

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 DO CANCELAMENTO DO
REGISTRO DO PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA**

Elevidys® (*delandistrogênio moxeparvoveque*)

Cancelamento a pedido da empresa

Setembro/2026

**PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DE CANCELAMENTO DO REGISTRO DO
PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA A PEDIDO DA EMPRESA**

Produto: Elevidys® (*delandistrogênio moxeparvoveque*)

Nº do Registro: 101000676

Processo: 25351.663589/2023-05

Validade do Registro: 12/2029

Titular: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Desenvolvedor: Sarepta Therapeutics, Inc.

Indicação registrada: Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) em pacientes pediátricos deambuladores de 4 a 7 anos

Modalidade de registro: Registro excepcional, nos termos do art. 30 da RDC nº 505/2021, sujeito a Termo de Compromisso.

Data do registro: Publicação em 2 de dezembro de 2024, por meio da Resolução-RE nº 4.486, de 29 de novembro de 2024.

Data do cancelamento: Publicação em 24 de agosto de 2026, no Diário Oficial da União, edição nº 159, Seção 1, página 77, por meio da Resolução-RE nº 3.332, de 21 de agosto de 2026, retificada em 25 de agosto de 2026.

Motivação do cancelamento: Cancelamento a pedido da empresa titular do registro, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Elaboração: GSTCO/GGBIO 16/09/2026

1. INTRODUÇÃO

Em 21 de agosto de 2026, a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., por intermédio de seu representante legal, formalizou pedido de cancelamento do registro do Elevidys® (*delandistrogênio moxeparvoveque*), produto de terapia gênica *in vivo* registrado sob regime excepcional, nos termos do art. 30 da RDC nº 505/2021.

O pedido foi fundamentado pela empresa nos seguintes argumentos centrais:

- i) O reconhecimento de que os dados de eficácia e segurança de longo prazo disponíveis, incluindo os dados mais recentes de acompanhamento, foram avaliados como insuficientes para atender aos requisitos de evidências da Anvisa no âmbito do registro excepcional, sujeito a Termo de Compromisso vigente;
- ii) A decisão estratégica da empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. de consolidar o conjunto de evidências de eficácia e segurança, integrando os novos dados de longo prazo do programa clínico atual com as informações prospectivas que serão geradas pelo novo estudo ENCORE DMD, fundamental para a geração de evidências confirmatórias;
- iii) A intenção de incluir centros de pesquisa brasileiros no supracitado estudo ENCORE DMD e de utilizar os dados resultantes para futura submissão de registro no Brasil, na Europa e em outros países.

Este relatório tem por objeto apresentar as bases que sustentaram a decisão da Anvisa pelo deferimento do cancelamento do Elevidys® a pedido da empresa; verificar sua conformidade com os requisitos regulatórios aplicáveis; avaliar o contexto técnico e científico que a fundamenta; e propor o encaminhamento regulatório cabível.

2. CONTEXTO REGULATÓRIO

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética rara, grave, progressiva e multissistêmica, causada por mutações no gene da distrofina. A deficiência ou a ausência dessa proteína compromete a estabilidade das fibras musculares e leva à degeneração progressiva da musculatura esquelética, cardíaca e respiratória. Na história natural da doença, os pacientes costumam perder a capacidade de levantar-se do chão ou subir escadas por volta dos 8 anos de idade e, entre os 10 e os 14 anos, perdem a capacidade de deambular, com evolução para desfecho fatal decorrente de insuficiência cardíaca e respiratória.

Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2012 Mar;71(3):304-13. doi: 10.1002/ana.23528.

Crisafulli, S., Sultana, J., Fontana, A. *et al.* Epidemiologia global da distrofia muscular de Duchenne: uma revisão sistemática e meta-análise atualizada. *Orphanet J Rare Dis* 15, 141 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01430-8>.

O Elevidys® foi aprovado no Brasil pela via do registro excepcional, nos termos do art. 30 da RDC nº 505/2021, aplicável a produtos de terapias avançadas para doenças raras, graves, debilitantes e sem alternativa terapêutica satisfatória. Essa modalidade permite a aprovação sem dados completos de longo prazo, desde que:

(a) o balanço benefício-risco seja considerado favorável no momento da concessão do registro; e

(b) o titular assuma compromissos formais de geração de dados pós-registro.

Esse tipo de registro não é definitivo. Trata-se de aprovação condicionada, com validade de 5 anos e monitoramento anual, nos termos da RDC nº 505/2021. Sua manutenção depende do cumprimento do Termo de Compromisso e da confirmação progressiva do perfil benefício-risco.

O Termo de Compromisso é um instrumento jurídico vinculante e condição resolutiva do ato de registro. O descumprimento de suas obrigações pode ensejar revisão e eventual cancelamento do registro, conforme a RDC nº 505/2021 e a Lei

nº 9.782/1999. O art. 34 da RDC nº 505/2021 é expresso: o descumprimento de condições, obrigações e prazos do Termo de Compromisso pode levar ao cancelamento do registro, sem prejuízo de outras sanções civis, penais e administrativas.

Nos termos do art. 32, I, da RDC nº 505/2021, o detentor do registro deve apresentar, no prazo acordado com a Anvisa, cronograma claro e completo dos estudos clínicos que subsidiarão as reavaliações da relação benefício-risco. As estratégias regulatórias de geração de evidências incluem: seguimento de longo prazo de participantes dos estudos clínicos, estudos pós-registro em uso comercial e envio anual de relatórios periódicos de segurança e efetividade. O Termo define periodicidade, datas e formato dos relatórios interinos, assegurando rastreabilidade e previsibilidade regulatória. Em linha com guias internacionais, esses programas podem se estender por cerca de 15 anos; no Brasil, o Termo deve ser atualizado a cada 5 anos, e quando houver mudanças substanciais previamente acordadas com a Anvisa.

As principais obrigações previstas no Termo de Compromisso (TC) do Elevidys® são:

Estudo observacional local (Brasil): Estudo descritivo, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados de mundo real, destinado a caracterizar a segurança e a efetividade do *delandistrogênio moxeparvoveque* em pacientes tratados no Brasil após a concessão do registro pela Anvisa.

Estudo pós-aprovação na Europa (com participação da população brasileira): Estudo multinacional, longitudinal, não intervencional com acompanhamento mínimo de 15 anos, para geração de evidências de segurança e efetividade do Elevidys®. O protocolo prevê inclusão de pacientes brasileiros e análises de subgrupos nacionais nos marcos definidos.

Estudo SRP-9001-305: Estudo observacional multinacional de seguimento de longo prazo para avaliação continuada de segurança e eficácia em participantes previamente expostos ao *delandistrogênio moxeparvoveque* em estudos clínicos.

Relatório Periódico de Monitoramento de Registro de Produtos de Terapias

Avançadas: Relatório anual estruturado, com análise crítica dos dados acumulados, voltado à reavaliação contínua do perfil benefício-risco do Elevidys®, em conformidade com as condições de monitoramento de longo prazo.

A aprovação excepcional do Elevidys® foi concedida diante de necessidade clínica relevante, porém condicionada ao cumprimento rigoroso dessas obrigações, em razão das incertezas remanescentes sobre efetividade clínica e do potencial de eventos adversos tardios. Por isso, o monitoramento contínuo, com envio anual de relatórios, inclusive interinos, é requisito essencial para sustentar as reavaliações periódicas de benefício-risco e assegurar o acompanhamento prolongado dos pacientes expostos à terapia.

Em síntese, o registro excepcional representa uma via regulatória de acesso com responsabilidade reforçada: permite avanço terapêutico em cenário de alta necessidade, mas exige geração contínua e robusta de evidências para sua manutenção.

2.1 Síntese sobre o registro do produto no Brasil

O Elevidys® é um produto de terapia gênica *in vivo* baseado em vetor viral AAVrh74, constituído por cassete gênico sob controle do promotor MHCK7, responsável por direcionar a expressão de uma microdistrofina — proteína encurtada que representa aproximadamente um terço do comprimento da distrofina de tipo selvagem. O produto é administrado em dose única, por infusão intravenosa, de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg.

Em dezembro de 2024, a Anvisa concedeu o registro excepcional do Elevidys® com base na RDC nº 505/2021, normativa específica para terapias avançadas destinadas a doenças raras, graves e sem alternativa terapêutica satisfatória. Essa modalidade permite aprovação com base em evidências iniciais, desde que:

o perfil benefício-risco seja considerado favorável no momento da concessão; e

a empresa titular assuma compromissos formais de geração de dados adicionais pós-registro, em prazos definidos.

No caso do Elevidys®, a decisão considerou sinais de benefício em desfechos clínicos secundários pré-especificados, embora o principal ensaio clínico (Estudo 301) não tenha atingido o desfecho primário (do inglês, *North Star Ambulatory Assessment* – NSAA em 52 semanas). O registro foi concedido reconhecendo incertezas remanescentes, mas com a perspectiva de que o monitoramento rigoroso e a geração progressiva de evidências permitiriam confirmar ou refutar o benefício ao longo do tempo, diante da ausência de outra terapia modificadora da doença disponível no Brasil para a população pediátrica deambuladora com DMD.

Um achado central que fundamentou a decisão regulatória foi a observação, à luz da história natural da DMD, de uma tendência de estabilização funcional nos pacientes tratados com Elevidys®. Essa tendência de estabilização, ainda que não confirmada por dados de longo prazo disponíveis à época, constituiu elemento adicional de suporte à decisão regulatória, à luz do contexto clínico de alta necessidade médica não atendida.

Assim, o registro foi aprovado com o compromisso formal da empresa de realizar monitoramento de longo prazo, estabelecido em Termo de Compromisso (TC) com cronograma explícito de entrega de dados de eficácia e segurança.

2.2 Da Decisão pelo Registro Excepcional

Diante do conjunto de evidências apresentado, a Anvisa concedeu o registro excepcional do Elevidys® com fundamento na RDC nº 505/2021, que autoriza o acesso a produtos destinados ao tratamento de doenças raras e graves, em contexto de necessidade clínica não atendida, mesmo na presença de incertezas relevantes quanto à eficácia clínica plena. Para tanto, é necessário que o perfil benefício-risco seja considerado favorável no momento da concessão do registro, considerando-se a disponibilidade imediata do produto.

Apesar de o desfecho primário do Estudo 301 não ter sido atingido, a decisão levou em conta, de forma integrada, os seguintes elementos: (i) a consistência dos resultados positivos em múltiplos desfechos secundários clinicamente relevantes;

(ii) a tendência de estabilização funcional observada nos pacientes tratados em comparação com a história natural da doença; (iii) o elevado grau de necessidade médica não atendida; e (iv) a ausência de alternativas terapêuticas com eficácia modificadora da doença disponíveis para a população pediátrica deambuladora com DMD no Brasil.

Assim, a concessão do registro excepcional foi condicionada à pactuação de Termo de Compromisso com a empresa detentora do registro, Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., por meio do qual ficaram estabelecidas obrigações específicas de monitoramento de longo prazo, farmacovigilância ativa, geração de dados confirmatórios e submissão de relatórios periódicos à Anvisa. Dessa forma, ao conceder o registro excepcional, a Agência proporcionou à empresa Roche a oportunidade de mitigar as incertezas presentes nos estudos clínicos e de comprovar a eficácia do produto mediante a apresentação de dados clínicos adicionais, dentro dos prazos e condições definidos no referido Termo.

2.3 Situação do registro em outros países (setembro/2026)

A experiência regulatória internacional com o Elevidys® evidencia abordagens distintas diante de incertezas clínicas relevantes. A *Food and Drug Administration (FDA)* concedeu aprovação acelerada para crianças de 4 e 5 anos; posteriormente, ampliou a aprovação tradicional para pacientes deambuladores com 4 anos ou mais e manteve a aprovação acelerada para pacientes não deambuladores. Após relatos de óbitos em pacientes não deambuladores, a FDA determinou a suspensão do uso do Elevidys® nessa população, como medida de precaução regulatória até a consolidação de dados adicionais de segurança.

Em contraste, a *European Medicines Agency (EMA)* indeferiu a autorização, com base na insuficiência de dados de longo prazo e em limitações metodológicas dos estudos. Já o *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*, do Japão, concedeu aprovação condicional e temporária (faixa etária: 3 a 7 anos), vinculada a monitoramento pós-registro.

Essa heterogeneidade regulatória reforça a complexidade da avaliação de terapias avançadas em doenças raras, como a DMD, nas quais a maturidade das

evidências e a interpretação do balanço benefício-risco podem levar a conclusões diferentes entre agências.

Quadro 1. Situação regulatória internacional do Elevidys®, em 2026.

AUTORIDADE REGULADORA	SITUAÇÃO REGULATÓRIA DO ELEVIDYS®
US FDA (2023)	Aprovação acelerada para pacientes de 4 a 5 anos.
US FDA (2024)	Aprovação tradicional para pacientes deambuladores com 4 anos ou mais; Aprovação acelerada para pacientes não deambuladores.
US FDA (2025)	Suspensão do uso em pacientes não deambuladores.
PMDA Japão (2025)	Aprovação condicional por 3 anos para pacientes 3 até 8 anos, vinculada ao monitoramento de dados acumulados.
EMA (2025)	Pedido de registro recusado

3. PEDIDO E ANÁLISE DE CANCELAMENTO E SUA ADMISSIBILIDADE REGULATÓRIA

3.1 Verificação da voluntariedade da decisão

Ao analisar o comunicado encaminhado pela Roche, a Anvisa verificou que a decisão de solicitar o cancelamento partiu da empresa e que o pedido apresenta os requisitos formais necessários para a realização da análise conclusiva de mérito por esta Agência.

O pedido de cancelamento é o desfecho de um processo técnico e regulatório que se desenvolveu de forma estruturada e transparente ao longo de aproximadamente 12 meses após a concessão do registro. Os marcos relevantes são:

- **Dezembro/2024:** concessão do registro excepcional com Termo de Compromisso (TC) vinculante;
- **Julho/2025:** ocorrência de óbitos por insuficiência hepática aguda (IHA) nos EUA em pacientes não deambuladores; a Roche concordou com suspensão preventiva de importações no Brasil (RE nº 2.813/2025);
- **Julho/2025:** emissão, pela EMA, de opinião negativa sobre aprovação do Elevidys®, alterando a composição dos países planejados para o recrutamento de pacientes no estudo BN44090, acordado como uma das estratégias de monitoramento do TC no Brasil;

Outubro/2025: alteração unilateral do protocolo do Estudo 305, mantendo as análises anuais de segurança, porém removendo as análises interinas anuais de eficácia e extensão do prazo de análise do Estudo para 10 anos. Roche não comunicou previamente essa alteração à Anvisa.

- **Fevereiro/2026:** entrega, pela Roche, de relatório interino do Estudo 305 contendo exclusivamente dados de segurança e sem os dados de eficácia previstos, descumprindo o item 5(a) do TC. Ao analisar o Relatório, Anvisa identificou a ausência destes dados interinos de eficácia.
- **Março e maio/2026:** emissão, pela Anvisa, de exigências formais à empresa Roche. A primeira exigência, questionou a ausência de dados de eficácia no 2º Relatório Interino do Estudo SRP-9001-305. A segunda exigência, aprofundou os questionamentos quanto à alteração da estratégia de análise de eficácia e à sua compatibilidade com as obrigações estabelecidas no Termo de Compromisso (TC). Em resposta, a Roche reconheceu que a comunicação proativa à Anvisa sobre os ajustes realizados nos compromissos relativos aos relatórios interinos foi inadvertidamente omitida. A empresa informou, ainda, que o protocolo do estudo foi atualizado, sem comunicação à Anvisa. Entre as alterações, destacam-se: (i) mudança da análise agregada para análises por subpopulações; (ii) previsão da análise final de eficácia do Estudo 305 para até o ano 2031; (iii) previsão de entrega de relatório interino de eficácia do Estudo 305 de

acompanhamento de 3 anos, elaborado pela própria Roche, por meio de SAP específico, em janeiro de 2027; (iv) ampliação do acompanhamento de 5 para 10 anos; (v) apresentação de análises exploratórias, com até 3 anos de acompanhamento, como alternativa para não envio dos dados do Estudo 305, baseadas em outros estudos que também incluíram participantes do Estudo 305.

- **Junho/2026:** apresentação, pela Roche, de análises preliminares de eficácia referentes à população de pacientes com idade entre 4 e 7 anos, elaboradas com base em dados provenientes de estudos precursores (*parent studies*), distintos do estudo Estudo 305. As análises incluíram participantes desses estudos que também integram o Estudo 305 e contemplaram um período de acompanhamento de até 4 anos.
- Anvisa avaliou que o conjunto de dados apresentou incremento de incertezas quanto à magnitude da eficácia e à segurança após 3 anos de uso do produto, não atendendo aos requisitos do registro excepcional, sujeito a Termo de Compromisso.
- **Agosto/2026:** formalização, pela Roche, de pedido de cancelamento voluntário do registro.

4. MONITORAMENTO DO TERMO DE COMPROMISSO DO ELEVIDYS®

O Termo de Compromisso (TC) vinculado ao registro do Elevidys® estabeleceu obrigações pós-registro escalonadas, cujo cumprimento é a condição de manutenção do registro excepcional. A seguir, apresentam-se as obrigações previstas no TC e o respectivo status do cumprimentos até junho de 2026:

Quadro 2. Obrigações previstas no TC do Elevidys® e o status de cumprimento até junho de 2026.

ITEM	DESCRIÇÃO	CUMPRIMENTO DO ITEM
1º	Estudo observacional local, descritivo, com coleta retrospectiva e prospectiva de dados do mundo real para descrever a segurança e efetividade do <i>delandistrogênio moxeparvoveque</i> em pacientes tratados no Brasil após registro do Elevidys®.	Protocolo da pesquisa clínica foi encaminhado à Anvisa.
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. *	A empresa solicitou adequação prévia da abrangência do estudo devido à não aprovação do Elevidys® na Europa.
3º	Relatório Clínico Final (CSR) do Estudo de Fase 3 (9001-301-EMBARK)	Cumprido
4º	Acompanhamento a longo prazo (Estudo EMBARK) vs. comparador externo: a) Análise de 2 anos (Parte 1) 2025 b) Análise de 2 anos (Parte 1 + 2) 2026 c) Análise de 3 anos (Parte 1 + 2) 2027	Item a) Cumprido Item b) Cumprido
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	Item a) Não cumprido
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	Item a) Cumprido

* No âmbito do Termo de Compromisso firmado, a execução do estudo pós-aprovação multinacional, não intervencional e longitudinal (BN44090) foi prevista com base na expectativa de aprovação do Elevidys® pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), condição que viabilizaria a condução do estudo internacional em ambiente comercial. Entretanto, diante da decisão da EMA de não aprovar o produto, a execução do estudo BN44090, nos moldes originalmente estabelecidos

no Termo de Compromisso, tornou-se necessária alterar a composição dos países planejados para recrutar pacientes no estudo BN44090.

4.1 Sobre o Descumprimento do item 5 do Termo de Compromisso pela empresa.

No dia 20/02/2026, a empresa entregou o relatório “*Interim Analysis – IA2*” do cumprimento do item 5 (a) do TC, referente ao estudo SRP-9001-305. O relatório tinha data de corte dos dados de 13 de outubro de 2025, data de extração de dados 26 de novembro de 2025 e data de execução do programa estatístico 15 de dezembro de 2025.

