fortes preditores de quando os pacientes com DMD deixarão de deambular (Zambon et al. 2022), ampliando a relevância do benefício observado nestes principais desfechos secundários. O TTR em um grupo de pacientes com idade média basal de 6 anos e 10 meses demonstrou estar positivamente associado à idade na perda da deambulação (Zambon et al. 2022). Neste estudo, foi demonstrado que pacientes com TTR basal > 5 segundos perderam a deambulação aproximadamente 2 anos mais cedo do que pacientes com TTR entre 3,6 e 5 segundos, e 4 anos mais cedo do que aqueles com TTR $\leq$ 3,6 segundos. Numa análise *post-hoc* dos dados do Estudo 301, a progressão para este limiar foi analisada nesta população de estudo, que tinha, de acordo com os critérios de inclusão do protocolo, TTR < 5 segundos no momento da triagem. Os participantes tratados com SRP9001 demonstraram ter uma redução de 91% nas probabilidades de atingir um TTR > 5 segundos na Semana 52 em comparação com o grupo placebo. Além disso, como esperado, a maioria dos progressores tinha 6 ou 7 anos de idade, e este efeito do tratamento foi mais evidente nesta faixa etária. Além do seu valor preditivo, os TFTs fornecem evidências diretas de benefícios registrados como melhora na velocidade de realização do movimento. Em entrevistas com pacientes com uma pontuação total relativamente alta na NSAA (25-34) e seus cuidadores, os participantes muitas vezes compartilharam que a velocidade era importante (nas atividades em que a velocidade é um componente do item, como correr ou levantar-se).

Para análise da Anvisa foi considerado também a consistência do efeito do tratamento com SRP-9001 demonstrada ao longo do tempo. O Relatório 9001-EC, que foi incluído no dossiê de solicitação de registro, forneceu uma análise integrada dos estudos clínicos 101, 102 e 103 e comparou os resultados funcionais com um controle externo (*External Control - EC*) ponderado pela pontuação de propensão.

Além disso, a Roche realizou uma análise de expansão versus dados de controle externo para fornecer evidências de durabilidade além dos dados



controlados de 1 ano disponíveis, contextualizando dados de longo prazo gerados nos estudos clínicos de SRP-9001 em indivíduos deambuladores com idade entre 4 e < 8 anos. Os dados de longo prazo do Estudo 101 de suporte aberto e de braço único, que acompanhou 4 indivíduos durante 5 anos após a infusão de SRP-9001, apoiam ainda mais a persistência do benefício clínico na função muscular e na deambulação, o que se traduz em mudanças na trajetória de progressão da doença com SRP-9001.

Tabela 3. Resumo das Medidas de Desfecho de Eficácia em 2 Anos para a Coorte de Análise Primária do Estudo de Controle Externo

Endpoint (Statistics)	SRP-9001 ^a (N = 50)	External Control (N = 85) ^b
North Star Ambulatory Assessment Total Score		
n	50	69
LSM Change (95% CI)	1.1 (-0.1, 2.3)	-0.7 (-2.0, 0.6)
LSM Change Diff Vs Control (95% CI)	1.8 (0.1, 3.6)	
p-value	0.0429	
Time to Rise from the Floor (sec)		
n	50	69
LSM Change (95% CI)	2.72 (1.02, 4.43)	5.55 (3.78, 7.31)
LSM Change Diff Vs Control (95% CI)	-2.82 (-5.32, -0.32)	
p-value	0.0273	
10-Meter Walk/Run Timed Test (sec)		
n	47	69
LSM Change (95% CI)	0.27 (-0.68, 1.23)	2.07 (1.13, 3.02)
LSM Change Diff Vs Control (95% CI)	-1.80 (-3.17, -0.43)	
p-value	0.0107	

CI = confidence interval; Diff = difference; LSM = least squares mean; sec = seconds

^a SRP-9001 studies included Studies 101, 102, and 103

^b 16 external control patients with propensity scores outside the range of those of the SRP-9001 treated subjects are excluded.

Uma diferença de +1.8 pontos na escala NSAA, embora pequena, pode representar preservação de funções críticas (ex.: levantar-se do chão, subir escadas), especialmente considerando que o grupo controle apresentou piora. O aumento no tempo para levantar do chão reflete perda progressiva de força muscular proximal. A menor deterioração no grupo SRP-9001 (-2.82 segundos



vs. controle) indica que a terapia retarda a perda funcional, mas pode não interromper completamente. A estabilização relativa no tempo de caminhada/corrida (+0.27 segundos) no grupo SRP-9001, comparada à piora acentuada no controle (+2.07 segundos), sugere que a terapia preserva a mobilidade dinâmica, um marcador de manutenção da função muscular distal. Todos os desfechos funcionais mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0.05$) entre SRP-9001 e controle, apoiando a hipótese de que a terapia modifica a progressão da DMD. A magnitude dos efeitos parece modesta, porém clinicamente relevante em uma doença progressiva sem cura.

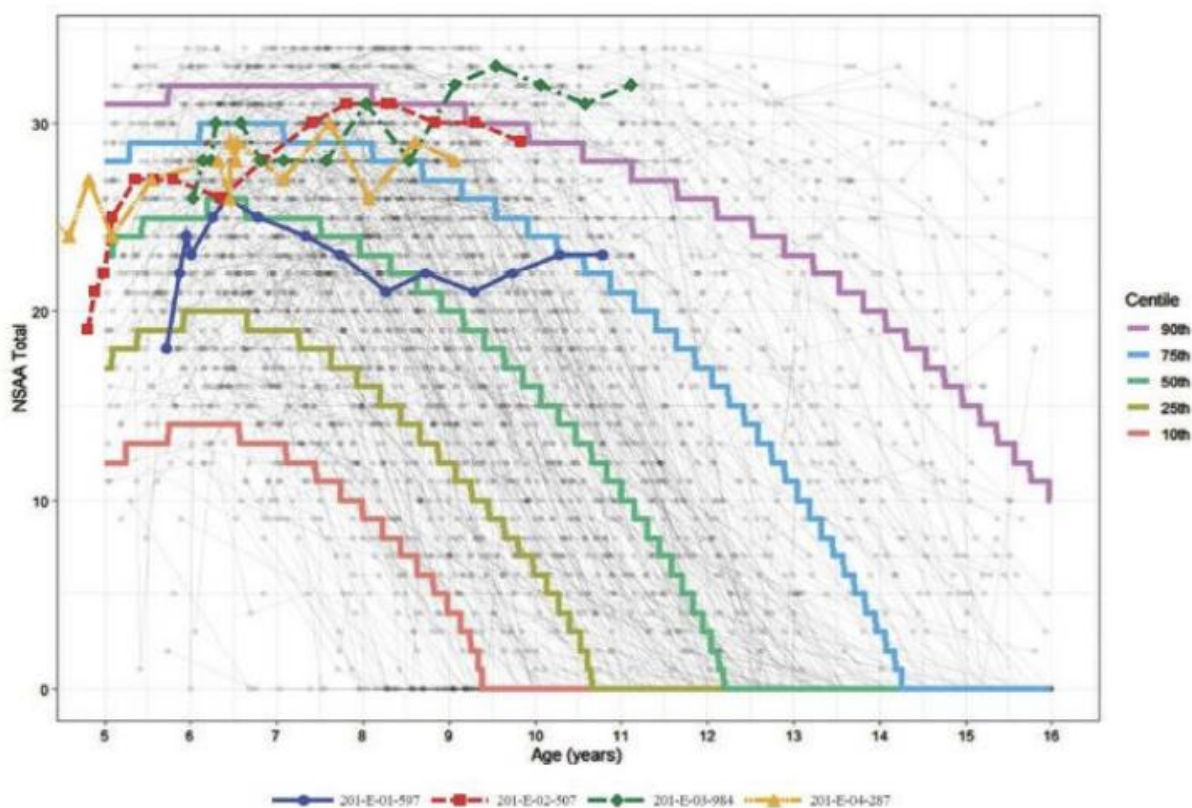
No geral, estes resultados indicam uma persistência do benefício clínico na função muscular e na deambulação até 2 anos após o tratamento com SRP-9001 quando comparado com uma CE ponderada pelo score de propensão. Os resultados sugerem que o SRP-9001 retarda a deterioração funcional em múltiplos domínios (ambulação, força proximal, mobilidade), com efeitos consistentes após 2 anos. Pacientes mais jovens (4-7 anos) podem se beneficiar mais, conforme observado em análises anteriores. A comparação com um grupo histórico (não randomizado) introduz risco de viés, mesmo com ajuste por *propensity score*. Além disso, 2 anos podem ser insuficientes para capturar benefícios ou riscos a longo prazo, sugerindo necessidade de acompanhamento de dados de longo prazo.