O documento apresentado em atendimento ao supracitado item 5 do TC refere-se a resultados interinos anuais do estudo de acompanhamento a longo prazo (Estudo 305, intitulado: “Estudo multinacional de acompanhamento a longo prazo para avaliar a segurança e a eficácia (Estudo SRP-9001-305) em indivíduos que já receberam *delandistrogênio moxeparvoveque* nos estudos clínicos”

A análise do material submetido revelou que o relatório atendia parcialmente os requisitos do TC. A submissão documenta dados de segurança em uma coorte de 196 pacientes, com acompanhamento de até 84 meses. Contudo, a Anvisa identificou a ausência de dados de eficácia funcional nos documentos disponíveis para análise, embora tais informações fossem previstas no TC.

Conforme informado pela empresa Roche, o protocolo do Estudo SRP-9001-305 (Versão 2.0), foi alterado unilateralmente em outubro de 2025, removendo a obrigação de análises interinas anuais de eficácia e análise final postergada para 2031. A Anvisa não foi previamente notificada dessa alteração.

Destaca-se que o Estudo SRP-9001-305 é o instrumento central previsto no TC para avaliação progressiva das incertezas de segurança e eficácia identificadas no momento do registro excepcional.

A remoção das análises interinas anuais de eficácia desse estudo, sem comunicação prévia à Anvisa, representa:

(a) descumprimento da obrigação de transparência pós-registro, que constitui condição do registro excepcional;

(b) esvaziamento material da principal obrigação de geração de dados que fundamentou a decisão regulatória de aprovação condicionada; e

(c) conduta incompatível com o compromisso assumido do titular de registro excepcional de produto destinado a população pediátrica vulnerável, diante das incertezas consideráveis relacionadas ao produto.

O TC foi delineado com a finalidade de assegurar que os resultados do Estudo 305, conforme estratégia apresentada pelo próprio detentor do registro, fornecessem evidências progressivas para reduzir as incertezas clínicas e regulatórias que fundamentaram a aprovação excepcional.

Considerando a incerteza das evidências de eficácia no momento da concessão do registro, o monitoramento deveria ser contínuo e rigoroso, para evitar a exposição de pacientes a uma terapia com riscos de segurança potencialmente elevados e benefício clínico ainda incerto. Nesse contexto, as análises interinas anuais eram essenciais para confirmar progressivamente a efetividade do produto; ou subsidiar a interrupção da terapia e a revisão regulatória diante de indícios de benefício ausente. A supressão dessas análises interinas desloca a verificação de benefício para o término do estudo, em 2031, o que é inadequado, sobretudo quando existe viabilidade técnica de avaliação anual para orientar decisões sobre manutenção, restrição ou cancelamento do registro.

Neste contexto, após solicitação de esclarecimentos pela Anvisa, a Roche apresentou, em resposta à exigência regulatória, proposta de alteração substancial do Termo de Compromisso. A proposta consistiu em substituir a obrigação de apresentação de resultados anuais de eficácia do Estudo 305 por análises eficácia baseadas em Plano de Análise Estatística - SAP (*Statistical Analysis Plan*) próprio da Roche, não vinculado ao protocolo formal do estudo 305.

Cabe destacar que o SAP é um documento técnico formal, elaborado antes da coleta ou da análise dos dados de uma pesquisa clínica, que define de forma detalhada e vinculante os métodos de análise, os critérios de interpretação e a

forma de reporte dos resultados. Embora a Roche tenha reconhecido, de forma transparente, limitações metodológicas relevantes nos dados apresentados — incluindo a maior taxa de abandono no grupo de Controle Externo e a possibilidade de viés de sobrevivente —, a alteração unilateral do SAP, sem comunicação e anuência prévias da Anvisa, reduz a eficácia regulatória do Termo de Compromisso, cujas obrigações devem ser cumpridas nos termos originalmente pactuados ou previamente submetidas à avaliação e aprovação da Anvisa.

Esta conduta não é considerada aceitável pela Anvisa do ponto de vista regulatório por fundamentos cumulativos:

- a) Qualquer alteração do Termo de Compromisso depende de petição formal de emenda, análise de mérito regulatório e deliberação da Anvisa. A proposta veiculada como resposta à exigência da Agência por descumprimento da empresa, não possui qualquer validade jurídica e não pode ser tacitamente aceita pela Anvisa.
- b) A proposta da forma como apresentada pela Roche diverge do protocolo original do estudo. A Anvisa entende que esta proposta compromete a auditabilidade das análises de eficácia submetidas à agência.

Adicionalmente, a proposta não apresenta nenhum dado que demonstre que o SAP da Roche oferece garantias equivalentes ao protocolo formal do Estudo 305 em termos de rigor metodológico, controle de viés, controle de multiplicidade e abrangência de desfechos, visto que a empresa enviou documento preliminar.

Segue Quadro 3, com síntese do histórico do monitoramento do item 5 do TC.

Quadro 3. Histórico de cumprimento do item 5 do Termo de Compromisso

Data	Evento	Descrição
20/02/2026	Entrega do Relatório Interino do Estudo 305	Submissão do Relatório Interino referente ao Estudo SRP-9001-305.
27/02/2026	Exigência nº 1. 0195848/26-8 Processo 25351.663589/2023-05.	Após análise, Anvisa solicitou a apresentação de relatório interino revisado, conforme previsto no TC, contendo dados completos e atualizados de eficácia e segurança do estudo SRP-9001-305, incluindo desfechos primário, secundários e exploratórios, métodos estatísticos, análises por subgrupos, avaliação da durabilidade da resposta clínica e discussão crítica dos resultados, além de justificativa técnica para a ausência dessas informações no relatório originalmente submetido.
11/03/2026	Resposta da empresa	A empresa informou alteração do protocolo do Estudo 305, com análise final de eficácia prevista para 2031. A Roche reconheceu que a comunicação proativa à Anvisa foi inadvertidamente omitida. Adicionalmente, a empresa submeteu análises preliminares de outros estudos diferentes do Estudo 305, porém com inclusão de participantes do referido estudo, com controle externo (CE), com metodologia distinta da proposta para o Estudo 305.
19/03/2026	Emissão da Exigência nº 2 (0272769/26-2)	A Anvisa solicitou esclarecimentos e justificativa sobre a alteração da estratégia de análises interinas de eficácia do Estudo 305, sua compatibilidade com a obrigação de envio anual de dados prevista no TC, a fundamentação científica para a realização da análise final apenas após 10 anos de seguimento e o envio dos dados de acompanhamento de longo prazo (> 3 anos) disponíveis.
15/05/2026	Resposta da empresa	A empresa confirmou o não cumprimento do item do TC e encaminhou dados de estudos diferentes do Estudo 305, porém com inclusão de participantes do referido estudo com controle externo (CE), com metodologia distinta da proposta para o Estudo 305.
21/05/2026	Início da análise da Anvisa	Embora sem o atendimento quanto ao envio dos dados do Estudo 305, a Anvisa analisou os dados apresentados, oriundos de outros estudos clínicos e informações complementares, com o objetivo de evitar postergação indevida da reavaliação do balanço benefício-risco, em atenção à urgência inerente à DMD.
12/06/2026	Reunião entre Anvisa e Roche	Discussão sobre o não cumprimento do TC e apresentação de estratégia para realização de estudo Fase 3 confirmatório com inserção da população brasileira.
19/06/2026	Aditamento da resposta da empresa	Complementação da resposta com dados preliminares de eficácia de 4 anos de seguimento dos pacientes dos estudos precursores 101, 102 e 103.

Data	Evento	Descrição
Julho 2026	Reuniões Roche e Anvisa	Discussões técnicas sobre o conjunto de dados apresentados.
21/08/2026	Envio pela Roche de pedido de cancelamento	Empresa apresenta peticionamento de cancelamento por meio do expediente 0860071/26-0. Anvisa analisa e procede a publicação do cancelamento do Elevidys®.

Conforme identificado pela Anvisa, o relatório *SRP-9001-305 Interim Analysis 2* enviado contém predominantemente tabelas de segurança: parâmetros hematológicos (leucócitos, eosinófilos, plaquetas, hematócrito, hemoglobina, INR) com análise por tempo desde a infusão (<2 anos, 2-<3, 3-<4, 4-<5, ≥5 anos), e tabelas de sinais vitais (PA, FC, altura, peso). Não há dados, tabelas ou análises formais de desfechos de eficácia (NSAA, TTR, 10MWR, SV95C, CK, RM). O relatório não inclui discussão crítica sobre durabilidade do efeito terapêutico do Elevidys®.

A empresa justificou a ausência de dados de eficácia no relatório 305 sob alegação de que houve alteração do Protocolo v1.0 → v2.0 (21/10/2025), que teria modificado o desenho das análises interinas de eficácia, tornando-as discricionárias (baseadas em populações específicas e marcos clínicos). A análise final de eficácia do estudo 305 foi reprogramada para até 2031.

Convém descrever que o estudo SRP-9001-305, intitulado *A Phase 3, Multinational, Long-Term Follow-Up Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects Who Have Previously Received SRP-9001 in a Clinical Study - EXPEDITION*, é um estudo clínico de Fase 3, multinacional, de acompanhamento de longo prazo (observacional), desenvolvido para avaliar a segurança e a eficácia de participantes com DMD que já receberam *delandistrogênio moxeparvoveque* (SRP-9001), em estudos clínicos anteriores. O principal objetivo é realizar um monitoramento padronizado e contínuo dos efeitos e segurança de longo prazo dessa terapia gênica. Também serão medidos os efeitos de longa duração com escalas apropriadas em linha com o status de deambulação dos pacientes. Serão avaliadas ainda a função respiratória, por meio da capacidade vital forçada (FVC%) e do pico de fluxo expiratório (PEF%), além de imagens por ressonância magnética cardíaca

e musculoesquelética para acompanhar a estrutura e a função do coração e dos músculos esqueléticos ao longo do tempo. Metodologicamente, o estudo prevê a inclusão de aproximadamente 400 participantes previamente tratados em estudos clínicos. Haverá uma visita de confirmação de elegibilidade, com duração de até 2 dias, para revisão de consentimento, características da doença e medicações em uso. Em seguida, os participantes entrarão em um período de acompanhamento de longo prazo de pelo menos 5 anos após a infusão. Nesse período, serão realizadas visitas presenciais a cada 6 meses para coleta de dados clínicos e avaliações de segurança e eficácia. Para participantes tratados em estudos anteriores específicos, o seguimento será estendido para 10 anos no total, com visitas anuais presenciais e contato telefônico intermediário. Importante destacar que nenhum participante receberá nova dose de *delandistrogeno moxeparvoveque* neste estudo, pois trata-se exclusivamente de um estudo observacional de seguimento. A participação está aberta a indivíduos que receberam o tratamento anteriormente e que, ou têm 18 anos ou mais, ou tem menos de 18 anos e contam com pais/cuidadores legais capazes de compreender e seguir o cronograma do estudo. Não há critérios de exclusão. A análise estatística será descritiva tanto para segurança quanto para eficácia. A supervisão do estudo será feita por um Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD), que acompanhará segurança, qualidade e integridade dos dados. Em síntese, trata-se de um estudo de acompanhamento prolongado para compreender melhor a segurança e os possíveis benefícios duradouros do SRP-9001 em pacientes com DMD que já participaram de estudos clínicos, contribuindo para elucidar o perfil benefício-risco da terapia.

Conforme descrito acima, a estrutura das análises interinas de eficácia do estudo 305 (via Protocolo v2.0, outubro/2025) foi alterada e não comunicada previamente a Anvisa. Na prática, a Anvisa considera que isto constitui modificação tácita de obrigação do TC sem anuência regulatória, situação incompatível com o princípio de transparência em processo regulatório, principalmente em se tratando de um registro excepcional de um produto inovador e complexo, conforme requisitos da RDC 505/2021.

A empresa apresentou justificativa para a mudança de abordagem alegando que a heterogeneidade da população do estudo 305 (múltiplos estudos precursores, idades e estágios diferentes) poderia comprometer a validade e a interpretabilidade de análises agregadas baseadas em cortes fixos, uma vez que esses subgrupos apresentam características clínicas e desfechos potencialmente distintos. A solução proposta pela empresa seria análises por subpopulação clinicamente definida. Segundo a empresa, os relatórios de eficácia periódica foram suspensos até que estejam disponíveis conjuntos de dados suficientemente maduros, alinhados por população e, modelos analíticos apropriados, de modo a suportar uma avaliação de eficácia a longo prazo, com validade científica. Importante salientar que a heterogeneidade da população do estudo já era conhecida no momento da elaboração do protocolo inicial, ou seja, não era esperado alteração desse protocolo após a geração de dados em razão dessa justificativa. Em um estudo com nível razoável de incerteza gerado pelo não atingimento do desfecho primário, os estudos complementares de acompanhamento não devem produzir ainda mais vieses e incertezas, mas sim mitigar as incertezas inicialmente identificadas. Portanto, a Anvisa considera que a postergação dos resultados analíticos de eficácia para 2031, em decorrência de protocolo não desenhado apropriadamente, eleva o grau de incerteza sobre a eficácia do produto.

Como medida mitigatória, após a identificação da alteração no protocolo, a empresa Roche propôs a condução das análises de eficácia de forma independente, conforme SAP próprio, a ser submetida à Anvisa. Esta forma de análise não está prevista no protocolo formal do estudo. A empresa confirmou que haveria relatórios anuais de eficácia, mas com base no SAP próprio da Roche, desvinculado do protocolo original do estudo 305. A Anvisa considera que a utilização de um SAP específico, distinto do SAP pré-especificado no protocolo original do estudo, para a condução de análises parciais e periódicas de dados de eficácia, compromete a integridade metodológica da avaliação, inviabilizando a interpretação robusta e comparável dos resultados ao longo do tempo. A Roche

apresentou previsões de entregas de dados interinos do Estudo 305 no início de 2027 (análise de 4 anos de monitoramento com abordagem de percentis).

Além disso, a empresa propõe formalmente alterar o texto do TC para remover a referência ao título do Estudo 305 e vinculá-lo ao SAP da Roche. Neste sentido, a empresa apresentou um SAP abreviado com definição de populações de análise, metodologia MMRM para anos 4-8 (escore centil UK), e análise de tempo até evento (Kaplan-Meier para LOA) para além de 8 anos, também comparando ao registro/meta análise.

No entanto, em virtude das exigências da Anvisa sobre a necessidade de discussão dos dados de eficácia de longo prazo, empresa apresentou dados provenientes de outros estudos clínicos diferentes do Estudo 305, porém com inclusão de participantes do referido estudo, com controles externos históricos. Isso é metodologicamente distinto do que foi pactuado referente ao Estudo 305, que foi desenhado especificamente para esta finalidade de monitoramento. Embora os dados complementares sejam informativos, a Anvisa considera que não suprem o comprometimento original.

Não obstante a discussão referente à pendência de cumprimento deste item do TC, a Anvisa analisou os dados interinos disponibilizados, oriundos de outros estudos clínicos diferentes do Estudo 305, porém com inclusão de participantes do referido estudo, e informações complementares com o propósito de evitar postergação indevida da reavaliação do balanço benefício-risco, em atenção à urgência inerente à DMD, conforme descrito. As análises principais dos relatórios serão discutidas abaixo:

- a) Relatório SRP-9001-305 Interim Analysis 2, parte Segurança;
- b) Relatório da 2ª análise interina do protocolo WN45797, 3 anos de eficácia no estudo SRP-9001-301 (Embark) contra coorte de controles externos;
- c) Relatório de monitoramento de 3 anos referentes aos dados dos estudos precursores (*parent studies*) SRP-9001-101, SRP-9001-102 e SRP-9001-103 (Coorte 1);

- d) Dados preliminares de monitoramento de 4 anos referentes aos dados dos estudos precursores (*parent studies* SRP-9001-101, SRP-9001-102 e SRP-9001-103 (Coorte 1).

4.2 Análise de dados disponíveis

SEGURANÇA

a) Relatório SRP-9001-305 Interim Analysis 2, parte Segurança

Análise consolidada dos dados parciais do Relatório interino do Estudo 305 - *Interim Analysis 2 (Safety Report) (SRP-9001-305)* referentes ao perfil de segurança. O estudo SRP-9001-305 incluiu 196 sujeitos na população com intenção de tratar (*Intention-To-Treat -ITT*), oriundos de estudos anteriores que receberam *delandistrogênio moxeparvovec*. A distribuição populacional revela um número limitado de pacientes com seguimento igual ou superior a 5 anos, sendo o estrato de longo prazo insuficiente para inferências estatísticas definitivas em horizontes de longo prazo.

A baixa densidade amostral neste estrato limita a capacidade de detecção de eventos raros tardios e exige cautela na interpretação de qualquer ausência de sinal neste subgrupo.

A análise consolidada deste relatório interino indica um perfil de segurança gerenciável e compatível com o esperado para uma terapia gênica baseada em AAV em pacientes pediátricos com DMD. Entretanto, foram identificados sinais emergentes de relevância regulatória que requerem vigilância ativa reforçada e a adoção de exigências complementares ao patrocinador. Entre esses sinais destacam-se alterações cardíacas tardias — incluindo elevação de troponina, redução da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (*Left Ventricular Ejection Fraction – LVEF*) e alterações no complexo QRS —, a recorrência de miosite imunomediada e a manutenção do padrão ALT *High→High* em pacientes com seguimento prolongado.

Foram identificados pacientes com alterações nos parâmetros de função ventricular em avaliações de acompanhamento prolongado (de 2 a 5 anos após a

infusão), em período significativamente além do intervalo de monitoramento cardíaco intensivo previsto nos protocolos originais e na bula vigente. Este achado representa um potencial novo sinal de segurança de alta relevância clínica por vários motivos:

(a) O histórico do programa clínico inclui casos de miocardite associados ao vetor, com elevação de troponina no período peri-infusional. A ocorrência de disfunção ventricular tardia sugere que a cardiotoxicidade pode ter componente de longo prazo não previsto;

(b) Pacientes com DMD já apresentam risco cardíaco inerente à doença, o que torna a distinção entre progressão natural da cardiomiopatia e toxicidade do Elevidys® metodologicamente difícil, mas clinicamente essencial;

(c) O protocolo de monitoramento cardíaco previsto na bula e no Programa de Gerenciamento de Risco - PGR está estruturado para o período peri-infusional e primeiros meses. Se o risco tardio for confirmado, as medidas de minimização de risco vigentes são inadequadas.

A empresa não apresentou narrativa clínica individual para os pacientes com estes achados, nem análise de plausibilidade causal entre a infusão do vetor e a disfunção ventricular tardia. A Anvisa não dispõe, portanto, de informação suficiente para avaliar a relevância clínica e o impacto deste sinal na relação benefício-risco, configurando uma incerteza importante. A caracterização robusta do sinal de segurança cardíaca tardia identificado requer a apresentação de denominadores absolutos para os achados de LVEF reduzida e elevação de troponina, a estratificação temporal precisa dos eventos cardíacos ao longo do seguimento, incluindo a verificação da aparente ausência de casos nos primeiros dois anos pós-infusão, e uma discussão crítica sobre a sobreposição esperada entre esses achados e a história natural da cardiomiopatia da DMD, de modo a permitir a distinção entre toxicidade atribuível ao produto e progressão inerente à doença de base.