A Anvisa discutiu e analisou também os dados individuais do acompanhamento dos 4 participantes incluídos no Estudo 101 inicial, em que foram observadas melhoras nos desfechos funcionais 5 anos após a infusão de SRP-9001 na pontuação total da escala NSAA, 10MWR, 4SC e 100MWR. Os 4 participantes tinham idades entre 4 e 6 anos no momento do tratamento com SRP-9001 e, portanto, entre 9 e 11 anos no 5º ano, idade em que seria esperado um declínio na função motora nos pacientes com DMD, segundo literatura de história natural da doença (Muntoni et al. 2019). Numa análise da literatura detalhada incluindo 826 pacientes com DMD quantificando a trajetória da doença por percentis, foi observada uma grande variabilidade na idade em que o pico da pontuação total da NSAA foi alcançado e a capacidade de realizar a NSAA foi



perdida (Stimpson et al. 2024). As pontuações totais da NSAA dos 4 participantes inscritos no Estudo 101 foram comparadas com as previsões percentuais da trajetória esperada da história natural com base em percentis.

Figura 8. Participantes do Estudo 101 sobrepostos no NSAA (Pontuação Total) de pacientes com DMD tratados com glicocorticoides.



Source: Centile calculations are based on [Stimpson et al. 2024](#).

O gráfico da **Figura 8** sobrepõe os dados do Estudo 101 (pacientes com DMD tratados com terapia gênica + glicocorticoides) às curvas centílicas de referência (Stimpson et al., 2024) para a pontuação total da NSAA em pacientes com DMD tratados com glicocorticoides. As curvas de Stimpson et al. (2024) refletem a progressão natural em pacientes tratados apenas com glicocorticoides, enquanto o Estudo 101 combina terapia gênica + glicocorticoides. Portanto, parte da diferença observada pode ser atribuída ao efeito aditivo da terapia gênica. A maioria dos pontos (pacientes) está acima da curva do 10º percentil e próxima ou acima da mediana (50º percentil) para suas respectivas idades, isso sugere



que os participantes tratados no Estudo 101 têm função motora preservada em comparação com a trajetória natural esperada em DMD.

Com base na progressão da história natural dos meninos com DMD tratados com corticosteroides, todos os 4 participantes no início do estudo estavam na trajetória ascendente e ainda não atingiram o pico da NSAA. Após o tratamento com SRP-9001, todos os 4 participantes mantiveram as suas melhorias na pontuação total da NSAA e ganharam percentis ao longo de 5 anos, apoiando ainda mais uma mudança na trajetória de progressão da doença pelo SRP-9001. A sobreposição dos dados do Estudo 101 às curvas de referência indica que a terapia gênica pode modificar positivamente a trajetória da DMD, especialmente em pacientes tratados precocemente. Apesar da variabilidade individual, a tendência de preservação da NSAA acima dos percentis esperados reforça o potencial do SRP-9001 como intervenção modificadora da doença. Estudos controlados randomizados e *follow-up* prolongado são essenciais para confirmar esses achados.

Em conclusão, no contexto desta condição rara, grave e progressiva, e da elevada necessidade médica não atendida nesta população de pacientes, a totalidade dos dados de eficácia gerados no programa clínico fornece evidências de eficácia do SRP-9001 em pacientes deambuladores com 4 a < 8 anos de idade.

5.3.3 Segurança Clínica

O documento Resumo de Segurança Clínica - 2.7.4 *Summary of Clinical Safety (120-Day Safety Update)* submetido à Anvisa apresenta dados de segurança atualizados até as seguintes datas de corte:

- ✓ Estudo SRP-9001-101: 17 de outubro de 2022.
- ✓ Estudo SRP-9001-102 (Parte 1): 1º de abril de 2022 (dados inalterados em relação ao relatório original).
- ✓ Estudo SRP-9001-102 (todos os dados): 3 de outubro de 2022.
- ✓ Estudo SRP-9001-103: 19 de setembro de 2022.
- ✓ Estudo SRP-9001-301 (duplo-cego): 22 de dezembro de 2022 (eventos adversos graves relacionados ao tratamento).



A revisão dos dados de segurança desde o período de corte (*cut-off*) está em linha com o perfil de segurança observado anteriormente e é consistente com o perfil de segurança geral estabelecido em todos os estudos. Não foram identificados novos sinais de segurança no contexto dos ensaios clínicos. Nenhuma morte ocorreu durante nenhum dos estudos.

O Plano de Gerenciamento de Riscos (PGR), versão 1, de 06/06/2023, submetido à Agência, descreve as preocupações de segurança, incluindo:

- ✓ Riscos identificados importantes: lesão hepática aguda e miosite imunomediada;
- ✓ Riscos potenciais importantes: miocardite, microangiopatia trombótica e soroconversão em terceiros por exposição não intencional.
- ✓ Riscos não críticos: náuseas, vômitos, trombocitopenia e pirexia.

A versão 2 do PGR, de 08/03/2024, foi preparada para:

1. Incluir o novo **risco identificado importante** de reação relacionada à infusão (incluindo hipersensibilidade), com atividades adicionais de farmacovigilância e medidas de minimização de risco;
2. Incorporar dados de exposição e segurança do delandistrogênio moxeparvoveque provenientes do período pós-comercialização;
3. Integrar dados agrupados do estudo principal SRP-9001-301 (Partes 1 e 2), atualizados com informações dos estudos de apoio SRP-9001-101, SRP-9001-102 e SRP-9001-103.

Após o relatório de atualização de segurança de 120 dias, um segundo caso de miosite imunomediada foi recebido em 6 de junho de 2023 do Estudo SRP-9001-103 (coorte 5), em um paciente com uma deleção dos exons 8 e 9 no gene DMD. Como medida de minimização de risco, delandistrogênio moxeparvoveque é contraindicado em pacientes com qualquer deleção que inclua o exon 8 e/ou exon 9 no gene DMD. Além disso, foi acrescentado na seção de advertências e



precauções da bula do produto recomendações aos profissionais da saúde e cuidadores a necessidade de relatar imediatamente quaisquer sinais/sintomas de miosite imunomediada para permitir o aumento do regime imunossupressor. Medidas adicionais de minimização de risco incluem os guias do profissional de saúde/cuidador e um cartão do paciente que aconselha os pacientes/cuidadores a informar imediatamente ao médico sobre quaisquer sintomas de miosite imunomediada.

Um novo sinal de segurança de Reações Relacionadas à Infusão (*Infusion-related reactions - IRRs*) (incluindo hipersensibilidade) emergiu do cenário pós-comercialização. A análise dos dados pós-comercialização em 8 de março de 2024 revelou sete casos de IRRs com intervenção de dosagem em quatro. Em dois casos, a taxa de infusão foi retardada, em um deles após uma interrupção temporária da infusão. Em um caso a infusão foi interrompida permanentemente e, no caso restante, a infusão foi interrompida brevemente e depois reiniciada. Nenhum caso com sintomas consistentes com hipersensibilidade/anafilaxia levando à modificação da infusão foi observado nos ensaios clínicos com SRP-9001. Embora as IRRs possam ser graves e potencialmente fatais se não forem tratadas imediatamente e possam resultar na interrupção prematura e permanente da infusão, com as medidas de minimização de riscos propostas em vigor, o benefício do Elevidys® como tratamento eficaz para a DMD supera os riscos associados. Após a avaliação do novo sinal de segurança, referente as Reações Relacionadas à Infusão categorizadas como um novo risco importante e já identificado foram discutidas as revisões de texto da Bula do Paciente e a da Bula do Profissional, respectivamente.