A ocorrência de eventos adversos emergentes do tratamento (do inglês, *Treatment-Emergent Adverse Events- TEAEs*) foi observada em parcela

relevante dos participantes. Esse achado deve ser contextualizado à luz dos seguintes aspectos:

- (1) a DMD é uma doença progressiva e incapacitante, cuja história natural pode contribuir para a ocorrência de manifestações clínicas e complicações ao longo do acompanhamento;
- (2) apenas parcela reduzida dos eventos foi considerada causalmente relacionada ao produto;
- (3) predominam eventos de intensidade leve a moderada, aspecto que constitui elemento parcialmente tranquilizador na avaliação global do perfil de segurança.

Os eventos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) correspondem a quaisquer eventos clínicos observados após o início da administração do produto, independentemente da confirmação de relação causal com a terapia. Assim, sua interpretação deve considerar simultaneamente a doença de base, as condições clínicas dos participantes, o tempo de acompanhamento e a avaliação de causalidade realizada no estudo.

Contudo, observa-se aumento substancial da proporção de participantes que apresentaram ao menos um TEAE entre os grupos com menor e maior tempo de acompanhamento. Ou seja, embora a maioria dos TEAEs tenha sido leve ou moderada, a proporção de pacientes com pelo menos um TEAE aumenta substancialmente entre aqueles com maior tempo de acompanhamento. Esse padrão constitui sinal de atenção e requer interpretação cuidadosa quanto à contribuição relativa do produto, da progressão da doença, das comorbidades e de outros fatores clínicos associados ao seguimento prolongado.

Até a data de corte dos dados, foram registrados múltiplos eventos adversos no conjunto avaliado. A análise consolidada desses eventos deverá considerar sua natureza, duração, gravidade, desfecho, recorrência, relação temporal com a administração do produto e classificação de causalidade, evitando-se a interpretação isolada de dados agregados ou de análises interinas.

Eventos adversos de interesse especial

Os eventos adversos de interesse especial (do inglês, *Adverse Event of Special Interest - AESIs*) são manifestações previamente definidas como relevantes para a segurança da terapia em razão de seu potencial impacto clínico, de sua plausibilidade biológica ou de sinais identificados durante o desenvolvimento do produto.

Embora tenham ocorrido de forma pouco frequente, os AESIs formalmente classificados apresentaram, em sua maioria, elevada gravidade clínica.

Esse aspecto merece atenção particular, pois indica que, quando eventos dessa natureza ocorrem no contexto da terapia, podem demandar hospitalização, intervenções clínicas intensivas ou acompanhamento especializado. A combinação de baixa frequência e potencial elevado de gravidade justifica a adoção de estratégias robustas de gerenciamento de risco.

Entre os AESIs identificados, inclui-se a ocorrência documentada de miosite imunomediada, classificada como evento grave. Esse achado reforça a necessidade de vigilância clínica específica para manifestações inflamatórias, musculares e sistêmicas potencialmente relacionadas à resposta imune.

Achados Cardíacos Tardios — Novo Sinal de Segurança

Sinal persistente de risco cardiovascular exige monitorização longitudinal estruturada (troponina + eletrocardiograma + ecocardiograma), mesmo quando o quadro clínico parece estável. A elevação de troponina apresenta padrão de incidência crescente e não declinante com o tempo pós-infusão. A ausência de casos de elevação de troponina nos primeiros 2 anos, seguida de incidência de 44% na coorte de ≥ 5 anos, de causalidade não definitivamente estabelecida, devendo ser devidamente monitorada quanto à hipótese de toxicidade cardíaca tardia relacionada à expressão persistente do transgene ou à resposta imune de longa duração ao vetor, ou ainda, à evolução natural de cardiomiopatia da DMD ou a fatores concomitantes. Este padrão constitui um sinal de segurança emergente que demanda investigação adicional.

Avaliação Global

O perfil de segurança do Elevidys® no acompanhamento prolongado é compatível com o de uma terapia gênica que requer monitoramento ativo e sistemático. A predominância de eventos leves a moderados constitui elemento favorável; contudo, a observação de eventos de interesse especial potencialmente graves e de sinais cardíacos tardios representa incerteza residual clinicamente relevante.

EFICÁCIA

Apesar da pendência de cumprimento do TC, a Anvisa avaliou os dados disponíveis, oriundos de outros estudos clínicos diferentes do Estudo 305, porém com inclusão de participantes do referido estudo, e de informações complementares. A totalidade das evidências de eficácia de longo prazo disponibilizadas pela empresa Roche neste relatório decorre de comparações com controles externos históricos e dados observacionais não randomizados.

b) Relatório da 2ª análise interina do protocolo WN45797, 3 anos de eficácia no estudo SRP-9001-301 (Embark) contra coorte de controles externos.

Análise dos Dados de 3 Anos — Estudo WN45797 (2ª Análise Interina)

O relatório apresentado pela empresa denominado *STUDY REPORT 1154796 version 1.0* refere-se aos resultados de seguimento de longo prazo de pacientes do Estudo EMBARK (SRP-9001-301). A 2ª análise interina do protocolo WN45797 apresenta dados de eficácia de longo prazo do SRP-9001 comparados a um controle externo (CE) ponderado por *propensity score* (IPTW/ATT), estimado por regressão logística com covariáveis: idade, NSAA, TTR, 10MWR, altura, peso e IMC. O protocolo WN45797 constitui um estudo observacional retrospectivo desenhado para avaliar a durabilidade da eficácia do SRP-9001, além das 52 semanas do período randomizado controlado do EMBARK.

Quadro 4. População analisada por grupo tratado e controle externo.

Item	SRP- 9001(Elevidys®)	Controle Externo (CE)	Observações
População inicial	N = 64 pacientes tratados	N = 141 pacientes presentes nas análises principais	CE pós-ponderação pelo escore de propensão
População Ano 3	N = 52	N = 73	
Fontes da amostra	Estudo EMBARK (Parte 1)	FOR-DMD (n = 89); PRO-DMD-01 (n = 41); CINRG (n = 25)	Fontes do CE
Idade basal média	5,98 anos	6,24 anos	Média basal comparável entre os grupos

Controle Externo: Estudo FOR-DMD (Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy); Estudo PRO-DMD-01 (PROspective study in Duchenne Muscular Dystrophy); Grupo CINRG (Cooperative International Neuromuscular Research Group)

O documento fornece dados de 3 anos pós-tratamento em três desfechos funcionais principais — NSAA, TTR e 10MWR — e compara os resultados com um grupo de controle externo (CE) ponderado por escore de propensão (do inglês: *Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW*), com modelo de efeitos mistos para medidas repetidas (do inglês, *Mixed Model for Repeated Measures - MMRM*), com covariáveis de grupo, linha de base individual, interações entre grupo e visita e entre linha de base e visita. Não foi realizado ajuste de multiplicidade, todos os p-valores são nominais.

Apresentam-se os seguintes resultados para a comparação entre os pacientes tratados na Parte 1 do EMBARK (N=64; 52 com dados ao Ano 3, com perda de 12 pacientes (18,75%) entre o Ano 1 e o Ano 3 na análise do grupo tratado na Parte 1) e o controle externo (CE) ponderado por *propensity score* (EC composto por pacientes ambulatoriais com DMD provenientes de: FOR-DMD, PRO-DMD-01, CINRG DNHS (N=143)), no ano 3 (N=73):

Tabela 1. Desfecho NSAA Total Score

Parâmetro	Mudança linha de base (n)	CE (N)	Diferença (IC95%)	P-valor
Mudança Ano 1	+2,64 pts (n=64)	+0,37 pts (n=141)	+2,27 (1,43; 3,12)	<0,0001
Mudança Ano 2	+2,63 pts (n=63)	-0,25 pts (n=114)	+2,88 (1,43; 4,33)	0,0001
Mudança Ano 3	+0,77 pts (n=52)	-3,62 pts (n= 73)	+4,39 (2,13; 6,65)	0,0002

Dados obtidos da *Table 8 Weighted MMRM Analysis of Change from Baseline in NSAA Total Score Based on Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects)*.

No ano 1, observa-se um ganho funcional real em fase de resposta terapêutica ativa, seguido, no ano 2, por manutenção do ganho. No entanto, no ano 3 nota-se declínio parcial do ganho com início de declínio lento, mas ainda positivo em relação ao baseline. A diferença entre +2,64 (Ano 1) e +0,77 (Ano 3) representa um declínio de 1,87 pontos no benefício absoluto do grupo tratado ao longo de 3 anos, gerando uma incerteza se o grupo tratado cruzará o baseline (perda líquida de função) nos anos posteriores.

O CE exibe uma trajetória compatível com a história natural documentada da DMD, com declínio acelerado e acentuado no ano 3 com perda funcional compatível com a história natural da DMD na faixa de 7-10 anos.

A diferença entre grupos aumenta progressivamente ao longo dos 3 anos, apesar do declínio dos ganhos absolutos no grupo SRP-9001. Este fenômeno pode ser explicado pela aceleração do declínio no CE (de +0,37 no Ano 1 para -3,62 no Ano 3), que supera em magnitude o declínio dos ganhos no grupo tratado, considerando a história natural da DMD e estudos de controle externos em doenças progressivas.

Do ponto de vista estatístico, conforme explicitamente declarado no documento analisado ("*No adjustment was made for multiple testing and therefore*

all p-values are nominal"), todos os p-valores são nominais, sem correção para multiplicidade. Na ausência de ajuste para multiplicidade, os p-valores apresentados devem ser considerados nominais. Consequentemente, não se pode interpretar individualmente todos os resultados como evidência confirmatória de eficácia, devendo os achados ser avaliados de forma integrada e, preferencialmente, corroborados por análises confirmatórias pré-especificadas.

A redução de 48,2% no número de paciente do CE entre o Ano 1 e o Ano 3 (141 → 73 pacientes) é desproporcionalmente maior que a redução de 18,8% no grupo SRP-9001. Esta assimetria é preocupante porque reduz a certeza causal no tamanho exato do efeito e exige interpretação cautelosa a depender das análises (sensibilidade) das razões e características de descontinuação no estudo. A redução diferencial da população do controle externo, especialmente quando não acompanhada de descrição detalhada das razões de descontinuação e de análises sob diferentes mecanismos de dados faltantes, aumenta a incerteza e o risco de viés nas estimativas de efeito.

A redução amostral acentuada explica parcialmente o alargamento do IC 95% no Ano 3 (amplitude de 4,52 pts vs. 1,69 pts do Ano 1). A redução substancialmente maior no CE ao longo do tempo não está adequadamente analisada e aprofundada no documento enviado pela empresa, que reconhece a limitação, devido a maior desistência em coortes observacionais como CINRG e PRO-DMD, incluindo risco de viés de sobrevivente, que exige análises de sensibilidade.

Ao Ano 3, o grupo SRP-9001 apresenta ganho absoluto de apenas +0,77 pontos em relação ao baseline, dentro da margem de variação individual e abaixo da Diferença Mínima Clinicamente Importante (do inglês *Minimal Clinically Important Difference – MCID*) de 2,2 pontos no grupo tratado isoladamente. Isso significa que uma mudança de 2,2 pontos na escala de avaliação utilizada é considerada o menor limiar de mudança que um paciente ou um clínico perceberia como benéfica e significativa na sua condição de saúde. A diferença entre grupos (4,39 pts) pode estar sustentada pela deterioração do CE, não por manutenção robusta do ganho no grupo tratado, exigindo avaliação consubstanciada das

fragilidades metodológicas identificadas, especialmente a redução assimétrica no CE, a ausência de correção para multiplicidade e o desequilíbrio residual de covariáveis, que não invalidam os resultados, mas impõem cautela interpretativa e incertezas.

Tabela 2. Desfecho TTR (*Time to Rise from Floor*):

Parâmetro	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Tempo Ano 1	-0,26 s	+0,69 s	-0,95 s (-1,34; -0,55)	<0,0001
Tempo Ano 2	+0,65 s	+2,71 s	-2,06 s (-3,43; -0,69)	0,0033
Tempo Ano 3	+2,24 s	+8,29 s	-6,05 s (-8,69; -3,41)	<0,0001

Dados obtidos da Tabela 9. Weighted MMRM Analysis of Change from Baseline in TTR Time Based on Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects)

Observa-se que todas as diferenças são nominalmente significativas. Os p-valores devem ser interpretados como exploratórios, não confirmatórios. No ano 1 observa-se uma melhora funcional, com levantamento do paciente mais rapidamente que no baseline. No ano 2 há um levantamento mais lento, podendo indicar início de deterioração e no ano 3 observa-se uma piora de mais de 2 segundos em relação ao baseline.

A piora de +2,24 segundos ao Ano 3 no grupo tratado, embora ainda substancialmente inferior ao CE (+8,29 s), indica que o efeito do SRP-9001 não suspende a progressão da DMD, mas a retarda. Esta distinção é fundamental para a comunicação do benefício ao público e para a compreensão sobre a magnitude do tratamento até este momento.

A trajetória do CE observada neste parâmetro é biologicamente plausível e consistente com a literatura de história natural da DMD. A piora de +8,29 segundos ao Ano 3 indica que vários pacientes do CE já estão próximos ou atingiram o limiar crítico de TTR > 5 segundos, que é um preditor independente de perda iminente de deambulação (Zambon et al., 2022). Neste caso, o CE apresenta uma aceleração

não linear do declínio, a taxa de piora entre o Ano 2 e o Ano 3 é aproximadamente 2 vezes maior do que entre o Ano 1 e o Ano 2 (+2,02 s vs. +5,58 s).

A divergência crescente entre o grupo tratado e o CE é o elemento mais clinicamente persuasivo do conjunto de dados de TTR. Ela demonstra que o benefício do SRP-9001 não é estático nem se dissipa linearmente, ao contrário: a diferença entre grupos se amplifica à medida que a doença natural progride.

Tabela 3. Comparativo TTR basal e no Ano 3

Grupo	Baseline Médio do TTR (segundos)	LSM Change no Ano 3 (segundos)	TTR Estimado no Ano 3 (segundos)
SRP-9001	3,51	+2,24	5,75
Controle Externo	3,52	+8,29	11,81

Fonte. Table 6 Baseline Demographics after Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects); Table 9 Weighted MMRM Analysis of Change from Baseline in TTR Time Based on Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects)

No grupo SRP-9001, o TTR estimado (neste caso é o valor *aproximado obtido pela soma da média basal apresentada e da mudança média ajustada pelo modelo MMRM*) ao Ano 3 (~5,75 s) já supera o limiar de 5 segundos definido por Zambon et al. como preditor de perda iminente de deambulação (evidência prognóstica externa). Isso sugere que, mesmo que a perda de deambulação seja inevitável, o tratamento com SRP-9001 parece prolongar o período de deambulação por um tempo. No CE, o valor estimado (~11,81 s) indica grave comprometimento funcional com perda iminente ou já ocorrida da capacidade de levantar-se do chão autonomamente, no entanto, há de considerar a exclusão de pacientes em porcentagem significativa do CE, o que eleva a incerteza sobre a robustez e interpretação desses dados. Estes cálculos foram realizados a partir do relatório que apresenta dados de um modelo MMRM (*Mixed Models for Repeated Measures*) para o desfecho TTR (Time to Rise) no Ano 3. Importante destacar que o TTR ao Ano 3 é uma estimativa pontual baseada em LSM de modelo MMRM, não o valor individual de cada paciente, e que a variabilidade individual pode fazer com que

parcela dos pacientes tratados já esteja além desse limiar, enquanto outros ainda estão abaixo.

Para o grupo SRP-9001, o *LSM (Least Square Mean) Change* desde o baseline no Ano 3 é de 2,24 segundos (Tabela 9 do Relatório analisado). O baseline médio para este grupo é de 3,51 segundos (Tabela 6 do Relatório analisado).

Para o grupo de Controle Externo (CE), o *LSM Change* desde o baseline no Ano 3 é de 8,29 segundos (Tabela 9). O baseline médio para este grupo é de 3,52 segundos (Tabela 6).

A interpretação de que o $TTR > 5$ segundos é um preditor de perda iminente de deambulação é explicitamente mencionada no relatório (página 72, seção 10.3), que cita Zambon et al. (2022) indicando que pacientes com $TTR > 5$ segundos perdem a deambulação aproximadamente 2 anos antes. O aumento de 2,24 segundos em 3 anos, a partir de um baseline de 3,51 segundos, representaria uma progressão significativamente mais lenta da doença. Manter o TTR próximo a esse limiar, mesmo que ligeiramente acima, significaria que esses meninos estariam preservando sua capacidade de levantar-se do chão e, conseqüentemente, sua deambulação por um período mais prolongado do que seria esperado sem o tratamento. Este dado reforça a urgência do monitoramento robusto, com redução dos vieses e incertezas até o momento identificados, para avaliar se o grupo SRP-9001 conseguirá manter a deambulação por um período clinicamente relevante além do grupo CE.

O relatório inclui análise de sensibilidade por casos completos (baseline + avaliação no Ano 3), mas não descreve análise formal sob hipótese de *Missing Not At Random (MNAR)*. A redução de $N=143$ para $N=73$ no CE ao Ano 3 (queda de 49%) indica fragilidade importante nos dados de seguimento que compromete a compreensão da magnitude do efeito. Esta hipótese não foi testada formalmente ou apresentada no relatório analisado, aumentando significativamente a incerteza nos desfechos de eficácia.

Tabela 4. 10MWR (10-Meter Walk/Run):

Parâmetro	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Tempo Ano 3	+1,16 s	+3,86 s	-2,70 s (-4,51; -0,88)	0,0039
Velocidade Ano 3	-0,075 m/s	-0,432 m/s	+0,357 m/s (0,164; 0,550)	0,0003

Dados obtidos da Tabela 11. Weighted MMRM Analysis of Change from Baseline in 10MWR Time Based on Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects). Tabela 12. Weighted MMRM Analysis of Change from Baseline in 10MWR Velocity Based on Propensity Score Weighting – Interim (Year 3 for Part 1-treated Subjects)

Os dados demonstram que no ano 3 o paciente tratado leva 1,16 segundos a mais que no baseline para percorrer 10 metros, com tendência de declínio lento e gradual. O paciente no grupo CE leva 3,86 segundos a mais, deterioração acentuada, compatível com progressão acelerada da DMD. Os pacientes têm 7 a 10 anos de idade ao Ano 3, fase em que a história natural da DMD prevê aceleração do declínio funcional, com perda de deambulação ocorrendo, em média, entre os 12 e 13 anos (Stimpson et al., 2024). Uma piora de apenas +1,16 segundos nessa faixa etária, período de maior vulnerabilidade neuromotora, indicaria que o SRP-9001 pode estar retardando a progressão esperada. No entanto, o mesmo quadro de fragilidade metodológica se apresenta. A magnitude da piora no CE (+3,86 s) precisa ser contextualizada pelo mecanismo de saída amostral, de N=114 no Ano 2 para N=73 no Ano 3 (redução de ~36%).

A análise conjunta das duas métricas do 10MWR (tempo e velocidade) revela consistência interna, ambas as métricas apontam na mesma direção, com a velocidade apresentando maior discriminação. A ampliação progressiva da diferença entre grupos ao longo dos 3 anos é um achado importante deste conjunto de dados. Ela indicaria que o efeito do SRP-9001 poderia não estar se esgotando com o tempo, ao contrário, a vantagem em relação ao CE poderia aumentar a cada ano, na medida em que a progressão da DMD se acelera no grupo não tratado, enquanto seria atenuada no grupo tratado. Mais uma vez, a redução de quase 50%

do CE entre o baseline e o Ano 3 é a principal fragilidade desta análise. Assim, temos que o viés trazido pela exclusão não justificada de quase metade da população amostral do CE compromete as tendências de melhorias, em vista do aumento das incertezas das avaliações dos dados.