Com base nas primeiras datas de corte para os estudos clínicos relacionados ao produto SRP-9001, foram analisados os dados relativos à duração do acompanhamento dos participantes nos estudos SRP-9001-301 (data de corte: 13 de setembro de 2023), SRP-9001-103 (data de corte: 24 de julho de 2023), SRP-9001-102 (data de corte: 29 de setembro de 2023) e SRP-9001-101 (data de corte: 25 de abril de 2023). A tabela abaixo apresenta a distribuição da



duração do acompanhamento de todos os sujeitos incluídos no conjunto de análise de exposição:

Tabela 5. Duração do acompanhamento – Todos os sujeitos no Conjunto de Análise de Exposição (N=207)

Duração do acompanhamento	n (%)
Menos de 12 semanas	30 (14,5%)
De 12 semanas a menos de 24 semanas	15 (7,2%)
De 24 semanas a menos de 1 ano	15 (7,2%)
De 1 a menos de 2 anos	71 (34,3%)
De 2 a menos de 3 anos	42 (20,3%)
3 anos ou mais	34 (16,4%)

Adicionalmente, foram geradas informações complementares para os estudos SRP-9001-301 (n=126) e SRP-9001-103 (n=48), com base em um ponto de corte clínico mais recente, datado de 15 de janeiro de 2024. Esses dados adicionais têm o objetivo de proporcionar maior robustez às análises de segurança e eficácia, considerando o acompanhamento mais longo de um subgrupo de participantes desses dois estudos.

A maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros 90 dias após a administração do medicamento. Até o momento não se observou nenhuma indicação de que novos riscos de segurança associados ao SRP-9001 surjam a longo prazo após a administração do SRP-9001.

Alguns eventos se destacam e merecem cuidados, por exemplo, o uso do Elevidys® em pacientes com comprometimento hepático. Nos ensaios clínicos, o aumento nos testes de função hepática foi comumente relatado em participantes após a infusão do produto. A segurança e a eficácia do produto em pacientes com comprometimento hepático ou níveis elevados de GGT não foram estudadas. A administração de Elevidys® deve ser adiada em pacientes com doença hepática aguda até que a condição seja resolvida ou controlada. Foram identificadas adequadamente recomendações na bula do produto alertando que deve ser considerado pela equipe médica o uso em pacientes com comprometimento hepático pré-existente ou infecção hepática viral crônica, pois esses pacientes podem apresentar maior risco de lesão hepática aguda grave. Segundo dados da



empresa apresentados até maio de 2024, cumulativamente, nenhum caso de pacientes com histórico médico de comprometimento hepático foi identificado em fontes pós-comercialização. Portanto, nenhum novo achado relevante de segurança foi identificado em pacientes com distúrbios hepáticos.

A segurança e a eficácia do produto de terapia gênica Elevidys® em pacientes com comprometimento renal não foram estudadas. Para identificar casos em pacientes renais, foi utilizado um método conservador que não excluiu pacientes com diferentes níveis de gravidade do distúrbio renal. Por essa razão, a identificação dos casos cumulativos foi realizada selecionando todos os pacientes que apresentavam condições médicas classificadas de Doença Renal Crônica. Cumulativamente, nenhum caso de pacientes com histórico médico de comprometimento renal foi identificado em fontes pós-comercialização. Portanto, nenhum novo achado relevante de segurança foi identificado em pacientes com distúrbios renais.

Outro ponto que foi amplamente discutido nas avaliações regulatórias refere-se à administração de SRP-9001 em pacientes com níveis elevados de anticorpos de ligação à imunoglobulina G total (IgG) anti-AAVrh74. Foi determinado a contraindicação do uso do produto em pacientes com títulos elevados ($>1:400$) de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74. Não foram apresentados estudos de imunogenicidade considerando pacientes com níveis acima dos títulos descritos, sendo que em todos os ensaios clínicos analisados os pacientes deviam ter anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74 $\leq 1:400$. Em quatro estudos clínicos (9001-101, 9001-102, 9001-103 e 9001-301 Parte 1) que avaliaram um total de 156 pacientes, anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 elevados ($\geq 1:400$) foram observados em todos os pacientes após uma única infusão de Elevidys®. Além disso, em estudos pré-clínicos de farmacologia animal foi observada redução da expressão de microdistrofina de Elevidys® em primatas não humanos (NHP) com títulos de anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 pré-existentes naturalmente $>1:400$, comparado com animais com títulos de anticorpos abaixo deste limite.

Neste sentido foi discutido com a Roche Brasil sobre as estratégias que serão empregadas no Brasil para assegurar a realização dos testes laboratoriais destinados à detecção de anticorpos totais anti-AAVrh74. A Roche Diagnostics GmbH desenvolveu um teste de diagnóstico *in vitro* (CDx IVD), um imunoensaio de eletroquimioluminescência (ECLIA), conhecido como imunoensaio *Elecsys Anti-AAVrh74*, para apoiar o teste de anticorpos anti-AAVrh74 em amostras antes da administração do SRP-9001. Os testes serão realizados em um laboratório central qualificado. Portanto, as amostras de pacientes brasileiros serão enviadas para a União Europeia, testadas imediatamente após a entrega ao laboratório, e os resultados serão enviados para os médicos responsáveis no Brasil. A Roche Brasil realizará o treinamento educacional dos profissionais de saúde sobre o processo de teste do imunoensaio Anti-AAVrh74, incluindo pedidos, coleta de amostras, envio e interpretação dos resultados dos testes como parte da capacitação do centro e treinamento antes do primeiro tratamento do paciente. A Roche Brasil também oferecerá suporte contínuo aos profissionais de saúde dos centros de tratamento durante e após o treinamento, com medidas para o agendamento da coleta de amostras, envio seguro das amostras e atualização do *status* dos resultados dos testes dos pacientes para mapear a elegibilidade e garantir a segurança do tratamento. No momento da aprovação no Brasil, a infraestrutura do ensaio da Roche Diagnostics ainda não está disponível. Como uma solução intermediária, até que o laboratório da Roche esteja operando na Europa, as amostras de sangue de pacientes brasileiros serão enviadas para os EUA, a mesma empresa utilizada na inclusão de pacientes no estudo principal (EMBARK). A configuração do teste seguirá o mesmo fluxo. Atualmente a Roche global tem um acordo para realização dos testes anti-AAVrh74 no território brasileiro, mediante a solicitação de realização pelo médico responsável, a Roche oferecerá a estrutura para coleta de amostra de sangue do paciente e será responsável pela organização logística do envio da amostra em questão para análise em laboratório nos Estados Unidos. A Roche também será responsável pela comunicação dos resultados ao médico responsável.



Também foram discutidos sobre os achados de segurança relacionados a mutações específicas. Foi decidida uma contraindicação para delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes com qualquer deleção que inclua os éxons 8 e/ou 9 no gene DMD, pois evidências atuais disponíveis apontam para as deleções incluindo os exons 8 e/ou 9 como as mutações associadas ao maior risco de miosite imunomediada. Recentemente, em contexto de estudo clínico, foi identificado e comunicado um evento adverso grave adicional de miosite imunomediada (IMM) em um paciente com deleção incluindo os éxon 8 e 9. Foram realizadas análises adicionais dos dois participantes. Os peptídeos ligados aos éxons 8 e 9 no indivíduo com deleção dos éxons 3 a 43, e ligados ao éxon 8 no indivíduo com a deleção dos éxons 8 e 9, foram identificados como as localizações de epítomos mais imunogênicas. Isto é de particular interesse para o sujeito com a deleção dos éxons 3 a 43, assim como com a identificação de peptídeos relacionados aos éxons 8 e 9, respectivamente. O exame molecular é a ferramenta de confirmação do diagnóstico de DMD e deve ser realizado em todo menino que apresente os achados clínicos e laboratoriais descritos acima. Além de ser fundamental para se fechar o diagnóstico da doença pela identificação de uma mutação no gene DMD, o teste molecular permite identificar o tipo e a localização da mutação, indicando dessa forma se o paciente tem indicação ou não para o tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque. No cenário atual, e considerando-se a prevalência da DMD no Brasil, testes moleculares, como o sequenciamento de nova geração encontram-se disponíveis em laboratórios de abrangência nacional e certificados com as principais creditações em análises genéticas e patológicas.

A Anvisa discutiu e solicitou da empresa a inclusão de Advertências e Precauções sobre o risco teórico potencial dos vetores virais em induzir a formação de tumores. O potencial risco de integração do transgene delandistrogeno moxeparvoveque no DNA cromossômico humano é considerado significativamente reduzido, pois o delandistrogeno moxeparvoveque contém apenas os elementos mínimos necessários para a expressão gênica. Isso inclui as repetições terminais invertidas do AAV2 (elementos envolvidos na iniciação da



replicação do DNA viral), enquanto o outro DNA selvagem (naturalmente presente) é removido dos capsídeos. A taxa de integração do transgene delandistrogeno moxeparvoveque ainda não foi determinada. As consequências a longo prazo da administração de vetores AAV em humanos ainda não são totalmente compreendidas. Isso contrasta com o AAV selvagem (também não patogênico), que é capaz de se integrar de forma estável no genoma da célula hospedeira em um local específico, chamado de sítio de integração do AAV 1, no cromossomo 19 humano. Em princípio, até o momento, a administração de terapias gênicas baseadas em AAV não tem sido associada causalmente ao risco de câncer.

5.4 Fluxo operacional de importação e logística

A Anvisa e a Roche discutiram os Procedimentos Operacionais Padrão (POP) de *Supply* e Qualidade para cada etapa da importação do medicamento Elevidys®, assegurando padronização e conformidade com as normas regulatórias.

A Roche responsabiliza-se pelo treinamento dos profissionais de saúde envolvidos na infusão e tratamento. O médico prescritor será orientado a solicitar a coleta de amostras para detecção de anticorpos anti-AAVrh74 por meio de um serviço de concierge, que agenda a coleta de sangue (em tubos de EDTA ou soro) no domicílio ou em laboratório parceiro, encaminhando-as aos EUA para análise. As amostras serão processadas, transportadas em temperatura ambiente (estabilidade de 14 dias) e monitoradas, com resultados enviados ao médico em até 10 dias úteis. A empresa gerencia toda a documentação de exportação, reduzindo a carga administrativa.

Após confirmação da elegibilidade do paciente, o médico solicitará o Elevidys® à Roche Diagnostics GmbH (Alemanha). As informações do paciente serão registradas no TCP (Plataforma do Centro de Tratamento), integradas ao *TMP (Treatment Management Platform)* para gerenciamento de elegibilidade, pedidos de importação e rastreamento. Cada paciente recebe um código de identificação único, acessível apenas pelo profissional de saúde no centro de tratamento.

A Roche Diagnostics GmbH preparará a dose personalizada conforme o peso do paciente, iniciando a importação diretamente para o serviço de saúde brasileiro. O



processo, estimado em 10 dias, inclui priorização da Anvisa via LPCO (Licença de Importação) para produtos ultracongelados, com análise em até 3 dias úteis.

Controle de Qualidade e Logística:

- ✓ Transporte: Monitorado em tempo real por sistema validado, com temperatura controlada e certificação de Boas Práticas Farmacêuticas.
- ✓ Armazenamento: O produto é enviado diretamente ao serviço de saúde, sem passagem por distribuidoras, e recebido por profissional qualificado para armazenamento temporário conforme especificações.
- ✓ Desvios: Qualidade Global da Roche identifica irregularidades em tempo real, notificando a equipe local para ações regulatórias.
- ✓ A Roche é responsável pela qualidade do produto desde a fabricação até a entrega, com certificação de Boas Práticas de Fabricação pela Anvisa.
- ✓ 100% dos envios são rastreados, com sensores validados para monitoramento contínuo.

Este fluxo assegura segurança, rastreabilidade e eficiência na administração do Elevidys®, alinhado às exigências técnicas e regulatórias brasileiras.

Para os produtos de terapias avançadas, considerando as especificidades envolvidas, não se aplica a aprovação do Termo de Guarda, tendo a empresa detentora do registro e responsável pela importação a responsabilidade por manter a qualidade do produto desde a saída do local de fabricação até a entrega no serviço de saúde para uso no paciente específico, visto que a Agência realiza as avaliações de Boas Práticas de Fabricação nas plantas fabris. Considerando as necessidades de controle de qualidade, no site de manufatura, tendo o fluxo de transporte qualificado e que 100% dos envios serão monitorados em tempo real por sistema, sendo responsabilidade da empresa o monitoramento contínuo ao longo de todo o fluxo de importação até a entrega aos serviços de saúde brasileiro. Em caso de desvios, a equipe de Qualidade Global da empresa identificará em tempo real, iniciando a investigação, notificando a equipe de Qualidade Local no Brasil para proceder com as devidas ações regulatórias. Como os produtos de terapias avançadas não serão armazenados em distribuidoras e serão



enviados diretamente e para uso em paciente específico, o processo de importação deve-se dar por empresas com Certificação de Boas Prática Farmacêutica válido e com controle de temperatura contínua, em condições validadas e sob operações do Sistema de Gestão de Qualidade. O monitoramento da temperatura em tempo real será realizado em 100% dos envios, os quais serão monitorados ao longo de todo o fluxo de importação até a entrega ao serviço de saúde destinatário por sensores qualificados e sistema validado. O recebimento do produto no serviço de saúde destinatário no Brasil se dará por profissional de saúde devidamente qualificado com procedimentos específicos de avaliação, inserção de dados em sistemas e o devido armazenamento temporário, atendendo as condições de armazenagem do produto.

5.4.1 Qualificação de centros de saúde para administração

A qualificação dos centros de saúde e dos profissionais para a manipulação e administração do Elevidys® será conduzida pela Roche Brasil. Este processo visa garantir segurança, eficácia e conformidade regulatória no uso do produto, em alinhamento com as normas brasileiras.

Antes da aprovação pela Anvisa, a Roche iniciou, de forma proativa, a qualificação de 4 centros de saúde e 43 profissionais (médicos, farmacêuticos e enfermeiros). A capacitação foi realizada mediante solicitação dos médicos responsáveis, com os seguintes objetivos:

- ✓ Realizar a infusão do produto com segurança;
- ✓ Acompanhar os pacientes de forma adequada;
- ✓ Garantir que cuidadores e pacientes compreendam os riscos e saibam reportar eventos adversos.

Após a aprovação pela Anvisa, os centros já qualificados passarão por atualização de treinamento, enquanto novos centros que solicitarem capacitação serão integrados ao programa. Todos os centros certificados receberão materiais complementares para mitigação de riscos:

- ✓ Guia para Profissionais de Saúde;
- ✓ Guia para Cuidadores;

- ✓ Cartão de Alerta do Paciente.

Além disso, serão estabelecidos acordos de qualidade entre a Roche e os centros, assegurando conformidade com normas de biossegurança, boas práticas de serviços de saúde e monitoramento contínuo.

As discussões entre Anvisa e Roche basearam-se na necessidade de garantir a segurança do paciente, preparar os profissionais para gerenciar riscos associados ao produto e minimizar reações adversas. O acompanhamento rigoroso dos pacientes e a notificação imediata de eventos adversos permitirão avaliar constantemente a segurança e eficácia do tratamento, contribuindo para o aprimoramento contínuo do Plano de Gerenciamento de Riscos (PGR).

6. AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS

A Anvisa conduziu análise técnica prioritária do Elevidys®, medicamento inovador de terapia gênica, indicado para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), doença rara, grave, debilitante e progressiva, sem terapias específicas disponíveis. A avaliação regulatória fundamentou-se no contexto terapêutico, na robustez e qualidade das evidências científicas, nas incertezas identificadas e na relação risco-benefício, considerando a capacidade de mitigação de riscos.

A DMD é uma doença neuromuscular degenerativa de etiologia genética, caracterizada por mutações no gene da distrofina. Essa proteína integra um complexo estrutural essencial para a estabilização da membrana celular muscular durante contrações excêntricas. A ausência de distrofina resulta em danos contínuos à membrana, levando à degeneração muscular crônica, substituição por tecido fibroadiposo e perda progressiva de função motora. O curso clínico é previsível: déficits motores iniciam-se precocemente, com diagnóstico frequentemente estabelecido entre 3 e 5 anos, quando surgem sintomas como marcha “anserina”, deambulação em pontas dos pés e dificuldade em subir escadas. A perda da capacidade deambulatoria ocorre tipicamente por volta dos 8 anos, seguida de deterioração da função cardiorrespiratória na adolescência. A expectativa de vida permanece reduzida, com óbitos predominantemente por insuficiência respiratória ou cardíaca, apesar dos avanços no suporte clínico.



As intervenções atuais são paliativas, incluindo corticoides para retardar a perda funcional, órteses, cirurgias ortopédicas e suporte ventilatório. Nenhuma terapia existente aborda a etiologia molecular da doença, reforçando a necessidade de opções inovadoras.