Considerações

O dado de maior relevância regulatória é o seguinte: ao Ano 3, o grupo SRP-9001 apresenta declínio funcional absoluto em relação ao próprio baseline em múltiplos desfechos.

O produto não demonstrou, nos dados disponíveis, capacidade de interromper ou reverter a progressão da DMD. O benefício poderia configurar a desaceleração relativa da progressão da doença em comparação com o controle externo, e não de preservação ou melhora funcional plena. Esta distinção é fundamental para a avaliação regulatória. Na avaliação dos dados preliminares do registro notava-se uma tendência de preservação das funções motoras.

A empresa apresentou esses resultados destacando exclusivamente a diferença entre grupos, sem discussão crítica sobre o declínio funcional absoluto do grupo tratado. Os pacientes do EMBARK (Parte 1) chegam ao Ano 3 com idades entre 7 e 10 anos, precisamente a fase de maior aceleração do declínio na história natural. A manutenção de ganhos funcionais nessa janela temporal tem alta relevância clínica. No entanto, as fragilidades metodológicas identificadas, especialmente a redução assimétrica do CE, a ausência de análise de sensibilidade e a multiplicidade de testes, impõem cautela interpretativa, em razão da configuração de viés interpretativo e consequentemente aumento da incerteza.

A expressão "*nominalmente estatisticamente significativo*" (*nominally statistically significant*) é utilizada pela própria empresa, reconhecendo que não houve controle de multiplicidade, os p-valores apresentados não foram corrigidos para comparações múltiplas, o que reduz seu valor confirmatório.

O próprio relatório da empresa afirma que houve maior taxa de *dropout* no EC do que no grupo tratado no Embark no Ano 3 e que não é possível excluir vieses metodológicos devido à falta de razões documentadas e padronizadas para

descontinuação. A empresa não discute criticamente que, ao Ano 3, o grupo SRP-9001 apresenta declínio funcional absoluto em múltiplos desfechos. Esta lacuna compromete a interpretação dos resultados importantes do conjunto de dados.

Os dados do relatório mostram um sinal de eficácia ao longo de 3 anos, mas a força causal da evidência é apenas moderada a baixa, por potenciais confundidores não medidos e pelo tratamento de dados faltantes/completadores. Em estudos desse tipo, a forma de tratar perdas pode alterar a estimativa final.

No período e na população avaliados, não foram identificados novos sinais de segurança clinicamente significativos.

c) Relatório da Análise dos dados dos Estudos 101, 102 e 103 vs. Controle Externo Ano 3

Comparing the Efficacy of SRP-9001-treated Subjects in the Studies SRP-9001-101, -102, and -103 at Year 3 to External Control Comparators. Data de Extração: 02 de julho de 2024 | Data do Relatório: 26 de fevereiro de 2025

O relatório apresenta análise comparativa de eficácia de pacientes tratados com SRP-9001 nos Estudos 101, 102 e 103 (Coorte 1) versus um Controle Externo (CE) ponderado por *propensity score* (IPTW/ATT), com seguimento de até 3 anos. Estudos 101 e 103: aberto, não controlado; Estudo 102: fase 2, Randomizado, Duplo-cego, controlado por Placebo (RDBPC) crossover. A população analisada compreende 53 pacientes tratados (N=53) e 174 pacientes no CE (pré-ponderação), com pool de 903 sujeitos elegíveis originalmente identificado nas bases de dados históricos: *Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy* (FOR-DMD), BioMarin PRO-DMD-01 e *Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study* (CINRG DNHS).

Quadro 5. Composição da Amostra SRP-9001 (N=53)

Estudo	N	Características
Estudo 101	4	Fase 1/2a; aberto; centro único; 4–7 anos; Process A
Estudo 102	29	Fase 2; RDBPC crossover; 4–7 anos; Process A
Estudo 103 (Coorte 1)	20	Fase 1b; aberto; 4–8 anos; Process B (comercial)
Total SRP-9001	53	<i>Integrado Full Analysis Set (iFAS)</i>

Elaboração própria

A integração de pacientes de três estudos com desenhos distintos (controlado vs. aberto) e populações parcialmente sobrepostas é uma fragilidade metodológica relevante. A extrapolação de dados dos Estudos 101 e 103 (sem controle) para conclusões confirmatórias apresenta incertezas consideráveis. Cabe destacar que os produtos incluídos nas análises foram fabricados por dois processos produtivos distintos (Processo A e Processo B), cuja comparabilidade foi previamente demonstrada. Ainda assim, a utilização de produtos provenientes de diferentes processos de fabricação constitui um aspecto que deve ser considerado na avaliação e na interpretação dos resultados do estudo.

Quadro 6. Composição do Controle Externo (N=174 após critérios de inclusão)

Fonte	N Elegível	N Total	Representatividade
FOR-DMD	99 (56,9%)	194	Alta (randomizado comparativo de corticosteroides)
BioMarin PRO-DMD-01	48 (27,6%)	269	Moderada — estudo observacional prospectivo. História natural.
CINRG DNHS	27 (15,5%)	440	Baixa — alta taxa de exclusão por critérios. História natural.

Fonte	N Elegível	N Total	Representatividade
Total CE*	174	903	Heterogêneo — múltiplas épocas e protocolos

*EC inicial elegível pelos critérios: 215 (de 903 no pool), mas o EC efetivo nas análises muda após sobreposição de escore de propensão.

Quadro 7: Conjunto de dados analisados

Ponto Temporal	SRP-9001 (n, % Retenção)	CE (n, % Retenção)
Baseline	53	174 (100%)
Ano 1	53 (100%)	172 (98,9%)
Ano 2	53 (100%)	132 (75,9%)
Ano 3	50 (94,3%)	84 (48,3%)

O grupo CE apresenta redução ou perda amostral de 51,7% ao Ano 3 (90 de 174 pacientes), versus apenas 5,7% (3 de 53 pacientes) no grupo SRP-9001. Esta assimetria estrutural expressiva é uma fragilidade metodológica e constitui risco substancial de vieses metodológicos. Além disso, no CE houve mudança importante de composição populacional no Ano 3: FOR-DMD: 69/84 (82,1%), PRO-DMD: 12/84 (14,3%) e CINRG: 3/84 (3,6%), com alteração de preponderância da fonte. Com essa magnitude de perda diferencial, a direção do viés não é identificável sem análise adicional, e a estimativa principal fica vulnerável.

Quadro 8. NSAA Total Score

Quadro 8.1 Análise MMRM (Tabela 5 do Relatório)

Ponto Temporal	SRP-9001 (LSM)	CE (LSM)	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	+2,61	-0,31	+2,92 (1,81; 4,04)	<0,0001
Ano 2	+1,03	-2,02	+3,05 (1,14; 4,96)	0,0021

Ponto Temporal	SRP-9001 (LSM)	CE (LSM)	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 3	-1,36	-4,32	+2,96 (0,16; 5,75)	0,0384

Fonte: Table 5: Change in NSAA Total Score from Baseline: PS Weighted MMRM, Integrated 3-Year FAS

Quadro 8.2 Análise de Regressão Mediana — Sensibilidade (Tabela 10 do Relatório)

Ponto Temporal	SRP-9001 (Mediana)	CE (Mediana)	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	+1,45	-1,26	+2,71 (1,98; 3,45)	<0,0001
Ano 2	-0,10	-2,60	+2,50 (1,30; 3,70)	<0,0001
Ano 3	-2,55	-5,55	+3,00 (1,41; 4,59)	0,0003

Fonte: Table 10: Change in NSAA Total Score from Baseline: PS Weighted Median Regression Integrated 3-Year FAS

A diferença de aproximadamente +2,96 a +3,00 pontos no NSAA ao Ano 3, consistente entre os dois métodos analíticos (MMRM e regressão mediana), supera o MCID publicado de 2,2 pontos (Muntoni et al., 2024). No entanto, observa-se que o IC 95% da diferença ao Ano 3 pela análise MMRM é extremamente largo — (0,16; 5,75) — com o limite inferior muito próximo de zero, igualmente no MMRM, o IC95% (0,16; 5,75) é amplo e o limite inferior próximo de zero, indicando incerteza relevante na magnitude do efeito.

Ao Ano 3, o grupo tratado apresenta declínio absoluto em relação ao baseline (LSM -1,36), sugerindo transição de um ganho inicial (Ano 1: +2,61) para um efeito predominantemente de atenuação do declínio ao longo do tempo. Observa-se que ao Ano 3, o grupo tratado apresenta LSM de -1,36 pontos — ou seja, os pacientes tratados também estão em declínio absoluto em relação ao baseline. O benefício ao Ano 3 é relativo ao CE (que declina mais), não absoluto.

O grupo SRP-9001 parte de +2,61 pontos no Ano 1, recua para +1,03 no Ano 2 e cai para -1,36 no Ano 3. Isso significa que o efeito do tratamento sobre NSAA está se dissipando ao longo do tempo, com ambos os grupos caminhando para declínio ao Ano 3, apenas em ritmos diferentes. A questão clínica essencial que o

documento não responde é se essa diferença de ~3 pontos ao Ano 3 representa apenas atraso de declínio inevitável e em qual magnitude. Importante refrisar que no CE há queda forte de disponibilidade de dados até o Ano 3 ($84/174 = 48,3\%$ com dados), enquanto tratados ficam $50/53 = 94,3\%$. Isso é um argumento metodológico relevante para a conclusão de que a questão clínica “não está respondida” de forma definitiva, porque atrito diferencial pode enviesar comparações.

Quadro 9. RFF/TTR: Velocidade e Tempo (Tabelas 6, 7, 11 e 12)

Quadro 9.1 Velocidade RFF — MMRM (Tabela 6)

Ponto Temporal	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	+0,05 rise/s	-0,02 rise/s	+0,07 (0,05; 0,10)	<0,0001
Ano 2	0,00 rise/s	-0,06 rise/s	+0,06 (0,03; 0,09)	0,0001
Ano 3	-0,04 rise/s	-0,10 rise/s	+0,06 (0,02; 0,09)	0,0010

Fonte: Table 6: Change in Rise from Floor Velocity from Baseline: PS Weighted MMRM, Integrated 3-Year FAS

Quadro 9.2 Tempo RFF — MMRM (Tabela 7)

Ponto Temporal	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	-0,45 s	+1,14 s	-1,58 s (-2,26; -0,91)	<0,0001
Ano 2	+2,47 s	+4,59 s	-2,12 s (-4,57; 0,34)	0,0898 (ns)
Ano 3	+4,63 s	+8,62 s	-3,99 s (-7,21; -0,77)	0,0158

Fonte: Table 7: Change in Rise from Floor Time from Baseline: PS Weighted MMRM, Integrated 3-Year FAS

Quadro 9.3 Regressão Mediana — Sensibilidade RFF (Tabelas 11 e 12)

Desfecho	SRP-9001 Ano 3	CE Ano 3	Diferença	p-valor
Velocidade RFF	-0,03 rise/s	-0,09 rise/s	+0,06 (0,04; 0,09)	<0,0001
Tempo RFF	+2,79 s	+4,59 s	-1,80 s (-2,43; -1,17)	<0,0001

Fonte: Table 11: Change in RFF Velocity From Baseline: PS Weighted Median Regression, Integrated 3-Year FAZ; Table 12: Change in RFF Time From Baseline: PS Weighted Median Regression, SRP-Integrated 3-Year FAS

O RFF é um desfecho funcional com relevância clínica. A diferença de -3,99 segundos no tempo de levantar do chão ao Ano 3 é clinicamente interpretável: o aumento do tempo de RFF foi ~4 segundos menor no grupo SRP-9001 vs EC (diferença de mudança -3,99 s). Em uma doença em que o tempo para levantar dobra ou triplica ao longo de anos, essa diferença poderia representar declínio na preservação funcional mais brando. Contudo, o tempo de RFF do grupo SRP-9001 ainda aumentou 4,63 segundos em relação ao baseline (declínio funcional real), sugerindo que o benefício é de desaceleração da progressão. A mediana ao Ano 3 pelo modelo de regressão (2,79 segundos vs. 4,59 segundos no EC) é mais modesta que os dados do MMRM. Novamente salientamos que o fato de o CE ter sofrido uma redução de aproximadamente 50% com a exclusão de participantes, aumenta o viés e a incerteza nos resultados.

Nota-se que na análise de tempo RFF ao Ano 2, o resultado é não significativo ($p=0,0898$), enquanto a velocidade no mesmo ponto é significativa ($p=0,0001$). Esta inconsistência entre as duas métricas do mesmo desfecho merece esclarecimento metodológico. A divergência pode ser compatível com assimetria/outliers em tempo; isso reforça o valor da análise mediana como sensibilidade/robustez, mas exigiria diagnóstico de distribuição para confirmação.

Observa-se que IC ao Ano 3 (tempo RFF) foi de (-7,21; -0,77), sendo muito largo, refletindo alta variabilidade e incerteza.

Quadro 10. 10MWR: Velocidade e Tempo (Tabelas 8, 9, 13 e 14)

Quadro 10.1 Velocidade 10MWR — MMRM (Tabela 8)

Ponto Temporal	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	+0,20 m/s	-0,06 m/s	+0,26 (0,13; 0,39)	0,0001
Ano 2	-0,03 m/s	-0,15 m/s	+0,12 (-0,05; 0,30)	0,1726 (ns)
Ano 3	-0,23 m/s	-0,55 m/s	+0,32 (0,09; 0,60)	0,0092

Fonte: Table 8: Change in 10 Meter Walk/Run Velocity from Baseline: PS Weighted MMRM Integrated 3-Year FAS

Quadro 10.2 Tempo 10MWR — MMRM (Tabela 9)

Ponto Temporal	SRP-9001	CE	Diferença (IC 95%)	p-valor
Ano 1	-0,30 s	+0,58 s	-0,89 s (-1,56; -0,22)	0,0101
Ano 2	+0,74 s	+1,98 s	-1,24 s (-2,63; 0,16)	0,0819 (ns)
Ano 3	+3,53 s	+4,79 s	-1,26 s (-3,85; 1,33)	0,3351 (ns)

Fonte: Table 9: Change in 10 Meter Walk/Run Time from Baseline: PS Weighted MMRM Integrated 3-Year FAS

Enquanto a velocidade do 10MWR ao Ano 3 é significativa ($p=0,0092$, diferença +0,32 m/s), o tempo do 10MWR ao Ano 3 é não significativo ($p=0,3351$, diferença -1,26 s). Esta discrepância é metodologicamente relevante visto que a velocidade é derivada matematicamente do tempo (velocidade = distância/tempo), exigindo explicação e investigação. Do ponto de vista regulatório, esta discrepância contribui para o enfraquecimento da robustez das conclusões sobre o 10MWR ao Ano 3.

Tanto a velocidade ($p=0,1726$) quanto o tempo ($p=0,0819$) do 10MWR não são significativos ao Ano 2. Este "gap de significância" no Ano 2, com reaparecimento ao Ano 3, sugere variabilidade amostral elevada e pode refletir o impacto do atrito assimétrico do CE, precisamente no período em que mais pacientes do CE saíram do estudo.

Análises de Subgrupos

No quadro abaixo segue análise da mediana da variação da pontuação total da NSAA em relação ao baseline para o grupo tratado com SRP-9001 e para um grupo de controle externo, estratificada por idade (4-5 anos, 6-7 anos, ≥ 8 anos) e acompanhada por 1, 2 e 3 anos.

Quadro 11. Pontuação NSAA em relação baseline e CE nos subgrupos de idades

Faixa Etária	Ano	Grupo SRP-9001	p-valor (dentro do grupo)	Controle Externo	Diferença vs. Controle Externo	p-valor (diferença)
4 a 5 anos	1	5.40(0.70)	<.0001	0.60 (0.52)	4.80 (0.83)	<.0001
	2	4.62 (0.70)	<.0001	-2.13 (0.51)	6.75 (0.82)	<.0001
	3	4.00 (0.92)	0.0002	0.00 (0.68)	4.00 (1.09)	0.0010
6 a 7 anos	1	1.50 (0.37)	0.0001	-0.82 (0.39)	2.32 (0.50)	<.0001
	2	0.05 (0.73)	0.9475	-3.67 (0.76)	3.71 (0.99)	0.0004
	3	-1.91 (0.84)	0.0253	-7.81 (0.87)	5.89 (1.11)	<.0001
≥ 8 anos	1	1.20 (1.18)	0.3657	2.00 (0.75)	-0.80 (1.39)	0.5947
	2	-2.00 (1.57)	0.2716	-3.00 (1.00)	1.00 (1.85)	0.6171
	3	-2.00 (4.38)	0.6718	-7.00 (2.80)	5.00 (5.16)	0.3873

Fonte: Table 15. Change in NSAA Total Score From Baseline: PS Weighted Median Regression by Age, Integrated 3-Year FAZ

No subgrupo 4–5 anos, observa-se indícios de melhora/benefício maior (medianas), porém a robustez estatística deve ser interpretada com cautela por (n) reduzido e p-valores nominais. A diferença em relação ao controle externo, que mostra um declínio no Ano 2, é mais pronunciada, mostrando uma tendência de atenuação do declínio ou desaceleração relativa da progressão em relação ao EC. A significância estatística é válida para as comparações, tanto dentro do grupo SRP-9001 (p-valores <.0001 a 0.0002) quanto na diferença em relação ao controle externo (p-valores <.0001 a 0.0010). A magnitude das medianas de melhora (4.00 a 5.40 pontos) é clinicamente relevante, especialmente considerando a natureza

progressiva da DMD. Porém, analisa-se que o subgrupo 4–5 anos apresenta apenas $n=19$ para SRP-9001 e $n=13$ para CE ao Ano 3. Com denominadores tão reduzidos, a estabilidade do CE (0,00 pts) pode refletir alta variabilidade amostral, especialmente considerando que dos 53 EC originais nesta faixa etária (baseado nos dados gerais), apenas 13 chegaram ao Ano 3, com isso o nível de incerteza nos dados apresentados é alto.

Na faixa etária 6 a 7 anos a melhora inicial no Ano 1 (1.50 pontos) é menos expressiva do que na coorte mais jovem, e a pontuação mediana do grupo tratado se estabiliza ou declina ligeiramente nos anos subsequentes. A melhora dentro do grupo SRP-9001 é estatisticamente significativa no Ano 1 ($p=0.0001$), mas não nos anos subsequentes ($p=0.9475$ no Ano 2, $p=0.0253$ no Ano 3, indicando um declínio significativo).

Na faixa etária ≥ 8 anos os dados para esta coorte são limitados, o que compromete a robustez das conclusões estatísticas e não foram considerados nesta análise.

Os dados apresentados na Tabela 16 (*RFF velocity*) e Tabela 17 (*RFF time*), do relatório analisado, comparam a mudança mediana do baseline ao Ano 3 para pacientes tratados com SRP-9001 versus um grupo controle externo (CE), estratificados por faixa etária (4-5 anos, 6-7 anos e ≥ 8 anos).

RFF Velocity (Tabela 16)

Faixa Etária 4-5 anos:

SRP-9001: declínio de -0.01 rises/sec (ano 3).