O Elevidys® visa restaurar a expressão de microdistrofina funcional, promovendo estabilização clínica. Os dados avaliados derivam de estudos SRP-9001-101, -102, -103 e -301, com dados entre abril e setembro de 2023 e atualizações de acordo com solicitações e desenvolvimento das discussões regulatórias. Destaca-se que 72,7% dos participantes tiveram acompanhamento ≥ 1 ano, com subgrupos acompanhados por 2-3 anos (20,3%) e ≥ 3 anos (16,4%). Embora o seguimento predominante (34,3%) tenha sido de 1-2 anos, a Anvisa ressalta a necessidade de análises estratificadas por tempo para elucidar segurança tardia e sustentabilidade de eficácia.

O estudo de fase 3 EMBARK (N=126) não demonstrou diferença significativa no desfecho primário (escala NSAA em 52 semanas) entre placebo e tratamento. Contudo, benefícios clinicamente relevantes foram observados em desfechos secundários pré-especificados: tempo para levantar-se do solo (TTR; $p=0,0025$) e tempo para caminhar/correr 10 metros (10MWR; $p=0,0048$). Especialistas destacam que a NSAA atinge pico aos 4 anos em crianças saudáveis, enquanto em DMD ocorre entre 6-7 anos, seguido de declínio. Assim, 52 semanas podem ser insuficientes para captar mudanças significativas nessa faixa etária, sugerindo a necessidade de acompanhamento prolongado. Embora o Estudo 301 não tenha atingido seu desfecho primário de melhora no score da NSAA em comparação ao placebo, ele demonstrou benefícios em desfechos clinicamente relevantes. Esses achados, aliados a evidências confirmatórias provenientes dos estudos 101, 102 e 103, bem como dados comparativos e de acompanhamento atualizado, fornecem suporte substancial para o registro sob condições para tratamento em indivíduos deambulantes com DMD entre 4 e 7 anos de idade. Além disso, dois desfechos secundários fundamentais previamente utilizados para aprovações regulatórias em DMD – o tempo para levantar-se do chão (TTR) e a velocidade da caminhada em 10 metros (10MWR) – apresentaram resultados positivos, assim como o terceiro desfecho, Ascend4. Adicionalmente, dados exploratórios indicam uma redução favorável nos níveis de creatina quinase (CK), reforçando o potencial benefício clínico da intervenção.



Quanto à segurança, 74 eventos adversos graves foram relatados em 50/265 participantes, com 37 relacionados ao tratamento (rabdomiólise, hepatotoxicidade, miocardite). Dados pós-comercialização (N=305 eventos) indicam perfil consistente, com eventos mais frequentes sendo vômitos (11,5%), náusea (5,6%) e pirexia (4,3%). Foram identificados 23 casos de lesão hepática aguda e 9 reações relacionadas à infusão, sem relatos de miosite imunomediada ou microangiopatia trombótica.

A Anvisa conclui que os benefícios do Elevidys® superam os riscos em pacientes deambulantes de 4 a 7 anos, demonstrando uma melhora significativa em funções essenciais, como a capacidade de ficar em pé, caminhar e subir escadas, mesmo diante de incertezas, como a duração da resposta terapêutica. Ressalta-se que a aprovação somente para pacientes deambuladores se deu em virtude dos dados disponíveis até o momento, bem como a discussão que as funções motoras fundamentais para se compreender o benefício do produto, por exemplo, capacidade de ficar em pé, caminhar e subir escadas não se aplica a pacientes não deambulantes que dependem de cadeiras de rodas e não conseguem se levantar do chão.

A aprovação do registro do Elevidys® oferece uma alternativa terapêutica capaz de retardar ou prevenir o declínio funcional irreversível, em pacientes que possuem poucas ou nenhuma opção de tratamento disponível para evitar a progressão desse declínio ao longo do tempo. Entretanto, a extrapolação para faixas etárias superiores ou para pacientes não deambulantes carece de suporte científico, devido à ausência de dados sobre toxicidade em doses elevadas e limitações em desfechos funcionais. Recomenda-se estudos adicionais para avaliar eficácia em populações expandidas, com foco na redução da progressão da doença.

A RDC 505, de 2021 estabelece a possibilidade de concessão de registro excepcional para produtos de terapia avançada que ainda necessitem de dados adicionais para comprovação da eficácia clínica, desde que atendam a critérios rigorosos de elegibilidade e monitoramento contínuo. Conforme o Art. 30, a Anvisa pode conceder o registro excepcional para produtos destinados ao tratamento de condições graves debilitantes, doenças raras, situações de risco de vida ou emergências de saúde pública, desde que não existam alternativas terapêuticas comparáveis ou que o produto ofereça vantagem terapêutica superior. Além disso, a concessão do registro exige que o balanço benefício-risco da disponibilidade imediata do produto justifique a necessidade de obtenção de dados adicionais de eficácia clínica.



Diante desse arcabouço regulatório, a aprovação excepcional do Elevidys® foi viabilizada mediante o cumprimento dos critérios estabelecidos, considerando as incertezas ainda existentes quanto à eficácia clínica do produto a longo prazo. O registro exigirá monitoramento contínuo e a realização de estudos adicionais que sustentem a reavaliação periódica do perfil benefício-risco, garantindo o acompanhamento de longo prazo dos pacientes expostos ao produto.

Importante relatar que a Anvisa e empresa discutiram as condições para o registro condições de acordo com as determinações das normativas brasileiras. A empresa Roche planeja implementar um monitoramento de longo prazo para avaliar a eficácia, efetividade e segurança do SRP-9001 (delandistrogeno moxeparvoveque) em pacientes com DMD, por meio de um conjunto abrangente de estudos clínicos e pós-autorização. Esses estudos fornecerão dados contínuos para a Anvisa, permitindo a reavaliação do perfil benefício-risco do produto. A estratégia da empresa para monitoramento de longo prazo do SRP-9001 inclui ensaios clínicos controlados, pesquisas clínicas observacionais e estudos pós-autorização, garantindo um acompanhamento estruturado produto. Os dados coletados subsidiarão a avaliação regulatória da Anvisa, permitindo reavaliações periódicas do perfil benefício-risco da terapia e a adoção de medidas regulatórias adequadas para sua manutenção no mercado.

7. DO REGISTRO NO BRASIL

RESOLUÇÃO-RE nº 4486, de 29 de novembro de 2024

(DOU Edição: 231 Seção: 1 Página: 241 - 02/12/2024)

Nome do produto registrado: ELEVIDYS®

Princípio ativo: DELANDISTROGENO MOXEPARVOVEQUE

Detentor do registro no Brasil: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Processo: 25351.663589/2023-05 Expediente: 1072629/23-2

Nº do Registro: 101000676 Validade do Registro: 12/2029

Apresentação do produto: 1,3 X 10¹³ gv/mL sol infus CT 10 a 70 fr plas trans X 10 mL

A Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., empresa responsável pela solicitação de registro, comunicou à Anvisa, em 9 de outubro de 2023, por meio do sistema eletrônico, sua



intenção de submeter a documentação referente ao pedido de registro do medicamento Elevidys® no Brasil. A empresa informou que enviaria a documentação física e em formato digital, estruturada como Documento Técnico Comum (CTD), conforme exigido pela RDC 505/2021, concluindo o envio da primeira parte dos documentos (considerada incompleta) em 30 de outubro de 2023. Nessa etapa, foi disponibilizada à Anvisa a chave de acesso para consulta aos documentos sigilosos.

Trata-se de um medicamento de terapia gênica destinado ao tratamento de pacientes pediátricos com DMD, doença rara, debilitante e sem alternativas terapêuticas específicas. Em virtude desse contexto, a Anvisa iniciou uma avaliação prioritária e acelerada da documentação disponível. Por se tratar de um produto inovador, baseado em tecnologia avançada e voltado a uma condição de saúde crítica, a Agência aplicou mecanismos regulatórios de aceleração, permitindo que a empresa encaminhasse a documentação de forma parcelada até a obtenção de todos os dados necessários. A primeira parte do dossiê incluiu documentos administrativos, relatórios técnicos de qualidade farmacêutica, estudos pré-clínicos e dados clínicos iniciais (fases 1/2 e 2), concluídos.

Em 21 de dezembro de 2023, a Roche enviou a segunda parte da documentação, contendo propostas de programas de gerenciamento de riscos para a população brasileira e minutas de bula para pacientes e profissionais de saúde. A terceira e última etapa, concluída em 8 de março de 2024, incluiu dados do estudo clínico confirmatório de fase 3. Assim, a submissão integral exigida pela RDC 505/2021 foi finalizada apenas nessa data. Conforme o Art. 10 da mesma resolução, todas as indicações terapêuticas devem ser comprovadas por estudos clínicos e não clínicos. Os dados apresentados pela Roche referem-se a resultados primários em pacientes deambulantes de 4 a 7 anos.

Após a conclusão do envio, a Anvisa realizou reunião técnica com a empresa em 15 de março de 2024 e emitiu parecer com exigências em 26 de março de 2024. Destaca-se a realização de audiência pública na Comissão de Saúde da Câmara dos Deputados, em 30 de abril de 2024, para discutir a avaliação de riscos e benefícios do Elevidys®, com participação de parlamentares e representantes de pacientes.

Em 2 de maio de 2024, a Anvisa finalizou a análise técnica, identificando a necessidade de esclarecimentos adicionais sobre eficácia, com necessidade de dados adicionais e



complementação dos documentos enviados até o momento. Após discussões técnicas com base em novos dados clínicos apresentados em 5 de julho de 2024, a Agência emitiu exigências complementares em 17 de julho de 2024, destacando:

- ✓ Estratégias de monitoramento de longo prazo para pacientes brasileiros;
- ✓ Qualificação de hospitais e profissionais para administração do produto;
- ✓ Procedimentos específicos para importação;
- ✓ Revisão das informações da bula.

A Anvisa também realizou inspeção de Boas Práticas de Fabricação (BPF) nas unidades produtoras nos EUA.

Em 15 de agosto de 2024, nova reunião técnica foi realizada, e as respostas da Roche, enviadas em 30 de agosto, permaneceram insuficientes. Em 17 de setembro, a Agência reiterou exigências sobre eficácia clínica, instruções aos profissionais de saúde e monitoramento pós-uso. Discussões adicionais ocorreram em 11 de outubro de 2024.

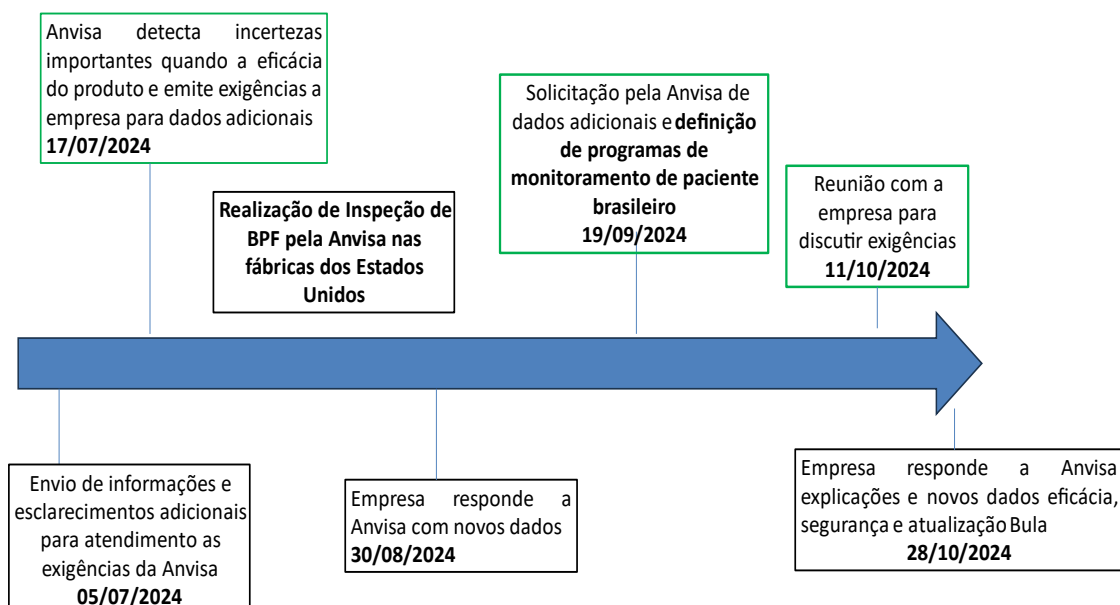
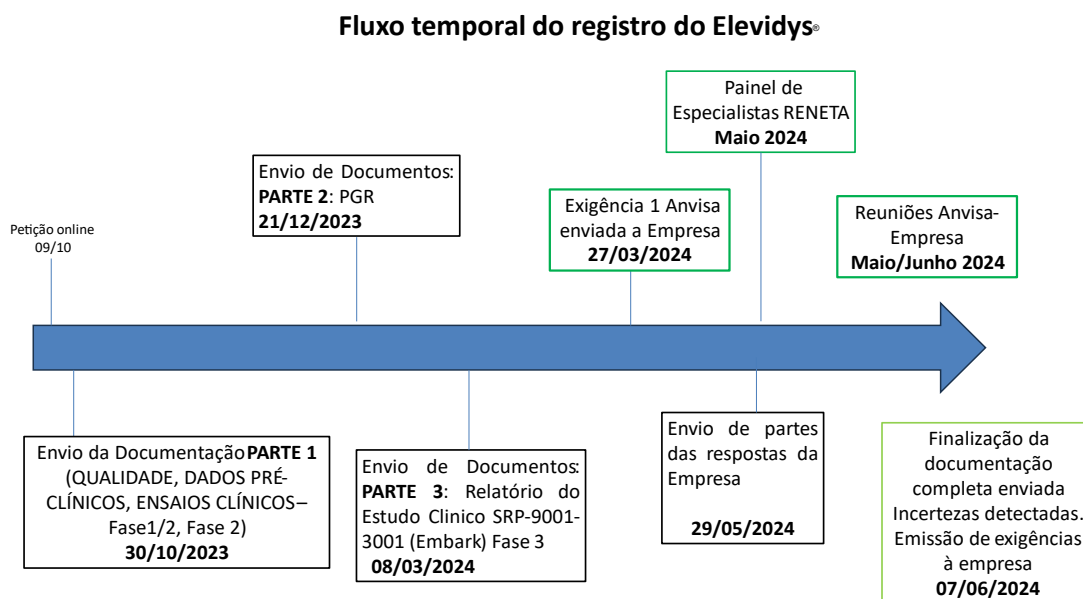
Em geral, a avaliação regulatória focou na relação benefício-risco, análise de eficácia, segurança e qualidade, incluindo revisão rigorosa do processo produtivo, bula e rotulagem. Ressalta-se que terapias gênicas exigem infraestrutura especializada, treinamento de profissionais e monitoramento contínuo. Por isso, a Anvisa exigiu da Roche a definição de estratégias pós-registro para garantir segurança, logística e acompanhamento dos pacientes no Brasil, além da submissão de dados adicionais em longo prazo.

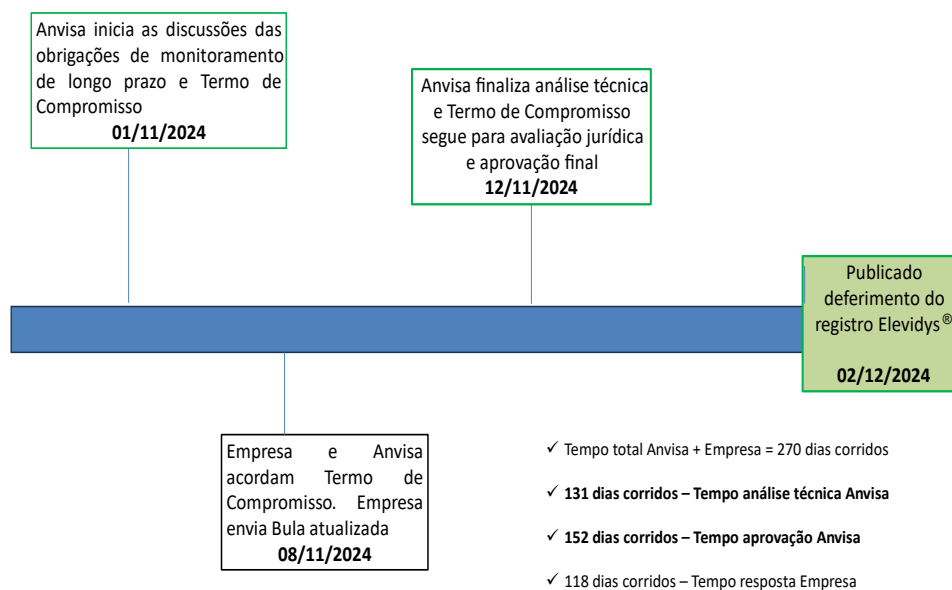
A análise total durou 270 dias (desde envio da documentação à Anvisa e a decisão final), considerando prazos para inspeções, respostas da empresa e discussões técnicas, sendo 131 dias de análise somente da Anvisa. A Anvisa contou com apoio da Rede Nacional de Especialistas em Terapia Avançada (RENETA) e estabeleceu um Termo de Compromisso para registro condicional, assegurando que a Roche implemente medidas de farmacovigilância, qualificação de serviços de saúde e distribuição controlada.