EC: estável com 0.00 rises/sec.

Diferença (SRP-9001 vs EC): -0.01 rises/sec ($p=0.5604$), não estatisticamente significativa.

A ausência de significância estatística na diferença de -0.01 rises/sec no Ano 3 ($p=0.5604$) sugere que, embora o grupo tratado tenha um declínio mínimo, a diferença em relação ao controle externo estável não é robusta o suficiente para ser considerada estatisticamente significativa.

Faixa Etária 6-7 anos:

SRP-9001: declínio de -0.05 rises/sec (ano 3).

EC: declínio de -0.16 rises/sec.

Diferença (SRP-9001 vs EC): 0.10 rises/sec ($p < 0.0001$), estatisticamente significativo.

RFF Time (Tabela 17 Change in RFF Time From Baseline: PS Weighted Median Regression by Age, Integrated 3-Year FAS)

Faixa Etária 4-5 anos:

Ano 1: SRP-9001: -0.70 seg (melhora);

EC: 0.34 seg (piora).

Diferença: -1.04 seg ($p = 0.0003$), estatisticamente significativo.

Ano 2: SRP-9001: -0.90 seg (melhora);

EC: 0.68 seg (piora).

Diferença: -1.58 seg ($p < 0.0001$), estatisticamente significativo.

Ano 3: SRP-9001: 0.15 seg (piora);

EC: -0.01 seg (melhora).

Diferença: 0.16 seg ($p = 0.6247$), não estatisticamente significativo.

Considerando os dados apresentados, é observado indicativo de melhora no RFF time para o grupo SRP-9001 nos Anos 1 e 2 em comparação com o EC, indicando possível benefício inicial na capacidade de levantar-se do chão. No entanto, no Ano 3, a diferença se torna não significativa ($p = 0.6247$), com o grupo SRP-9001 apresentando uma piora de 0.15 segundos e o EC uma melhora de -0.01 segundos. Essa inversão ou atenuação do benefício no Ano 3 para essa faixa etária merece atenção. Pode indicar que, mesmo com a terapia, a progressão da doença começa a se manifestar, ou que o efeito da terapia atinge um platô. É crucial considerar a relevância clínica de uma diferença de 0.16 segundos, que pode ser pequena para ser percebida clinicamente, mas a tendência de piora no grupo tratado no Ano 3, enquanto o EC se mantém estável ou melhora ligeiramente, é um ponto de preocupação. A transição de melhora inicial para piora no Ano 3 para o subgrupo de 4-5 anos no RFF time é uma lacuna que requer mais investigação e

levanta incertezas quanto à eficácia. Nota-se que a "melhora" de -0,01 segundo no CE histórico de DMD ao Ano 3 é biologicamente implausível. Crianças com DMD, especialmente aquelas que eram ambulatoriais na faixa de 4-5 anos à entrada no estudo e que ao Ano 3 têm 7-8 anos, encontram-se em uma fase de aceleração do declínio pela história natural da doença. Nenhum dado de história natural documentado mostra melhora no *RFF time* em crianças com DMD nessa faixa etária sem intervenção, com base em corticosteroides, ainda que possível de forma marginal nos anos iniciais. A explicação mais provável é que, ao Ano 3, o EC nessa faixa etária está tão depleto que um ou dois pacientes com performance excepcionalmente boa dominam a estimativa mediana, gerando um artefato estatístico. O documento reconhece que "*o nível de incerteza nos dados apresentados é alto*", desta forma alerta-se para instabilidade estatística e a implausibilidade biológica de certas estimativas pontuais.

Faixa Etária 6-7 anos:

Ano 1: SRP-9001: -0.39 seg (melhora);

EC: 0.64 seg (piora).

Diferença: -1.03 seg ($p < 0.0001$), estatisticamente significativo.

Ano 2: SRP-9001: 1.64 seg (piora);

EC: 6.03 seg (piora).

Diferença: -4.38 seg ($p < 0.0001$), estatisticamente significativo.

Ano 3: SRP-9001: 3.26 seg (piora);

EC: 6.05 seg (piora).

Diferença: -2.79 seg ($p = 0.0016$), estatisticamente significativo.

Por fim, importante destacar que o documento declara explicitamente: "*No multiplicity adjustments were conducted. As a result, all p-values reported are nominal.*" Isso resulta em múltiplas comparações sem correção formal, aumentando substancialmente a probabilidade de erro tipo I. Os p-valores nominais apresentados não podem ser interpretados com o mesmo rigor de testes confirmatórios pré-especificados em ensaio clínico randomizado.

Além disso, não foram observados dados ou discussão sobre o uso de corticosteroides no CE ao longo dos 3 anos (apenas baseline). Também não foram mencionados dados sobre o tempo até perda de deambulação. A ausência dessas informações, conjuntamente com a exclusão de número considerado de participantes do CE, sem a devida justificativa, apresenta um fator de viés importante, bem como aumenta a incerteza quanto à comprovação da eficácia do produto.

d) Dados preliminares de monitoramento de 4 anos referentes aos dados dos estudos precursoros SRP-9001-101, SRP-9001-102 e SRP-9001-103 (Coorte 1).

Trata-se de sumário narrativo de dados de eficácia de longo prazo de SRP9001 (Elevidys®) em pacientes com DMD. Dados preliminares "*Elevidys Results of long-term follow up for patients 4-7 years-old treated in Study 101, Study 102, Study 103 (ENDEAVOR) Cohort 1*" foram submetidos como aditamento ao cumprimento de exigência regulatória. O objetivo é fornecer dados de eficácia complementares de 4 anos de seguimento para pacientes pediátricos deambuladores com DMD, tratados entre 4 e 7 anos, provenientes dos estudos precursoros 101, 102 e 103 (Coorte 1). O relatório não apresenta, nesta oportunidade, os resultados de quatro anos do estudo SRP-9001-301. O estudo 301 é mencionado nas análises de até três anos e nas análises futuras planejadas para o quarto ano e os anos subsequentes.

O relatório apresenta dados de eficácia de 4 anos de acompanhamento de pacientes tratados com SRP-9001 nos estudos 101, 102 e 103 (Coorte 1). Para a análise de eficácia de longo prazo foram utilizadas duas abordagens:

Até 3 anos pós-tratamento: Comparação com Controle Externo (CE) de participantes deambuladores com DMD, utilizando *Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)* para criar uma população com distribuições de covariáveis semelhantes (*propensity scores* por regressão logística).

Após 3 anos pós-tratamento (incluindo o ano 4):

Após três anos de seguimento, a avaliação deixou de utilizar a coorte de controle externo ponderada por IPTW e passou a utilizar centis funcionais derivados de uma coorte britânica de pacientes com DMD tratados com glicocorticoides, descrita por Stimpson et al. (2024). A análise considerou a mudança em relação ao baseline nos centis correspondentes à NSAA, à velocidade de elevação do solo e à velocidade no teste de caminhada/corrida de 10 metros, utilizando modelo MMRM.

Para os primeiros 3 anos, a eficácia foi comparada com uma coorte externa (EC) de pacientes deambuladores com DMD. A partir do 4º ano, devido à ausência de controles externos de longo prazo, a metodologia mudou para a comparação com modelo de curvas construídas a partir de dados longitudinais de história natural, coletados na rede *North Star* do Reino Unido para DMD (Stimpson, 2024). De forma geral as curvas são elaboradas em dois eixos (x,y), com idade e desempenho funcional, distribuídas em desempenho por idade (percentuais). Os centis funcionais foram derivados de dados longitudinais de uma coorte britânica de meninos com DMD tratados com glicocorticoides, com idade entre 5 e 16 anos. Eles permitem posicionar o desempenho de cada paciente em relação à distribuição de desempenho observada em pacientes com DMD de idade semelhante, sem representar, contudo, um controle contemporâneo individualmente pareado ou randomizado. Esta abordagem visa lidar com a heterogeneidade clínica e a variação ao longo do tempo, linearizando os dados e fornecendo um contexto padronizado para as trajetórias individuais. Clinicamente, manter-se acima do percentil esperado pode sugerir evolução mais favorável e cruzar percentis para baixo sugere piora funcional mais rápida. Os centis do Reino Unido (Stimpson, 2024) são uma ferramenta para contextualizar a progressão da doença em relação à história natural, mas não substituem um controle contemporâneo, adequadamente comparável e randomizado para a demonstração confirmatória de eficácia. A interpretação deve considerar limitações relacionadas ao caráter histórico da coorte, ao tratamento com glicocorticoides, à representatividade da população de referência e às diferenças potenciais entre as populações avaliadas.

A transição de uma comparação com controle externo ponderado por *propensity score* para uma análise baseada em centis do Reino Unido no 4º ano, embora justificada pela indisponibilidade de controles externos de longo prazo, limita a comparabilidade direta dos resultados ao longo do tempo. Embora o relatório conclua que os resultados são consistentes e que haveria aumento da separação em relação à evolução esperada da DMD, essa conclusão deve ser interpretada com cautela, pois as análises até três anos e no quarto ano utilizaram referenciais distintos. Assim, não é possível considerar que a “separação” observada ao longo de todo o período decorra de uma comparação direta e homogênea com o mesmo grupo não tratado. Os dados preliminares foram apresentados, mas a mudança metodológica no 4º ano e as limitações dos controles históricos e centis introduzem incertezas significativas. Os dados de 4 anos do EMBARK comparados com CE seria fundamental.

A tendência de queda nos índices NSAA e TTR observada nos dados de 3 anos não foi totalmente esclarecida em relação aos possíveis vieses e limitações observadas no grupo controle. O documento apresentado não descreve uma investigação detalhada das causas dessa queda. Além disso observa-se dados longitudinais em contexto de bases de comparação distintas em relação aos resultados de 4 anos. A empresa precisa fornecer uma análise mais aprofundada sobre como essas questões afetam a interpretação da trajetória de eficácia. É crucial entender a magnitude e a relevância clínica dessa queda no Ano 3 e como os resultados de 4 anos se encaixam nessa trajetória. A magnitude da separação observada pode ter sido influenciada por diferenças na retenção dos participantes, pela perda de seguimento e por possível viés nas coortes comparadoras. Dessa forma, é necessário esclarecer em que medida a diferença decorre de benefício sustentado no grupo tratado, de alterações na composição dos grupos ao longo do tempo ou de ambos os fatores.

O documento apresenta dados complementares de seguimento de quatro anos, com utilização de metodologia previamente descrita para análises além de três anos. Entretanto, a interpretação da eficácia é limitada pela mudança do comparador, pela ausência de dados de quatro anos do estudo 301, pela inclusão

de pacientes com avaliação disponível no quarto ano e pelo potencial impacto de dados ausentes.

5. CONCLUSÃO GLOBAL DAS EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA DISPONÍVEIS

Mesmo durante as discussões acerca do descumprimento do Termo de Compromisso (TC), a Anvisa analisou os dados disponibilizados provenientes de outros estudos que não o Estudo 305, ainda que incluíssem participantes do referido estudo. Essa abordagem foi adotada para evitar qualquer atraso indevido na reavaliação da relação do balanço benefício-risco, processo crítico e urgente diante da natureza da DMD.

Os dados examinados, provenientes de estudos clínicos adicionais e informações complementares, foram cuidadosamente avaliados para subsidiar a tomada de decisão. Esta iniciativa reflete o compromisso contínuo da Anvisa com a saúde pública e a busca por soluções eficazes para condições especiais que demandam intervenção regulatória. A análise detalhada desses elementos visa assegurar que, mesmo diante de desafios processuais, a avaliação científica e a proteção dos pacientes permaneçam como prioridades.

Ao Ano 3 de acompanhamento, o grupo SRP-9001 apresentou declínio funcional em relação ao próprio valor basal em múltiplos desfechos (NSAA, TTR, 10MWR). Esses dados indicam que o Elevidys® não interrompe a progressão da DMD.

Embora os dados sugiram possível benefício na desaceleração da progressão da DMD em comparação com grupos controle, apresentam importantes fragilidades metodológicas e inconsistências relevantes, configurando cenário de elevada incerteza. A totalidade das evidências de longo prazo decorre de comparações com controles externos históricos e de dados observacionais não randomizados, sujeitos a vieses, que na avaliação da Anvisa, comprometem a interpretação dos resultados.

A perda amostral assimétrica nos controles externos (CE) é uma das principais fragilidades metodológicas desses dados. A redução

desproporcionalmente maior de pacientes nos CE ao longo do tempo (48,2% no Estudo WN45797 e 51,7% nos Estudos 101/102/103 ao Ano 3) levanta sérias preocupações de vieses metodológicos, com alta sensibilidade da magnitude do efeito ao mecanismo de perda de seguimento.

Além disso, a análise comparativa entre o grupo tratado com Elevidys® e o grupo CE revela potenciais fragilidades relacionadas às regras de imputação e recodificação de dados. Embora as regras de imputação para ambos os grupos compartilhem similaridades, é fundamental analisar a aplicação diferenciada no CE, dada a natureza deste tipo de grupo e os possíveis gatilhos que podem ser acionados por registros heterogêneos. Isso pode amplificar quedas no Ano 3, principalmente em cenários de *dropout* elevado no CE. Dessa forma, é fundamental a realização de análises de sensibilidade que demonstrem que o efeito observado persiste sem dependência material da recodificação para 0, particularmente no Ano 3.

Outro ponto que precisa ser discutido e aprofundado posteriormente nos dados apresentados seria o diferencial de corticosteroide durante o primeiro ano. Por exemplo, o protocolo do EMBARK (Estudo 301) previa elevação temporária da dose de corticosteroide nos primeiros meses após a infusão do produto, como parte do protocolo de imunossupressão pré e pós-infusão. Este ponto precisa ser avaliado quanto à possibilidade de viés de confundimento temporal que pode inflar artificialmente o benefício do Ano 1 e mascarar parte do declínio ao Ano 3. Nenhum dos dois relatórios comparativos apresentados discute ou ajusta para essa diferença de imunossupressão.

Embora os dados de monitoramento de 4 anos tenham sido enviados de forma preliminar sem a devida discussão aprofundada pela empresa, a mudança metodológica na análise – a transição de uma comparação com CE ponderado para uma análise baseada em centis do Reino Unido no 4º ano – compromete a comparabilidade direta dos resultados longitudinais a longo prazo e introduz uma nova camada de incerteza, mesmo que justificada pela indisponibilidade de controles de longo prazo.

A presente análise aponta para o aumento das incertezas frente à comprovação de eficácia de longo prazo do Elevidys®, particularmente em relação à sustentabilidade do benefício terapêutico após o Ano 2 de tratamento. A preocupação central é a interpretação do declínio funcional observado no grupo tratado a partir do Ano 3, e se este declínio, mesmo que mais lento que o controle, ainda configura um benefício clinicamente significativo e duradouro.

A "piora em relação ao segundo ano" no grupo tratado a partir do Ano 3 é um ponto de preocupação. É fundamental quantificar a magnitude desse declínio e compará-lo rigorosamente com a história natural da doença, não apenas com a piora do grupo controle. Um declínio, mesmo que mais lento, pode não ser clinicamente aceitável se a magnitude do efeito for pequena ou se a qualidade de vida dos pacientes continuar significativamente comprometida.

A introdução de metodologia de "curvas de centis de UK" na análise de 4 anos, sem uma explicação clara de como essa metodologia se relaciona e se compara aos desfechos funcionais absolutos dos anos anteriores, introduz incerteza. É crucial entender como essa mudança afeta a interpretação da trajetória de eficácia e se ela mascara ou minimiza o declínio funcional.

A empresa precisa demonstrar não apenas que o benefício é estatisticamente significativo (quando aplicável), mas que ele é clinicamente relevante para os pacientes e suas famílias, especialmente em termos de manutenção da função e qualidade de vida. Um retardo mínimo na progressão pode não justificar os riscos associados à terapia gênica.

Considerando as significativas fragilidades metodológicas observadas nos estudos clínicos realizados, temos um nível de incerteza alto, o que impede uma conclusão confirmatória robusta sobre a magnitude exata do efeito. No ato do registro do produto era esperado que houvesse redução das incertezas, nos anos seguintes, por meio da apresentação de dados inequívocos provenientes dos estudos clínicos. No entanto, conforme discutido, os dados apresentados, bem como os problemas de vieses encontrados, aumentaram a incerteza inicial. A

superação dessas lacunas metodológicas é um passo vital para avaliar os reais efeitos do Elevidys® na vida daqueles que vivem com DMD.

6. ANÁLISE CRÍTICA DOS DADOS DE SEGURANÇA DE LONGO PRAZO

O perfil de segurança do Elevidys® é caracterizado por eventos adversos relacionados principalmente à resposta imune ao vetor AAVrh74. Os eventos de maior relevância clínica concentram-se no período peri-infusional e nos primeiros 90 dias após a administração. O quadro abaixo sumariza os eventos de especial interesse identificados:

Quadro 12. Eventos adversos de interesse especial Elevidys®

Evento	Frequência relatada	Reversibilidade	Status pós-registro
Hepatotoxicidade (elevação de transaminases)	Comum	Geralmente reversível com corticosteroide	Em monitoramento
Insuficiência hepática aguda	Raro	Potencialmente irreversível	Em monitoramento
Trombocitopenia	Incomum	Geralmente reversível	Em monitoramento
Microangiopatia trombótica	Raro	Variável	Casos reportados
Miocardite / elevação de troponina	Incomum	Geralmente reversível	Em seguimento

Nota: “Em monitoramento” refere-se a evento com incidência reconhecida em estudos clínicos, definição de caso estabelecida e conduta padronizada. O evento integra formalmente o Plano de Gerenciamento de Risco, com medidas de minimização estruturadas. “Casos reportados” refere-se a evento identificado por meio de relatos isolados, cuja existência é reconhecida, mas para o qual ainda não há evidências suficientes para estabelecer frequência confiável ou causalidade definitiva. “Em seguimento” refere-se a evento identificado, com casos conhecidos e sob acompanhamento ativo, o que implica coleta contínua de dados de evolução clínica.

Esclarece-se que a disfunção ventricular tardia não está categorizada como evento adverso de interesse especial (*adverse event of special interest — AESI*) no relatório interino nem no Plano de Gerenciamento de Risco vigente (RMP versão 4). Por essa razão, esse enquadramento não é adotado nesta etapa. À medida que o avanço das análises permitir elucidar a plausibilidade biológica do evento e sua repercussão sobre o perfil benefício-risco, as constatações serão formalmente consolidadas para subsidiar a atualização periódica do PGR e, quando pertinente, a adequação das medidas de minimização de riscos e do plano de farmacovigilância.

Os dados da Análise Interina 2 de Segurança do SRP-9001-305, analisados no item 4.2a deste Relatório, documentam um perfil de segurança de longo prazo que é, em seu conjunto, gerenciável no Brasil. A ausência de neoplasias malignas relacionadas ao vetor e de eventos imunológicos sistêmicos incontrolláveis são aspectos fundamentais para uma terapia gênica viral de primeira geração.

Contudo, a avaliação de acompanhamento de longo prazo, indica um sinal de segurança cardíaca tardia de significativa relevância regulatória, caracterizado por alterações nos níveis de troponina e em parâmetros eletrocardiográficos e de função ventricular no acompanhamento prolongado, tratando-se de sinal sob investigação de causalidade que justifica a recomendação de monitoramento cardíaco intensificado.