O processo reflete o equilíbrio entre a necessidade de inovação terapêutica para doenças raras e a garantia de segurança e eficácia, com rigor técnico e transparência, conforme preceitos regulatórios brasileiros.



Figura 9. Linha do tempo das principais etapas do processo avaliativo aplicado no registro do Elevidys® no Brasil. 2024.





Informações adicionais do registro do Elevidys® pelo link:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3746087?nomeProduto=eleviids>

7.1 Termo de compromisso

Elevidys® foi aprovado por meio da via de **registro de caráter excepcional, sob condições de monitoramento de longo prazo**, definida na RDC 505/2021, que estabelece a possibilidade de aprovação de medicamentos para doenças raras e graves em relação às quais há uma necessidade clínica não atendida e o medicamento tenha demonstrado efeito clínico em desfechos clínicos e que apresente elementos que prediz o benefício clínico para os pacientes em longo prazo. Essa via proporciona aos pacientes a possibilidade de acesso a novos medicamentos promissores, com tecnologias inovadoras, e que demonstraram determinados benefícios nos grupos de pacientes submetidos às pesquisas clínicas. No entanto, é necessário que a empresa detentora do registro continue o monitoramento de dados dos pacientes para confirmar a eficácia e a segurança por um longo período.

Assim, apesar de os benefícios demonstrados superarem os riscos para pacientes elegíveis, ainda existem incertezas quanto à duração e à característica da resposta em longo prazo, bem como aprofundamento e vigilância de novos eventos adversos, o que deverá ser monitorado pela empresa e avaliado anualmente pela Anvisa.

Um registro sanitário sob condições, em circunstâncias excepcionais, é aplicado a medicamentos que não se encaixam no processo de registro padrão, pois dados



abrangentes não podem ser obtidos devido ao pequeno número de pacientes, à dificuldade de coletar informações completas de eficácia e segurança devido a características específicas da doença, ou a lacunas no conhecimento científico, inclusive sobre a tecnologia inovadora. Esses medicamentos estão sujeitos a obrigações específicas de monitoramento pós-registro.

A Anvisa estabeleceu um Termo de Compromisso (TC) com a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. para que ela forneça dados adicionais sobre a eficácia e a segurança, em longo prazo, dos pacientes incluídos nos ensaios clínicos, com base em um acompanhamento de 15 anos, além de estudos observacionais de efetividade e segurança baseados em dados de pacientes tratados no Brasil e globalmente, em cenário comercial. Esses estudos serão realizados de acordo com protocolos acordados e os resultados serão monitorados anualmente pela Agência.

Veja quais as principais obrigações definidas no TC, que será publicado na íntegra no portal da Anvisa:

→ **Estudo observacional local – pacientes brasileiros**

- Descrição: estudo observacional local, descritivo, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados do mundo real para descrever a segurança e a efetividade do *delandistrogeno moxeparvoveque* em pacientes que tiveram a administração da terapia no Brasil, após a concessão do registro do Elevidys® pela Anvisa.

→ **Estudo pós-aprovação - Europa**

- Descrição: estudo pós-aprovação, multinacional, não intervencional e longitudinal, que fornecerá dados sobre a segurança e a efetividade do Elevidys® durante um período de acompanhamento de pelo menos 15 anos. O estudo incluirá pacientes brasileiros. A análise de subgrupos de pacientes brasileiros será fornecida de acordo com os marcos especificados no protocolo da pesquisa clínica.

→ **Estudo SRP-9001-305**

- Descrição: estudo multinacional de acompanhamento em longo prazo para avaliar a segurança e a eficácia em indivíduos que já receberam delandistrogeno moxeparvoveque nos estudos clínicos.

→ **Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias Avançadas**



- Descrição: relatório anual sistematizado de avaliação crítica para confirmação periódica dos benefícios e riscos do Elevidys®, registrado sob condições de monitoramento de longo prazo.

Item	Descrição	Prazo para cumprimento pela empresa	Prazo de análise pela Anvisa
1º	Estudo observacional local, descritivo, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados do mundo real para descrever a segurança e efetividade do delandistrogeno moxeparvoveque em pacientes tratados no Brasil após registro do Elevidys®.	90 dias após a concessão do registro	60 dias úteis após submissão do protocolo
2º	Estudo pós-aprovação multinacional, não intervencional e longitudinal (BN44090) para avaliar segurança e efetividade do Elevidys® por ≥15 anos. - Início condicionado à aprovação da EMA e PRAC (se necessário). - Subgrupos brasileiros analisados conforme protocolo.	90 dias após a concessão do registro	90 dias úteis após submissão do protocolo
3º	Relatório Clínico Final (CSR) do Estudo de Fase 3 (9001-301-EMBARK)	Até 31 de julho de 2025	90 dias úteis após submissão do relatório
4º	Acompanhamento a longo prazo (Estudo EMBARK) vs. comparador externo: a) Análise de 2 anos (Parte 1) b) Análise de 2 anos (Parte 1 + 2) c) Análise de 3 anos (Parte 1 + 2)	a) 31/12/2025 b) 31/12/2026 c) 31/12/2027	90 dias úteis após submissão do relatório
5º	Estudo multinacional de acompanhamento a longo prazo (SRP-9001-305) em pacientes pré-tratados: Resultados interinos anuais: a) 31/01/2026 b) 31/01/2027 c) 31/01/2028 d) 31/01/2029	Datas conforme itens a-d	90 dias úteis após submissão dos relatórios
6º	Relatório Periódico de Monitoramento de Registro (avaliação de benefícios/riscos do Elevidys®): a) 28/02/2026 b) 28/02/2027 c) 28/02/2028 d) 28/02/2029	Datas conforme itens a-d	30 dias após submissão do relatório

Diante desse arcabouço regulatório, a aprovação excepcional do Elevidys® foi viabilizado mediante o cumprimento dos critérios estabelecidos, considerando as incertezas ainda existentes quanto à eficácia clínica plena do produto e a necessidade de monitorar eventos adversos. A concessão do registro exige que se faça monitoramento



contínuo e estudos adicionais que sustentem a reavaliação periódica do perfil benefício-risco, garantindo o acompanhamento de longo prazo dos pacientes expostos à terapia.

7.2 Certificação de BPF

a. Fabricantes do produto:

✓ Catalent Maryland, inc.

Código único Anvisa: h000019

Endereço: 7555 Rarmans Road, Harmans, Maryland (md) 21077 – EUA

Código de assunto: 11821 - Produto de Terapia Avançada - Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Componente Ativo de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

✓ Catalent Maryland Inc.