Além disso, na avaliação de segurança do Elevidys®, é crucial considerar a investigação dos eventos adversos graves pós-registro, a qual revelou um sinal de segurança hepática significativo, culminando na suspensão temporária do produto no Brasil e em outros países. Os detalhes da investigação encontram-se no Anexo 1 deste Relatório.

A ocorrência de três óbitos por insuficiência hepática aguda (IHA) nos Estados Unidos, associados ao uso de terapias gênicas baseadas no vetor AAVrh74 (incluindo o Elevidys®), estabeleceu uma relação causal entre a terapia e a IHA fatal. Três pacientes (dois com DMD e um com Distrofia Muscular de Cinturas), todos não deambuladores e com idades entre 15, 16 e 51 anos, desenvolveram IHA fatal.

Embora esses perfis de pacientes não correspondam à indicação aprovada no Brasil (deambuladores de 4 a 7 anos), a gravidade dos eventos motivou a ação regulatória preventiva da Anvisa. A patologia dos casos de IHA foi consistente com um processo autoimune ou de desregulação imunológica. A hipótese de um fenômeno de "duplo golpe" foi levantada, sugerindo que fatores como esteatose pré-existente (comum em pacientes mais velhos e com uso prolongado de corticosteroides) e comorbidades cardiorrespiratórias podem ter contribuído para a suscetibilidade e o desfecho fatal. A toxicidade hepática é um risco documentado com vetores AAV devido ao seu tropismo hepático. No entanto, os casos de IHA fatal amplificam a preocupação, especialmente em populações mais vulneráveis. Análises de farmacocinética e imunogenicidade não estabeleceram uma correlação óbvia entre a carga viral, exposição sérica ou respostas imunes contra o capsídeo e a gravidade da lesão hepática, sugerindo que pode haver outros fatores complexos.

Diante desses importantes achados de segurança, a Anvisa, em colaboração com a empresa e painel de especialistas, implementou um reforço substancial nas estratégias de prevenção, detecção precoce e manejo da hepatotoxicidade e complicações infecciosas. As medidas incluem a ampliação do monitoramento hepático, com exames laboratoriais de baseline ampliados (incluindo INR/aPTT/albumina), imagem hepática basal mandatória e monitoramento laboratorial intensivo pós-infusão (semanal no primeiro mês e reforço nos três primeiros meses). Além de novos limiares para escalonamento de intervenção (GGT >3x basal e bilirrubina > ULN) e protocolos de referência rápida para hepatologistas. Também foi definido o fortalecimento dos protocolos de imunossupressão, com esquema adicional de corticosteroides intravenosos. Nesse sentido, a empresa iniciou uma pesquisa clínica com sirolimos (Estudos SRP-9001-103 Coorte 8 e ENHANCE) para investigar elementos de imunossupressão na prevenção de lesão hepática e insuficiência hepática.

Apesar das incertezas persistentes quanto à etiologia completa das lesões hepáticas, a investigação aprofundada dos casos de insuficiência hepática aguda demonstrou, inequivocamente, a gravidade e os riscos inerentes ao produto, o que

resultou em um aumento significativo das estratégias de manejo de segurança e confirmou a necessidade de reavaliação do perfil de benefício-risco do produto.

7. AVALIAÇÃO INTEGRADA DO BENEFÍCIO-RISCO

A análise global do conjunto documental submetido para o Elevidys® evidencia que os dados disponíveis não foram suficientes para reduzir, a patamar aceitável, as incertezas críticas de eficácia e segurança que fundamentaram a concessão do registro excepcional em 2024.

O regime regulatório sob o qual o produto foi aprovado pressupunha, de forma inequívoca:

- ✓ Monitoramento pós-registro contínuo e rigoroso;
- ✓ Cumprimento integral das obrigações assumidas no Termo de Compromisso;
- ✓ Produção progressiva de evidências capazes de reavaliar a relação benefício-risco, reduzindo as incertezas;
- ✓ Transparência regulatória plena, com comunicação e discussão prévia à Anvisa de qualquer alteração material no desenho dos estudos pactuados.

À luz desses pressupostos e considerando os riscos identificados, bem como o aumento das incertezas quanto à comprovação da eficácia do produto, a avaliação técnica consolidada conclui que a relação benefício/risco observada até o momento não se mostrou favorável.

Do ponto de vista de eficácia, os dados analisados sugerem:

- ✓ Indícios de desaceleração funcional motora dos pacientes tratados com Elevidys® em relação a controles externos históricos. Os dados demonstram que o produto não promove a estabilização da doença, contrariando o que inicialmente indicava o registro sanitário em 2024.
- ✓ Indícios de efeito mais pronunciado em pacientes mais jovens, especialmente na faixa etária inicial de manifestação clínica.

- ✓ A divergência crescente entre o grupo tratado com SRP-9001 e os controles externos em desfechos como NSAA, TTR e 10MWR é o principal argumento a favor dos indícios de benefício, sugerindo um retardo na progressão da doença.
- ✓ No subgrupo de 4-5 anos, o SRP-9001 sugere um benefício mais consistente na NSAA e nos marcos motores cronometrados analisados.

Esses achados, no entanto, devem ser interpretados com cautela, pois:

- ✓ As comparações de longo prazo baseiam-se predominantemente em controles externos históricos, que apresentam considerável viés metodológico;
- ✓ O grupo tratado apresentou, em diversas mensurações, declínio funcional absoluto, indicando que o produto não interrompe a história natural da DMD. O produto não demonstrou, nos dados disponíveis, capacidade de interromper ou reverter a progressão da DMD, apresentando evidências limitadas e metodologicamente frágeis de desaceleração relativa do declínio funcional em comparação com controles externos históricos.

No componente de segurança, os dados de pós-registro e as investigações de eventos adversos reforçam a existência de riscos relevantes, entre os quais se destacam:

- Hepatotoxicidade aguda e tardia;
- Sinais de toxicidade cardíaca tardia, incluindo achados compatíveis com disfunção ventricular em seguimento prolongado, que precisam ser devidamente investigados;
- Eventos imunomediados, com potencial de gravidade elevada.

Ainda que parte desses eventos possa ser atribuída à doença de base ou a fatores concomitantes, a análise integrada não permite excluir, com o grau de certeza regulatória necessário, a contribuição do produto e do seu regime imunossupressor para os desfechos observados.

7.1 Descumprimento do Termo de Compromisso e impacto regulatório

Um ponto central desta avaliação é o descumprimento material de obrigações assumidas no Termo de Compromisso, particularmente quanto ao estudo de seguimento de longo prazo SRP-9001-305 e à necessidade de reporte regular e estruturado de dados de eficácia.

A análise técnica indica que:

- Houve alteração de protocolo sem comunicação prévia tempestiva à autoridade sanitária;
- A principal obrigação de geração de dados de longo prazo foi esvaziada materialmente;
- A empresa buscou substituir a arquitetura originalmente pactuada por arranjos analíticos posteriores, com potencial de comprometer rastreabilidade, auditabilidade e aderência regulatória;
- As respostas apresentadas não restauram integralmente a confiança na observância dos compromissos assumidos no momento da aprovação excepcional.

Esse cenário acarreta implicações jurídicas e sanitárias diretas: em um registro excepcional, o cumprimento das obrigações pós-registro é condição estrutural de manutenção do próprio ato autorizativo. Quando tal condição é frustrada, perde-se o fundamento técnico-regulatório que sustentava a permanência do produto no mercado sob regime excepcional.

7.2 Síntese do balanço benefício-risco

À luz do material avaliado, a relação benefício-risco do Elevidys® não se mostra, neste momento, suficientemente favorável sob bases regulatórias robustas e sustentáveis.

A presente conclusão da Anvisa decorre da conjugação dos seguintes fatores:

- Evidência de declínio funcional absoluto em parte dos dados de eficácia no seguimento;

- Benefício não plenamente confirmado em desfechos clinicamente definitivos;
- Sinais emergentes de segurança de maior gravidade e com horizonte temporal prolongado;
- Limitações metodológicas importantes nas análises das evidências disponíveis;
- Descumprimento de compromissos regulatórios condicionantes do registro excepcional;

Em termos técnicos, o produto apresenta incertezas quanto ao potencial terapêutico e riscos materialmente relevantes. Em uma aprovação excepcional, esse tipo de incerteza deve ser mitigado com a geração de dados clínicos adicionais confirmatórios, adicionalmente, as incertezas só podem ser corretamente gerenciadas enquanto houver capacidade de cumprimento estrito das obrigações pactuadas e a geração de evidências progressivas que reduzam o grau de incerteza. Este não é o caso no cenário atualmente analisado.

7.3 Do reconhecimento técnico da posição da empresa

A Roche, em seu pedido de cancelamento, reconheceu que os dados disponíveis de eficácia e segurança disponíveis do Elevidys®, inclusive os dados mais recentes de acompanhamento a longo prazo, foram insuficientes para atender aos requisitos de evidências da Anvisa, sob o âmbito do registro condicional (registro excepcional, sujeito a Termo de Compromisso).

O cancelamento voluntário é, no contexto técnico-regulatório atual, o encaminhamento mais responsável e proporcional disponível, com:

- (a)** Preservação da integridade do sistema regulatório de registro excepcional, cujo pressuposto central é a geração progressiva de evidências confirmatórias;
- (b)** Protege a população pediátrica brasileira com DMD de ser exposta, em contexto de uso comercial, a uma terapia cujas incertezas de longo prazo não foram adequadamente reduzidas;

(c) Direciona a empresa a um caminho tecnicamente sustentável para a reintrodução do produto no mercado: a realização de um estudo clínico de Fase III adequadamente desenhado, o ENCORE DMD;

(d) Mantém aberta, com transparência e boa-fé regulatória, a perspectiva de acesso futuro, quando as evidências forem suficientes para fundamentar uma decisão regulatória segura.

A Anvisa registra expressamente que o cancelamento voluntário não implica negação definitiva da plausibilidade terapêutica do Elevidys®. Os sinais de benefício identificados nos dados disponíveis são sugestivos e constituem fundamento científico razoável para a continuidade do desenvolvimento clínico. No entanto, o que os dados não permitiram, até o presente momento, foi demonstrar esse benefício e sua magnitude após 2 anos de infusão do Elevidys® com o grau de certeza regulatória exigido pelo regime de registro excepcional.

8. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÃO

Considerando o exposto, e tendo em vista que os dados disponíveis de eficácia e segurança do Elevidys®, inclusive os dados mais recentes de acompanhamento de longo prazo, foram considerados insuficientes para dirimir as incertezas no contexto do registro excepcional sujeito a Termo de Compromisso, a Roche apresentou pedido de cancelamento do registro do Elevidys® no Brasil, com o objetivo de concentrar esforços no início do estudo global de Fase III ENCORE DMD.

Sendo assim, o pedido de cancelamento de registro do Elevidys® (*delandistrogeno moxeparvoveque*), formalmente apresentado pela Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. em 21 de agosto de 2026, é tecnicamente fundamentado e regulatoriamente admissível.

A decisão de cancelamento foi tomada voluntariamente pela empresa e reflete o reconhecimento de que as condições do regime de registro excepcional não puderam ser plenamente satisfeitas. A empresa reconheceu que as exigências

técnicas formuladas pela Anvisa eram regulatória e cientificamente justificadas e que o Termo de Compromisso constituía instrumento adequado para a gestão das incertezas remanescentes no momento da aprovação.

A Roche reconhece que a comunicação proativa à Anvisa em relação aos compromissos de relatórios interinos de eficácia do Estudo 305 foi inadvertidamente omitida, sendo considerado pela Anvisa que o descumprimento do item 5(a) do Termo de Compromisso (TC) deve ser formalmente registrado como não conformidade material, sem prejuízo da aceitação do cancelamento voluntário. Ademais, os dados apresentados de acompanhamento dos pacientes tratados com Elevidys® por período superior a dois anos apresentam indícios de desaceleração da função motora em comparação com controles externos históricos. Em conjunto, esses achados sugerem que o produto não promove a estabilização da progressão da doença.

A proposta da empresa de desenvolver um novo estudo clínico de Fase 3, adequadamente desenhado para responder às questões que os estudos anteriores não conseguiram resolver, é a via que permitirá à Anvisa conceder, futuramente, um registro fundamentado em evidências suficientes.

É necessário situar, com precisão técnica e transparência institucional, a relação entre a decisão regulatória que concedeu o registro excepcional do Elevidys® em dezembro de 2024 e a conclusão ora alcançada em 2026.

A concessão do registro excepcional em 2024 foi tecnicamente fundamentada e adequada do ponto de vista regulatório, sendo tomada com base no conjunto de dados disponíveis naquele momento. No ato da aprovação, a Anvisa considerou, de forma integrada: os sinais de benefício clínico identificados em desfechos secundários e exploratórios do Estudo 301 (EMBARK); a tendência de estabilização funcional observada em pacientes tratados, em contraste com o declínio esperado pela história natural da DMD naquela faixa etária; o elevado grau de necessidade médica não atendida em uma doença rara, progressiva e fatal; e a ausência de alternativas terapêuticas com eficácia modificadora da doença disponíveis para a população pediátrica brasileira. A falha do estudo no desfecho

primário pré-especificado foi reconhecida e expressamente considerada como fonte de incerteza relevante, razão pela qual o registro foi condicionado ao cumprimento de um Termo de Compromisso rigoroso (ficando nítida a flexibilidade da Anvisa em dar oportunidade à empresa, mesmo sem a comprovação do desfecho primário, de apresentar dados comprobatórios futuros) com obrigações escalonadas de geração de evidências confirmatórias e monitoramento contínuo. Essa é, precisamente, a arquitetura regulatória do registro excepcional: a aprovação não representa um juízo definitivo sobre a eficácia plena do produto, mas uma decisão responsável e proporcionalmente calibrada diante de alta necessidade clínica, com incertezas controladas por compromissos formais de geração de evidências.

Os dados pós-registro, analisados subsequentes à aprovação, revelaram, especialmente a partir do terceiro ano de seguimento, comportamento clínico distinto daquele observado no período inicial de tratamento. O grupo tratado com Elevidys®, que havia demonstrado ganhos funcionais no primeiro ano e manutenção relativa no segundo, passou a apresentar declínio funcional absoluto em múltiplos desfechos a partir do Ano 3 — NSAA, TTR e 10MWR —, ainda que em ritmo mais lento do que o grupo controle externo. Esse padrão evidencia que o produto não interrompe a história natural da DMD, limitando seu efeito a uma possível desaceleração parcial da progressão, cuja magnitude clínica, metodologicamente, não pôde ser confirmada nos dados apresentados à Anvisa, neste momento. Concomitantemente, sinais emergentes de segurança cardíaca tardia, combinados ao evento de insuficiência hepática aguda fatal verificado em perfis de risco específicos no cenário internacional, reforçaram a necessidade de reavaliação da relação benefício-risco do produto. Adicionalmente, o descumprimento material das obrigações do Termo de Compromisso — notadamente a alteração unilateral do protocolo do Estudo 305 sem comunicação prévia à Anvisa pela empresa Roche, comprometeu a integridade do sistema de monitoramento que sustentava a continuidade do registro.

O regime excepcional pressupõe, em sua essência, que a aprovação seja condicionada e provisória, e que a manutenção do registro dependa da

confirmação progressiva do perfil benefício-risco por meio de evidências geradas no período pós-registro. Quando essas evidências não confirmam ou quando o sistema de geração de dados é comprometido, a revisão do ato autorizativo é a manifestação do controle regulatório ativo que protege os pacientes de permanecerem expostos a uma terapia cujas incertezas não foram adequadamente reduzidas. A decisão de 2024 abriu uma janela de acesso responsável; os dados de 2025 e 2026 indicaram que essa janela precisa ser redimensionada, e a presente decisão assegura que ela permanecerá aberta quando as evidências necessárias estiverem disponíveis.

Nesse cenário, a Anvisa mantém articulação proativa com a empresa, especialmente para a definição das estratégias de acompanhamento dos pacientes já tratados no Brasil e para a interação prévia voltada à avaliação prioritária e acelerada de novos estudos clínicos no País. Eventual novo pedido de registro do Elevidys® será avaliado de acordo com a regulamentação vigente, os requisitos técnicos aplicáveis e a prioridade que o tema requer.

A Anvisa reitera seu compromisso com a busca e a disponibilização de terapias inovadoras e seguras para doenças raras e graves, como a DMD, e incentiva a pesquisa e o desenvolvimento que atendam aos mais elevados padrões de qualidade, segurança e eficácia.

ANEXO I

Relatório Público sobre investigação de eventos adversos graves pós registro e decisão pela suspensão temporária do Elevidys® no Brasil

Trata-se de relatório consolidado baseado nos documentos, nas discussões e nos encaminhamentos relacionados ao processo de investigação de eventos adversos fatais em pacientes expostos ao Elevidys® e a produto de terapia gênica baseado no mesmo vetor viral AAVrh74. Medida cautelar constituiu na suspensão temporária da importação, distribuição, comercialização e uso do Elevidys® (RESOLUÇÃO-RE Nº 2.813, DE 24 DE JULHO DE 2025).

Contexto

Em junho de 2025, a Anvisa foi formalmente notificada pela empresa Roche, representante do Elevidys® no Brasil, acerca de novos dados de segurança do produto de de terapia gênica, após a ocorrência de dois óbitos nos Estados Unidos por insuficiência hepática aguda em pacientes não deambuladores com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Estes casos motivaram a decisão da detentora do registro nos EUA, de suspender temporariamente o uso do produto nessa população naquele país.

Embora os eventos tenham ocorrido em perfil de pacientes distinto da população aprovada no Brasil (crianças deambuladoras), a Anvisa instaurou de imediato processo de investigação de risco.

A Anvisa recebeu três notificações de eventos adversos envolvendo pacientes brasileiros, todas reportadas pela Roche. De acordo com a análise de causalidade, dois eventos foram classificados como *prováveis*, com evolução clínica favorável e compatível com os efeitos descritos na bula e observados durante os estudos clínicos. Entre eles, destacou-se a elevação de enzimas musculares (creatina quinase), efeito esperado da terapia gênica com vetor AAV, potencialmente relacionado à resposta imune ao vetor ou à expressão da microdistrofina nas fibras musculares. Também foram observados sintomas

gastrointestinais, além de elevações de enzimas hepáticas e casos de hepatite. A toxicidade hepática é um risco conhecido dos vetores adenoassociados (AAV), em razão de seu tropismo pelos hepatócitos. A hepatite, nesses casos, pode ser induzida por resposta imune tanto ao vetor quanto ao transgene. O terceiro evento notificado no Brasil foi considerado improvável quanto ao *nexo causal* com o uso do Elevidys®, por ser compatível com um quadro clínico de infecção viral grave (Influenza A), agravado pela imunossupressão e com evolução para óbito. A bula brasileira do Elevidys® orienta que a administração seja adiada em casos de infecção ativa e recomenda antes a vacinação prévia como medida preventiva. Até o momento, os eventos adversos registrados no Brasil em pacientes deambuladores com DMD, público-alvo da aprovação vigente, não configuram novo sinal de segurança. A bula brasileira já inclui alertas específicos sobre o risco de lesão hepática grave, além de orientações para o manejo de pacientes com histórico de comprometimento hepático, infecções ativas ou crônicas, e uso concomitante de imunossupressores.

No entanto, no final de julho de 2025, nos Estados Unidos, um terceiro óbito foi comunicado pela FDA, envolvendo o uso de uma terapia gênica experimental baseada no mesmo vetor viral AAVrh74 do Elevidys®, mas com transgene diferente, em um paciente adulto com Distrofia Muscular de Cinturas (DMC). O caso também evoluiu para insuficiência hepática aguda com desfecho fatal.

Embora os três óbitos tenham ocorrido em perfis de pacientes distintos dos autorizados no Brasil — e não haja, até o momento, relatos de eventos semelhantes na população brasileira deambuladora entre 4 e 7 anos, a Anvisa decidiu suspender temporariamente o uso do Elevidys® no país. A medida, adotada com base no princípio da precaução, visou preservar a segurança dos pacientes brasileiros, diante de novos dados internacionais que sugerem risco potencial de hepatotoxicidade grave com desfecho fatal relacionado ao produto. O risco hepático associado a terapias gênicas com vetores AAV é bem documentado e já descrito em outros produtos registrados no Brasil, como Zolgensma®, conforme também indicado na literatura científica.

Apesar da experiência internacional com centenas de pacientes deambuladores tratados com Elevidys® sem relatos de óbito nessa população, a suspensão temporária, alinhada com a Roche, teve o objetivo de permitir uma reavaliação técnica completa, à luz dos novos achados, dos possíveis impactos clínicos e da necessidade de ajustes no plano de gerenciamento de risco e nas estratégias de monitoramento e manejo clínico, antes de eventual retomada da comercialização. Nos termos do art. 11 da RDC nº 505/2021, a Anvisa pode, a qualquer tempo, solicitar dados adicionais de segurança e eficácia e adotar medidas regulatórias cautelares, inclusive a suspensão temporária da importação, comercialização e uso de um produto até que sua relação benefício-risco volte a ser considerada favorável. Complementarmente, a RDC nº 948/2024 estabelece que, diante de novas evidências que alterem o perfil de benefício-risco de um medicamento regularizado, a agência pode aplicar medidas preventivas ou de suspensão.

A suspensão da importação, distribuição, comercialização e uso do Elevidys® no Brasil foi formalizada como medida de precaução, conforme a Resolução RE nº 2.813/2025, publicada em edição extra do Diário Oficial da União, para que sejam totalmente esclarecidas as incertezas relacionadas à segurança hepática do produto.

Em 28 de julho de 2025, a FDA divulgou, em seu portal oficial, recomendação de retomada do uso do Elevidys® para pacientes deambuladores nos Estados Unidos. A suspensão voluntária, contudo, permaneceu para os pacientes não deambuladores, população que continuava sob investigação.

No dia 1º de agosto de 2025, a empresa Roche entrou em contato com a Anvisa solicitando orientações quanto às medidas necessárias para regularizar a situação do produto no Brasil, à luz dos avanços nas investigações em curso. A empresa foi orientada a investigar e submeter dossiê completo de investigação, contendo as informações e dados técnicos necessários para a avaliação dos possíveis impactos dos achados na população brasileira, a fim de reorientar, se couber, o uso do produto no Brasil.

Informações sobre as investigações sanitárias

Segue descrição geral dos dois casos fatais de insuficiência hepática (IHA) em pacientes tratados com Elevidys®, e de um terceiro caso fatal de IHA em outro programa clínico para o desenvolvimento de terapia gênica para Distrofia Muscular de Cintura (LGMD), utilizando também um vetor viral baseado em AAVrh74:

Descrição geral dos casos fatais pós uso do vetor AAVrh74

Foram identificados três casos fatais associados à administração do vetor AAVrh74, ocorridos em contextos distintos — dois no âmbito de pesquisa clínica e um em uso comercial pós-aprovação. Os casos envolveram pacientes com doenças neuromusculares de base distintas: dois portadores de DMD e um portador de Distrofia Muscular de Cinturas (LGMD), todos em estágio avançado da doença, não deambuladores no momento da administração e tratados com doses compatíveis com os respectivos protocolos ou indicações terapêuticas. Os casos analisados eram de pacientes pediátricos mais velhos (adolescentes) e um adulto. Dessa forma, tais pacientes não seriam elegíveis para tratamento conforme a indicação definida no Brasil, que prevê pacientes deambulantes com idade entre 4 e 7 anos.

Em todos os casos, o desfecho fatal decorreu de Insuficiência Hepática Aguda (IHA) grave, com evolução progressiva e refratária ao tratamento instituído. Nos três casos, observou-se apresentação clínica bifásica, com início de citólise hepática em torno do Dia 30 após a infusão e picos de elevação de aminotransferases aproximadamente entre os Dias 50 e 60. A evolução para comprometimento da função sintética hepática, trombocitopenia, ascite, alterações da coagulação e desfecho fatal ocorreu predominantemente entre a oitava e a décima segunda semanas após a infusão.

Como possíveis fatores de risco comuns aos três casos, foram considerados a provável presença de esteatose hepática pré-existente, o estágio avançado e multissistêmico das doenças de base e, no contexto dos casos de DMD, o uso crônico prolongado de corticosteroides — condição associada à maior vulnerabilidade hepática.

Os três casos atenderam aos critérios diagnósticos estabelecidos para IHA, tendo sido confirmados por avaliação clínica, laboratorial e, quando disponível, por critérios de imagem e anatomopatológicos. Os achados foram consistentes entre si, configurando um padrão reconhecível de hepatotoxicidade grave associada ao vetor.

Os lotes utilizados nos três casos foram avaliados quanto à conformidade com as especificações estabelecidas, não tendo sido identificadas não conformidades de qualidade associadas aos produtos administrados.

Histórico Médico

O histórico médico relatado nos três pacientes reflete as complicações inerentes à doença de base, como hipogonadismo, observado em todos os casos. Importante ressaltar que nenhum distúrbio hepático pré-existente foi reportado nesses pacientes. Contudo, destaca-se a presença de doença cardiorrespiratória em todos os casos, tais como Doença pulmonar restritiva; miocardite recente; episódios de embolia pulmonar. Esse histórico cardiorrespiratório pode ter reduzido a probabilidade de sucesso no tratamento, contribuindo assim para o desfecho fatal.

Destaca-se que foi identificado em um dos casos atividade reduzida ou deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT), o que não foi detectado nos outros casos. A AAT é uma serina protease inibidora, produzida predominantemente no fígado, desempenhando papel crucial na proteção tecidual contra enzimas liberadas por células inflamatórias, especialmente a elastase de neutrófilos. Deficiências ou disfunções de AAT podem levar a atividade proteolítica descontrolada e destruição tecidual. No fígado, essa condição pode resultar em dano hepatocitário e contribuir para a progressão de doenças hepáticas. Esta condição pode comprometer a capacidade hepática de defesa contra insultos inflamatórios e tóxicos, aumentando o risco de hepatotoxicidade e contribuindo para a progressão de doenças hepáticas.

Histórico de tratamento medicamentoso

Ambos os pacientes com DMD estavam em tratamento crônico com corticosteroides orais para DMD antes da terapia gênica (pré-tratamento), com relatos de mais de 4 anos de uso. O uso prolongado de corticosteroides nesses pacientes pode ter contribuído para a esteatose hepática pré-existente. Apesar de não terem sido realizados exames de imagem de base nem biópsias hepáticas, todos apresentaram características sugestivas de possível esteatose pré-existente, identificadas no exame *post mortem* ou em ultrassonografia hepática realizada durante a hospitalização. Embora diversos tratamentos concomitantes relatados nesses três casos tenham sido associados a raros episódios de hepatotoxicidade, algumas vezes com início tardio, há poucas evidências de que essas medicações tenham contribuído para a evolução clínica observada nos pacientes. Terapia concomitante anticoagulante, reportado em um paciente para prevenção de recorrência de embolia pulmonar, pode ter contribuído para a elevação precoce do INR, mas, segundo opinião especializada, não teria contribuído para a evolução clínica grave observada.

Evolução Clínica

Segundo relatório técnico de investigação disponibilizado pela Roche, em todos os três casos, os pacientes demonstraram uma apresentação bifásica, com citólise hepática iniciando por volta do Dia 30, atingindo o pico no Dia 50 para os pacientes com DMD e no Dia 60 para o paciente com LGMD. Os valores máximos de ALT ultrapassaram 50 vezes o limite superior da normalidade (ULN) em todos os três pacientes. Elevações de GGT foram observadas em todos os três pacientes, com início ligeiramente retardado em relação à ALT/AST, indicando colestase, com pico de bilirrubina cerca de 10 dias depois e trombocitopenia progressivamente agravada, além de função sintética hepática comprometida (elevação do INR, albumina baixa).

Esse padrão de melhora sustentada nos biomarcadores hepáticos seguida por deterioração subsequente dos parâmetros de coagulação, culminando em

desfecho fatal, difere dos eventos de insuficiência hepática aguda transitórios e manejáveis relatados na população mais jovem e ambulatoria.

Testes sorológicos para marcadores de agentes infecciosos também foram realizados, não confirmando infecção ativa, a qual poderia ter contribuído para a insuficiência hepática aguda (IHA).

Um painel imunológico abrangente foi conduzido após o tratamento no DMD IHA #2, mostrando inflamação ativa, mas sem permitir conclusões claras sobre a contribuição do sistema imunológico inato versus adaptativo ou sobre o mecanismo subjacente da trombocitopenia. Infecção foi suspeitada tanto no DMD IHA #1 quanto no paciente com LGMD, porém culturas permaneceram negativas. Tratamentos com antibióticos foram iniciados em ambos os pacientes.

Em relatório apresentado, a empresa Roche descreve que um Comitê de Especialistas revisou os três casos fatais de IHA — Insuficiência Hepática Aguda (do inglês *Acute Liver Failure* - ALF), e os achados foram discutidos. Os principais pontos de discussão estão resumidos abaixo:

- A patologia dos casos de IHA foi notável por transformação ductular e degeneração em pena dos hepatócitos, sendo mais consistente com um processo autoimune ou de desregulação imunológica.
- Todos os três casos apresentaram evidência de massa hepática reduzida no óbito.
- Não houve consenso completo de que insuficiência hepática aguda represente um espectro contínuo. Foi postulada a hipótese de um fenômeno de “duplo golpe”, sendo a segunda agressão de etiologia incerta neste momento.
- Ultrassonografia hepática basal, elastografia e painéis lipídicos foram discutidos, mas não houve consenso de que a esteatose seja um fator de risco, embora se esperasse que fosse comum na população mais velha.
- Houve consenso de que células T provavelmente estão envolvidas na patologia da ALI (*Acute Liver Injury* ou Lesão Hepática Aguda LHA).

Cabe discutir que existem diversos fatores que podem tornar pacientes mais velhos e não deambulantes mais suscetíveis a lesões hepáticas ou menos resilientes a agressões. Em crianças com DMD recebendo o padrão atual de tratamento, incluindo corticosteroides orais, espera-se que mantenham a deambulação até cerca dos 13 anos. Após a perda da capacidade de deambular, os pacientes frequentemente apresentam: declínio rápido da função respiratória; ganho de peso; redução da função cardíaca; uso prolongado de corticosteroides. Esses fatores aumentam substancialmente a carga da doença. Existe, portanto, uma diferença temporal significativa e progressão clínica evidente entre a população atualmente indicada no Brasil para a terapia e os pacientes não deambulantes típicos.

Pacientes não deambulantes com DMD apresentam risco aumentado de lesão hepática, fortemente associado a condições como esteatose hepática, que pode predispor a complicações hepáticas graves. Avaliações metabólicas em pacientes com DMD sugerem risco aumentado de hepatomegalia, esteatose e fibrose. Em especial, pacientes não deambulantes apresentam maior prevalência de esteatose hepática quando comparados a pacientes deambulantes; um estudo demonstrou correlação entre a gravidade da esteatose e a perda da função deambulatoria. Uma possível explicação é que, em contraste com pacientes mais jovens e deambulantes indicados para terapia gênica, os pacientes mais velhos receberam anos adicionais de tratamento com corticosteroides, aumentando a probabilidade de esteatose.

Além disso, as diferenças fisiológicas entre pacientes mais jovens (4-7 anos) e não deambulantes evidenciam variações críticas na capacidade de tolerar e se recuperar de agressões hepáticas. Por exemplo, em pacientes mais jovens, os sistemas respiratório e cardíaco permanecem relativamente preservados, não exigindo intervenções para manutenção funcional. Em contrapartida, pacientes não deambulantes frequentemente enfrentam declínio significativo das funções respiratória e cardíaca, com reserva cardiorrespiratória reduzida. Essa diminuição da reserva funcional torna o manejo de lesão hepática aguda ou falência hepática

muito mais desafiador e reduz a probabilidade de recuperação bem-sucedida em indivíduos mais velhos e não deambulantes.

Avaliação de Causalidade

A avaliação de causalidade para os três casos de IHA é apresentada no quadro abaixo, utilizando os critérios de *Bradford Hill* (1).

A avaliação dos critérios de Bradford Hill apoia a análise dos especialistas relatores e das avaliações da empresa Roche, indicando que a ocorrência de IHA está relacionada à terapia gênica baseada em AAVrh74, incluindo o Elevidys® e um produto experimental investigado para LGMD, embora a esteatose pré-existente, a idade e um possível segundo fator (infecção ou outro fator desconhecido) possam ter contribuído para o desfecho fatal.

Quadro 1. Avaliação de causalidade, critérios de Bradford Hill ¹

Critério	Caso #1	Caso #2	Caso #3
Força da associação e consistência	Embora Lesão Hepática Aguda (LHA) seja muito comum em todos os segmentos de pacientes, a Insuficiência Hepática Aguda (IHA) não ocorreu em pacientes deambuladores. No entanto, observou-se em pacientes não deambuladores com DMD, nos quais possíveis fatores de risco incluem a esteatose.	Idem	Idem
Especificidade	O curso clínico apresenta semelhanças nos 3 casos, corroborando a noção de que a IHA representa um continuum da LHA em pacientes mais velhos, não deambuladores, tratados com terapias gênicas baseadas em AAVrh74.	Idem	Idem
Temporalidade	O tempo até o início da LHA foi consistente com a experiência prévia. O início da IHA foi semelhante nos 3 casos, o que corrobora uma associação causal	Idem	Idem

Critério	Caso #1	Caso #2	Caso #3
	com as terapias baseadas em AAVrh74.		
Relação dose-resposta	Para LHA: uma análise integrada dos dados dos ensaios clínicos do Elevidys® não demonstrou relação evidente entre os valores de pico ou de variação média em relação ao basal de bilirrubina total, INR e GGT e a carga total de capsídeo, o número total de cópias do genoma vetorial e as métricas de exposição sérica ao vetor.	Informação insuficiente para avaliação	Informação insuficiente para avaliação
Plausibilidade biológica / coerência	Os achados estão em consonância com a hepatotoxicidade conhecida das terapias gênicas. Embora o mecanismo de ação exato não seja totalmente compreendido, os achados são consistentes com reação imune adaptativa envolvendo citotoxicidade mediada por células T.	Idem	Idem
Evidência experimental	Há evidência experimental que corrobora a associação causal para LHA; contudo, não há evidência experimental disponível para IHA.	Informação insuficiente para avaliação	Informação insuficiente para avaliação

Fonte: Adaptação da Table 4 Causality assessment using Bradford Hill criteria. Scientific Report to support the Treatment with Elevidys in Ambulatory Patients after Report of Acute Liver Failure Events Version: 1.0 Date: 22 August 2025

1.Shimonovich M, Pearce A, Thomson H, et al. Assessing causality in epidemiology: revisiting Bradford Hill to incorporate developments in causal thinking. Eur J Epidemiol. 2021 Sep;36(9):873-887. doi: 10.1007/s10654-020-00703-7

Após a análise dos três casos de insuficiência hepática aguda reportados em associação ao uso do Elevidys® e de outras terapias gênicas experimentais baseadas no vetor AAVrh74 foi estabelecida uma relação causal entre a ocorrência de IHA fatal e a administração da terapia gênica com AAVrh74.

Avaliação comparativa entre populações deambuladoras e não deambuladoras

Foram utilizadas as bases de dados globais de segurança da empresa para rastreamento de casos de lesão hepática aguda até 8 de junho de 2025, bem como os dados obtidos do PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) nº 4, datado de 2 de maio de 2025.

No total analisado, 678 pacientes foram tratados com o Elevidys®. Informações sobre idade foram coletadas em 570 pacientes, dos quais 447 tinham menos de 12 anos e 124 tinham 12 anos ou mais. Na ausência de informação direta sobre o status de deambulação, pacientes com menos de 12 anos foram considerados presumivelmente deambuladores, e aqueles com 12 anos ou mais, presumivelmente não deambuladores. Nesse conjunto de dados, as taxas de relato de lesão hepática aguda, lesão hepática aguda grave e lesão hepática aguda associada à bilirrubina total superior ou igual a duas vezes o limite superior da normalidade foram semelhantes entre as populações presumivelmente deambuladora e não deambuladora. Foi identificado um caso de insuficiência hepática aguda em paciente não deambulador de 16 anos.

Nos ensaios clínicos, a exposição incluiu 238 pacientes deambuladores e 40 pacientes não deambuladores. A incidência de lesão hepática aguda foi comparável entre os dois grupos. Foi identificado um caso de insuficiência hepática aguda em paciente não deambulador de 15 anos.

Na análise integrada dos dados de ensaios clínicos e de pós-comercialização, foram identificados 685 pacientes deambuladores e 164 pacientes não deambuladores. Não foram observados casos de insuficiência hepática aguda entre os pacientes deambuladores. Entre os pacientes não deambuladores, foram identificados dois casos de insuficiência hepática aguda, correspondentes a uma taxa aproximada de 1,2% (2/164).

Farmacocinética (Biodistribuição)

O número de cópias do genoma do vetor por núcleo em tecido muscular foi medido no Estudo SRP-9001-103 em sujeitos deambuladores e não

deambuladores. Os resultados de sujeitos deambuladores com 4–7 anos (Coortes 1 e 5a) e de sujeitos não deambuladores (Coortes 3 e 5b) foram relatados no Relatório Clínico Interino 2. Os dados mostraram variabilidade em todas as coortes, mas os valores medianos e o intervalo do 25º-75º percentil foram semelhantes entre as coortes combinadas 1 e 5a versus 3 e 5b. Com base nesses resultados, a transdução do tecido muscular pelo SRP-9001 é semelhante em todos os pacientes.

Estatísticas resumidas dos parâmetros farmacocinéticos e métricas de exposição sérica foram calculadas para as Coortes 1 e 3 (SR-22-014). Os parâmetros de exposição sérica (e.g., C_{max}, AUC_{0-130h}) foram aproximadamente 3 vezes maiores em sujeitos não deambuladores (Coorte 3) do que em deambuladores (Coorte 1). No entanto, os parâmetros de exposição e farmacocinéticos normalizados pela dose (volume de distribuição central, depuração) foram semelhantes entre os grupos. A eliminação total nas excretas também foi similar entre sujeitos: Saliva: 7,29 vs 7,43 semanas; Urina: 12,22 vs 11,29 semanas; Fezes: 23,14 vs 27,14 semanas (Coortes 1 e 3, respectivamente).

O aumento aproximadamente 3 vezes maior na exposição sérica em sujeitos não deambuladores provavelmente se deve ao maior peso corporal e dose absoluta de SRP-9001. Essa diferença inicial na exposição sérica não resultou em diferenças clinicamente significativas nos eventos adversos emergentes do tratamento entre os grupos. Além disso, não houve correlação óbvia entre carga total de capsídeo e bilirrubina nos sujeitos dos Estudos 103 e 301.