Código Único Anvisa: H000018

Endereço: 801 West Baltimore Street, Baltimore, Maryland 21201-1190 – EUA

Código de assunto: 11822 - Produto de Terapia Avançada - Certificação de Boas Práticas de Fabricação de Produto de Terapia Gênica de indústria internacional

Certificado de Boas Práticas de Fabricação Produtos de Terapias Avançadas
RESOLUÇÃO-RE nº 3.638, de 1º de outubro de 2024 (Publicado em 03/10/2024
DOU de 03/10/2024, seção 1, página 86)

b. Empresa responsável pela embalagem secundária, rotulagem, armazenamento e liberação do produto acabado

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha

Endereço: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim- Alemanha

Código Único: a.000531

Certificado de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos - produtos estéreis
- pós liofilizados; soluções parenterais de pequeno volume com preparação asséptica (Resolução-RE nº 697, de 04/03/2022)

7.3 Informação da CTNBIO (autorização do OGM)

O produto também foi avaliado e aprovado como um derivado de organismo geneticamente modificado (OGM) pela Comissão Técnica Nacional de Biossegurança



(CTNBio) do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. No âmbito das competências do art. 14 da Lei 11.105/2005, a CTNBio considerou que as medidas de biossegurança propostas pela empresa foram satisfatórias. Em 26 de junho de 2023, foi publicado deferimento do CQB, em 1 de agosto de 2024, a ATA de reunião da 273ª REUNIÃO ORDINÁRIA DA COMISSÃO TÉCNICA NACIONAL DE BIOSSEGURANÇA da CTNBio confirmou o deferimento do processo de Liberação Comercial.

Atenção:

O medicamento Elevidys® está autorizado para **uso restrito**, exclusivamente conforme as indicações descritas em sua bula, sob condições especiais de monitoramento contínuo e obrigatoriedade de geração de dados complementares que comprovem sua eficácia clínica em longo prazo.

Informações críticas:

- Trata-se de um medicamento novo de terapia avançada (terapia gênica), aprovado em caráter excepcional para pacientes pediátricos deambulantes (4 a 7 anos) com DMD, doença rara, grave e sem alternativas terapêuticas disponíveis.
- Estudos clínicos demonstraram perfil de segurança e eficácia aceitáveis na população indicada, porém riscos desconhecidos ou eventos adversos imprevisíveis podem ocorrer, mesmo com o uso conforme as orientações do fabricante.
- O registro está condicionado ao cumprimento de medidas pós-registro, sob Termo de Compromisso, incluindo acompanhamento de dados de longo prazo, envio periódico de dados à Anvisa e implementação de estratégias de farmacovigilância ampliada.

Notificação de Eventos Adversos:

Acesse o **Sistema Vigimed** em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/sistemas/vigimed> ou entre em contato via Ouvidoria Anvisa: 0800 642 9782.

8. REFERÊNCIAS

- Schneider, N.B., Roos, E.C., Staub, A.L.P. *et al.* Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil. *Orphanet J Rare Dis* 18, 159 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02767-6>
- Birnkrant, D J et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*, Volume 17, Issue 3, 251 – 267, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29395989/>



Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Jan;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043-1761466. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36918011/>

Darras BT, Union DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [Updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>

Brasil. Ministério da Saúde. Conitec. Monitoramento do Horizonte Tecnológico. Medicamentos para tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne. 03, 2022. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf

Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules*. 2015 Oct 7;20(10):18168-84. doi: 10.3390/molecules201018168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26457695/>

Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD003725. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003725.pub4/full>

Atualização das recomendações do consenso brasileiro para distrofia muscular de Duchenne. *Arq Neuropsiquiatr* 2023. Brazilian Academy of Neurology; 81(01): 081-094 <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761466>

Shin JH, Yue Y., Srivastava A., Smith B., Lai Y., Duan D. (2012b). Um esquema simplificado de imunossupressão leva à expressão persistente de microdistrofina em cães com distrofia muscular de Duchenne. *Hum. Gene Ther*. 23, 202–209 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21967249/>

Wang Z., Kuhr C. S., Allen J. M., Blankinship M., Gregorevic P., Chamberlain J. S., Tapscott S. J., Storb R. (2007). Sustained AAV-mediated dystrophin expression in a canine model of Duchenne muscular dystrophy with a brief course of immunosuppression. *Mol. Ther*. 15, 1160–1166 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17426713/>

Nowrouzi A, Penaud-Budloo M, Kaeppl C, et al. Integration frequency and intermolecular recombination of rAAV vectors in non-human primate skeletal muscle and liver. *Mol Ther*. 2012 Jun;20(6):1177-86. doi: 10.1038/mt.2012.47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22453768/>

Chandler RJ, Sands MS, Venditti CP. Recombinant Adeno-Associated Viral Integration and Genotoxicity: Insights from Animal Models. *Hum Gene Ther*. 2017 Apr;28(4):314-322. doi: 10.1089/hum.2017.009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293963/>

Gil-Farina I, Fronza R, Kaeppl C, et al. Recombinant AAV Integration Is Not Associated With Hepatic Genotoxicity in Nonhuman Primates and Patients. *Mol Ther*. 2016 Jun;24(6):1100-1105. doi: 10.1038/mt.2016.52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26948440/>

Colella P, Ronzitti G, Mingozzi F. Emerging Issues in AAV-Mediated *In Vivo* Gene Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2017 Dec 1;8:87-104. doi: 10.1016/j.omtm.2017.11.007. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326962/>

Nault JC, Datta S, Imbeaud S, Franconi A, Zucman-Rossi J. Adeno-associated virus type 2 as an oncogenic virus in human hepatocellular carcinoma. *Mol Cell Oncol*. 2016 Jan 19;3(2):e1095271. doi: 10.1080/23723556.2015.1095271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27308626/>

Doorenweerd N, Straathof CS, Dumas EM et al. Reduced cerebral gray matter and altered white matter in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2014 Sep;76(3):403-11. doi: 10.1002/ana.24222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043804/>



- Angelini C, Marozzo R, Pegoraro V. Current and emerging therapies in Becker muscular dystrophy (BMD). *Acta Myol.* 2019 Sep 1;38(3):172-179 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31788661/>
- Naidoo M, Anthony K. Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy. *Mol Neurobiol.* 2020 Mar;57(3):1748-1767. doi: 10.1007/s12035-019-01845-w. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836945/>
- Stimpson G, Ridout D, Wolfe A et al. NorthStar Network. Quantifying Variability in Motor Function in Duchenne Muscular Dystrophy: UK Centiles for the NorthStar Ambulatory Assessment, 10m Walk Run Velocity and Rise from Floor Velocity in GC Treated Boys. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(1):153-166. doi: 10.3233/JND-230159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37980680/>
- Koeks Z, Bladen CL, Salgado D, et al. Clinical Outcomes in Duchenne Muscular Dystrophy: A Study of 5345 Patients from the TREAT-NMD DMD Global Database. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(4):293-306. doi: 10.3233/JND-170280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29125504/>
- Goemans N, Signorovitch J, Sajeev G, Yao Z, et al. Suitability of external controls for drug evaluation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2020 Sep 8;95(10):e1381-e1391. doi: 10.1212/WNL.00000000000010170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32611643/>
- Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscul Disord.* 2006 Apr;16(4):249-55. doi: 10.1016/j.nmd.2006.01.010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16545568/>
- Zambon AA, Ayyar Gupta V, Ridout D, Manzur AY, et al. Peak functional ability and age at loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2022 Aug;64(8):979-988. doi: 10.1111/dmcn.15176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35385138/>
- McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The 6-minute walk test and other clinical endpoints in duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013 Sep;48(3):357-68. doi: 10.1002/mus.23905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674289/>
- Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle Nerve.* 2018 Nov;58(5):631-638. doi: 10.1002/mus.26161 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29742798/>
- Muntoni F, Domingos J, Manzur AY, et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One.* 2019 Sep 3;14(9):e0221097. doi: 10.1371/journal.pone.0221097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479456/>
- Miller NF, Alfano LN, Iammarino MA, Connolly AM, et al. Natural History of Steroid-Treated Young Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Using the NSAA, 100m, and Timed Functional Tests. *Pediatr Neurol.* 2020 Dec;113:15-20. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979653/>
- Willcocks RJ, Barnard AM, Daniels MJ, Forbes SC, et al. Clinical importance of changes in magnetic resonance biomarkers for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024 Jan;11(1):67-78. doi: 10.1002/acn3.51933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37932907/>
- Ropars J, Gravot F, Ben Salem D, Rousseau F, Brochard S, Pons C. Muscle MRI: A biomarker of disease severity in Duchenne muscular dystrophy? A systematic review. *Neurology.* 2020 Jan 21;94(3):117-133. doi: 10.1212/WNL.00000000000008811. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31892637/>
- Brown V, Merikle E, Johnston K, et al. A qualitative study to understand the Duchenne muscular dystrophy experience from the parent/patient perspective. *J Patient Rep Outcomes.* 2023 Dec 12;7(1):129. doi: 10.1186/s41687-023-00669-6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10716079/>