Respostas imunológicas observadas

A imunidade adaptativa contra a capsídeo AAVrh74 foi monitorada nos estudos clínicos com SRP-9001. As respostas de células T a 3 conjuntos de peptídeos da cápside rAAVrh74 foram avaliadas no estudo 103, envolvendo 25 sujeitos deambuladores e 8 não deambuladores que receberam SRP-9001. Os antígenos de peptídeo AAVrh74 usados no ensaio ELISpot foram organizados em: Pool 1: peptídeos 1–35; Pool 2: peptídeos 36–70; Pool 3: peptídeos 71–104. Os resultados do ensaio foram analisados ao longo de 156 semanas. No *screening*,

respostas ELISpot positivas foram detectadas apenas no pool 3, com níveis semelhantes entre sujeitos deambuladores e não deambuladores. Com o tempo, respostas positivas foram observadas em todos os pools, com tendência a uma resposta ligeiramente maior no pool 3 em todos os pontos de tempo. Os valores médios positivos mais altos para ambos os grupos foram registrados nas visitas da Semana 4 e Semana 156. No geral, apesar da variabilidade, os dados mostram padrões semelhantes de respostas de células T contra capsídeos em sujeitos deambuladores e não deambuladores.

Os sujeitos também foram avaliados quanto aos títulos de anticorpos contra a capsídeo do AAVrh74 durante 156 semanas. Embora todos os sujeitos apresentassem títulos de 1:400 no *screening* (conforme critérios de inclusão do protocolo), houve elevação subsequente dos títulos em todos os sujeitos ao longo do período de observação. A análise de uma possível associação entre resposta de células T contra a capsídeo do rAAVrh74 e alterações observadas nos parâmetros hepáticos não encontrou relação relevante entre os níveis máximos de bioquímica hepática (GGT, GLDH, bilirrubina total) e as unidades formadoras de spots (SFU) máximas nas primeiras 12 semanas após a infusão de SRP-9001 (*Integrated Summary of Immunogenicity, ISI*). O papel dos anticorpos contra o capsídeo no desenvolvimento de lesão hepática ainda precisa ser melhor investigado.

Para entender qualquer relação potencial entre a carga viral total de rAAVrh74 e os biomarcadores de segurança hepática (bilirrubina total, GGT e INR), foi realizada uma análise de exposição-resposta (E-R) incluindo dados de participantes das Coortes 1–6 do Estudo SRP-9001-103 e da Parte 1 e Parte 2 do Estudo SRP-9001-301, considerando os valores da Semana 4 à Semana 12 após a infusão

No total, mais de 160 sujeitos dos Estudos SRP-9001-103 e SRP-9001-301 foram incluídos na análise E-R, incluindo 8 sujeitos não deambuladores. A mediana (mín., máx.) da idade dos sujeitos incluídos foi 6 (2, 20) anos, e a mediana (mín., máx.) do peso corporal basal foi 22 (12, 80) kg. Conforme mostrado nos dados analisados, não há relação óbvia entre os valores máximos ou a variação média em relação ao basal da bilirrubina total e a carga total de cápside. Da mesma forma,

nenhuma relação foi identificada entre os níveis de GGT ou INR e a carga total de cápside.

Outras métricas de dose e exposição ao medicamento, incluindo cópias totais do genoma do vetor e exposição sérica ao vetor, também foram exploradas. Não foram identificadas relações entre INR, bilirrubina total ou GGT e essas métricas de exposição ao Elevidys®.

Avaliação do impacto dos resultados de testes virais e a incidência de IHA

A empresa realizou uma análise detalhada dos resultados de testes de sorologia viral coletados nos estudos SRP-9001 no baseline. Não foi identificada nenhuma relação entre pacientes positivos para anticorpos contra qualquer sorotipo viral e a incidência ou gravidade da LHA.

Nota:

Segundo relatório enviado pela empresa Roche uma comparação da função hepática basal entre pacientes deambuladores e não deambuladores, nos ensaios clínicos provavelmente não forneceria resultados significativos ou interpretáveis e, portanto, não foi realizada. Isso se deve aos critérios de exclusão aplicados nos ensaios clínicos, que excluem sistematicamente pacientes com comprometimento hepático significativo. Além disso, os limiares de anormalidade nos parâmetros hepáticos foram definidos propositadamente baixos, levando à exclusão até mesmo de anormalidades laboratoriais leves. Consequentemente, a população do estudo inclui indivíduos com função hepática preservada em ambos os subgrupos. Qualquer diferença basal observada seria provavelmente mínima e principalmente atribuível ao viés de seleção do protocolo, e não a diferenças fisiopatológicas reais entre os grupos.

Painel de Especialistas

O Painel de Especialistas foi convocado pela Anvisa, realizado em 17 de outubro de 2025, com o objetivo de subsidiar a avaliação regulatória pós-registro do produto de terapia gênica Elevidys®, diante de novos sinais de segurança

identificados em contexto internacional. Participaram os principais especialistas brasileiros na área de Distrofia Muscular de Duchenne.

As contribuições dos especialistas evidenciaram convergência quanto ao potencial terapêutico do Elevidys®, especialmente frente à ausência de alternativas, e quanto à necessidade de fortalecimento das estratégias de mitigação de risco, farmacovigilância ativa e acompanhamento prolongado. Houve consenso sobre a relevância de uma abordagem multidisciplinar integrada (neurologia, genética, hepatologia e imunologia) e apoio majoritário à manutenção da suspensão cautelar até a conclusão das investigações de segurança em curso.

As divergências concentraram-se na robustez das evidências iniciais de eficácia que fundamentaram o registro e na interpretação da causalidade dos óbitos notificados, com parte dos especialistas atribuindo maior peso a fatores externos (comorbidades, terapias concomitantes e uso fora da indicação), enquanto outros destacaram a possibilidade de contribuição de fatores intrínsecos ao vetor viral ou aos regimes de imunossupressão empregados.

Do ponto de vista do gerenciamento de riscos, foram amplamente recomendadas: (i) a revisão e o fortalecimento dos protocolos de triagem hepática prévia, com incorporação de métodos adicionais (elastografia, marcadores laboratoriais); (ii) a revisão dos esquemas de imunossupressão, com avaliação sistemática de alternativas aos corticosteroides; (iii) a adoção de protocolos nacionais padronizados de acompanhamento pós-infusão, com monitoramento laboratorial intensivo, exames de imagem hepática e vigilância infecciosa; e (iv) o fortalecimento da coleta de dados de vida real e de estudos de seguimento de longo prazo.

Como encaminhamentos, deliberou-se pela manutenção da suspensão cautelar do produto até a consolidação das avaliações internacionais; pela solicitação formal à empresa detentora do registro, de relatórios atualizados de segurança e de versão revisada do Plano de Mitigação de Riscos; pela possibilidade de condução de estudo clínico adicional com protocolo estruturado de imunossupressão na população deambuladora.

Medidas de Mitigação de riscos propostas

Após a avaliação dos casos e investigação científica a empresa propôs atualização do Plano de Gerenciamento de Risco do Elevidys® para otimizar o monitoramento da função hepática em pacientes deambuladores de 4 a 7 anos tratados dentro da indicação proposta. Após avaliação da Anvisa, foram discutidos com a empresa Roche medidas adicionais de mitigação de riscos, principalmente relacionadas ao contexto da população brasileira.

- Os exames laboratoriais de baseline antes da administração de Elevidys® foram ampliados, incluindo, além de testes para GGT e bilirrubina total, os seguintes parâmetros para detecção precoce de disfunção hepática: albumina, tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) e razão normalizada internacional (INR). As referências ao risco de lesão hepática aguda grave em todo o documento foram revisadas para incluir explicitamente o risco de insuficiência hepática aguda (IHA). O limiar para aumentar o regime de CS (corticosteroides) orais será reduzido de GGT>150 U/L para GGT >3 vezes o valor basal e será adicionado um critério baseado em bilirrubina total > ULN
- A seção de Advertências e Precauções da Bula foi atualizada:

Foi adicionada uma descrição detalhando casos de lesão hepática aguda observados em pacientes deambuladores e casos de insuficiência hepática aguda observados em pacientes não deambuladores. As orientações de monitoramento da função hepática pós-infusão foram ampliadas, especificando que o monitoramento semanal deve continuar por pelo menos o primeiro mês após a infusão.

- Materiais Educacionais:

Após o primeiro caso de IHA, os materiais educativos (Guia para Profissionais de Saúde e Guia para Cuidadores) foram atualizados para incluir informações de que insuficiência hepática aguda levando à morte foi observada após uso do Elevidys®.

- Protocolos de estudos:

1) Para abordar a etiologia reconhecida de lesão hepática aguda, decidiu-se por investigar a eficácia da imunossupressão adicional com sirolimus para suprimir profilaticamente a resposta imune inata e prevenir o desenvolvimento de LHA/IHA. Consequentemente, o protocolo do Estudo Clínico SRP-9001-103 (Coorte 8) foi atualizado para incluir o uso profilático de sirolimus em pacientes não deambuladores: *"Estudo SRP-9001 - 103 (ENDEAVOR) Estudo aberto de Fase II para avaliar o efeito do sirolimo como tratamento imunossupressor profilático em pacientes não deambuladores incluindo um mínimo de 25 pacientes (Coorte 8)"*.

Foi acordado durante as discussões dos eventos adversos a realização de estudo clínico específico para avaliação do uso de sirolimus como agentes imunossupressores profiláticos adjuvante em pacientes deambuladores na perspectiva de redução dos eventos de lesão hepática: *Estudo SRP-9001 - 402 (ENHANCE)*.

- Em um dos casos de insuficiência hepática aguda (IHA), com desfecho fatal, foi identificada heterozigose para o gene da alfa-1-antitripsina (AAT), sem manifestações clínicas da deficiência. Embora a análise histopatológica não tenha demonstrado acúmulo típico de AAT no fígado, levantou-se a hipótese de que indivíduos portadores possam apresentar menor reserva funcional hepática frente a insultos tóxicos ou inflamatórios, como os desencadeados pela terapia gênica. Essa possibilidade, entretanto, deve ser interpretada como hipótese mecanística, não permitindo, isoladamente, estabelecer relação causal entre a heterozigose e o evento hepático observado.

O painel de especialistas concluiu que os achados de IHA eram mais compatíveis com um processo imuno-mediado, associado a possíveis fatores metabólicos (p. ex., esteatose), do que com a deficiência de AAT. Não foram encontradas evidências robustas para recomendar triagem universal de AAT em candidatos ao tratamento. Nas discussões com a empresa, destacou-se que a associação entre deficiência de AAT e risco de IHA em pacientes tratados com Elevidys® ou outras terapias gênicas baseadas em AAVrh74 não é consistente:

apenas 1 dos 3 casos relatados de IHA apresentou mutação heterozigótica para AAT; em outro caso de DMD a mutação não estava presente e, no paciente com LGMD, não havia dados disponíveis sobre o genótipo. Assim, a especificidade e a sensibilidade do genótipo de deficiência de AAT como fator preditivo para IHA são baixas, indicando que a realização sistemática de testes para essa condição não reduziria de forma efetiva o risco potencial em pacientes deambuladores tratados com Elevidys®.

A bula atual já contempla precaução quanto ao uso em pacientes com doença hepática preexistente, incluindo a deficiência de AAT. Após a discussão com a Anvisa, a empresa optou por incluir um alerta adicional no Guia para o Profissional de Saúde, mencionando a deficiência de AAT como uma possível etiologia associada à doença hepática

Outro ponto discutido entre a Anvisa e a empresa, considerado relevante no processo investigativo, refere-se ao perfil clínico dos três casos de falência hepática aguda reportados. Em todos eles, os pacientes eram não deambuladores e de idade mais avançada. Em pelo menos dois casos, foram identificados achados compatíveis com esteatose hepática, confirmados por biópsia, ultrassonografia ou exame de autópsia. Ainda que nem todos os pacientes dispusessem de exames basais, o relatório admite a possibilidade de esteatose pré-existente, potencialmente agravada pelo uso crônico de corticosteroides e pela própria progressão da distrofia muscular de Duchenne (DMD). Destaca-se que, em crianças entre 4 e 7 anos, a esteatose pode estar presente de forma silenciosa e subclínica, não sendo detectável apenas por exames laboratoriais de rotina. Nesse contexto, a empresa reconheceu a necessidade de incluir recomendações para a realização de exames de imagem hepática basais como medida preventiva, visando antecipar riscos e mitigar a possibilidade de evolução para insuficiência hepática aguda.

Em função dessa avaliação, foram acordadas alterações na bula do Elevidys®:

Item 5 (Advertências e Precauções): inclusão da obrigatoriedade de exames de imagem hepática prévios à administração; em caso de anormalidades, medidas devem ser adotadas, incluindo o adiamento do tratamento. Foi incorporada a recomendação da presença de médico hepatologista na equipe de atenção ao paciente.

Item 8 (Posologia e modo de usar): inserção da recomendação de realização de exames de imagem hepática antes da administração do produto.

- O Painel de Especialistas recomendou a definição de novo regime de imunossupressão em crianças de 4 a 7 anos, deambulantes, que receberão Elevidys®, visando prevenir eventos adversos graves imunomediados, sobretudo lesão e insuficiência hepática. A análise integrada dos dados clínicos e pós-comercialização referentes à população pediátrica com menos de 12 anos, presumivelmente deambuladores, indica incidência aproximada de 8,9% de lesão hepática aguda-LHA grave (SAE) e 16,6% de LHA total, sem casos de insuficiência hepática aguda, mas com resposta imunológica T anti-capsídeo persistente até 156 semanas. Os especialistas concluíram que, embora o risco seja conhecido e manejável, até o momento, a magnitude e consistência do sinal justificam o aprimoramento do regime imunossupressor, associado ao fortalecimento das estratégias de monitoramento laboratorial e acompanhamento clínico.

Neste sentido a empresa apresentou elementos técnicos para a inserção de administração de corticosteroides em bolus intravenoso, em vez de corticosteroides orais, para elevações de GGT ou bilirrubina que não respondem, dentro de 1 semana, ao aumento da dose de corticosteroides orais. Dessa forma foi acrescentado na bula do Elevidys® um esquema adicional de corticosteroides intravenosos.

Destaca-se que a administração de corticosteroides, embora essencial para mitigar a resposta imuno-mediada ao vetor AAV, pode exacerbar infecções preexistentes ou favorecer o surgimento de novas infecções em decorrência da imunossupressão associada. Foram relatados casos de suspeita clínica de

infecção, ainda que com culturas negativas, que demandaram antibioticoterapia empírica. Esse cenário sugere que parte da deterioração clínica observada pode ter sido agravada pelo risco infeccioso relacionado ao uso intensivo e prolongado de corticosteroides.

Adicionalmente, ressalta-se o caso de um paciente brasileiro cujo óbito não apresentou nexos causal confirmado com o Elevidys®, mas no qual a imunossupressão possivelmente contribuiu para o agravamento de um quadro infeccioso. Diante desses achados, a empresa reconheceu a necessidade de reforçar, na bula do produto, a orientação de que deve haver atenção especial ao risco de infecções induzidas por corticosteroides. Nesse sentido, foram implementadas alterações:

Item 5 (Advertências e Precauções) e Item 8 (Posologia e modo de usar): inclusão da recomendação de que os pacientes sejam monitorados de forma rigorosa antes da infusão do Elevidys®, com vigilância específica para a ocorrência ou agravamento de infecções.

A bula vigente já recomenda que o tratamento com Elevidys® seja postergado em situações de infecção concomitante, até que ela esteja resolvida ou adequadamente controlada. Isso inclui infecções hepáticas virais agudas ou crônicas, como hepatite B ou C. Adicionalmente, também há orientação para postergar a administração do produto em pacientes com doença hepática, recomendando-se consulta com especialista. A empresa propôs reforçar, no Guia para o Profissional de Saúde, que uma das principais etiologias de doença hepática aguda ou crônica é a hepatite viral, sendo essencial que o manejo siga as diretrizes clínicas apropriadas para essa condição.

- Outro aspecto relevante diz respeito à necessidade de chamar a atenção, na bula, para a conduta em casos de alterações significativas nos testes hepáticos. Diante de suspeita de lesão hepática aguda grave ou iminência de insuficiência hepática, deve-se considerar a consulta imediata com um especialista hepatologista. Essa orientação também será incorporada ao Guia para o Profissional de Saúde.

Conclusão da Investigação

Com base na avaliação técnico-regulatória conduzida após a suspensão cautelar estabelecida pela Resolução-RE nº 2.813, de 24 de julho de 2025, conclui-se que a ocorrência de casos fatais de insuficiência hepática aguda no cenário internacional configura sinal relevante, causalmente associado a terapias gênicas baseadas no vetor AAVrh74. Embora persistam incertezas quanto a todos os fatores envolvidos na ocorrência desses eventos, os achados internacionais justificam o reforço substancial das barreiras de prevenção, detecção precoce e manejo da hepatotoxicidade e das complicações infecciosas associadas ao regime imunossupressor, como condição para o uso do produto.

Dessa forma, para mitigação dos riscos identificados da hepatotoxicidade associada ao Elevidys®, incluem-se as seguintes ações:

- Revisão e implementação obrigatória do Plano de Gerenciamento de Riscos (PGR/RMP), com:
 - ampliação do baseline hepático (incluindo INR/aPTT/albumina, além de GGT e bilirrubina);
 - imagem hepática basal mandatória (com critérios explícitos de adiamento/inaptidão quando houver anormalidades);
 - monitoramento laboratorial intensivo no pós-infusão (com periodicidade semanal no primeiro mês e reforço nos três primeiros meses);
 - limiares mais conservadores para escalonamento de intervenção (incluindo gatilhos por GGT relativa ao basal e bilirrubina acima do ULN);
 - protocolos de referência rápida para hepatologista e manejo de suspeita de lesão hepática grave/IHA.

- Padronização nacional de seguimento pós-infusão, com requisitos mínimos para centros habilitados, abordagem multidisciplinar (neurologia/neuropediatria, genética, hepatologia e imunologia) e rastreabilidade/monitoramento ativo (incluindo Centros Sentinela e coleta estruturada de dados de vida real).
- Definição de estudos clínicos de aprofundamento e confirmação, com prioridade para:
 - estudo específico em população deambuladora com regime estruturado de imunossupressão adjuvante (p.ex., avaliação de sirolimo como profilaxia, conforme proposta ENHANCE), com desfechos de segurança hepática e imunológica, e medidas funcionais validadas;
 - acompanhamento sistemático de imunogenicidade (células T anti-capsídeo, títulos de anticorpos, biomarcadores inflamatórios) e sua correlação com eventos hepáticos;
 - fortalecimento do programa de vida real (Brasil) e do seguimento de longo prazo (≥ 15 anos), com entregas periódicas e gatilhos de reavaliação regulatória.

Recomenda-se a reavaliação integrada dos dados acumulados de eficácia e segurança, a fim de subsidiar uma decisão regulatória tecnicamente fundamentada quanto ao balanço benefício–risco.

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

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). PARECER PÚBLICO DE AVALIAÇÃO DE CANCELAMENTO DO REGISTRO DO PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA. Elevidys® (delandistrogênio moxeparvoveque). Cancelamento a pedido da empresa. Brasília: Anvisa, 2026. 78p

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