

**ANVISA**





Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência

# Produto de Terapia Gênica **Elevidys®**

## Situação regulatória junto à ANVISA

Gerência de Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas – GSTCO  
Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, STCO, Produtos de Terapias Avançadas - GGBIO  
Segunda Diretoria/ANVISA



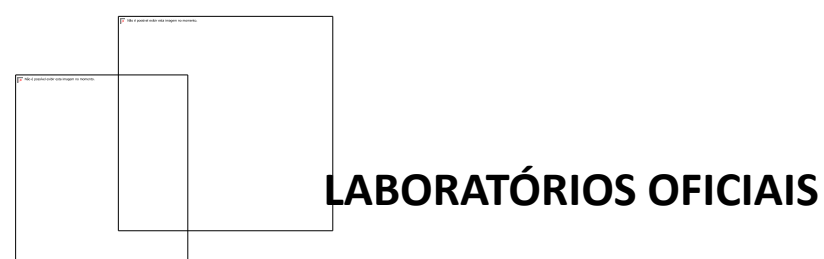
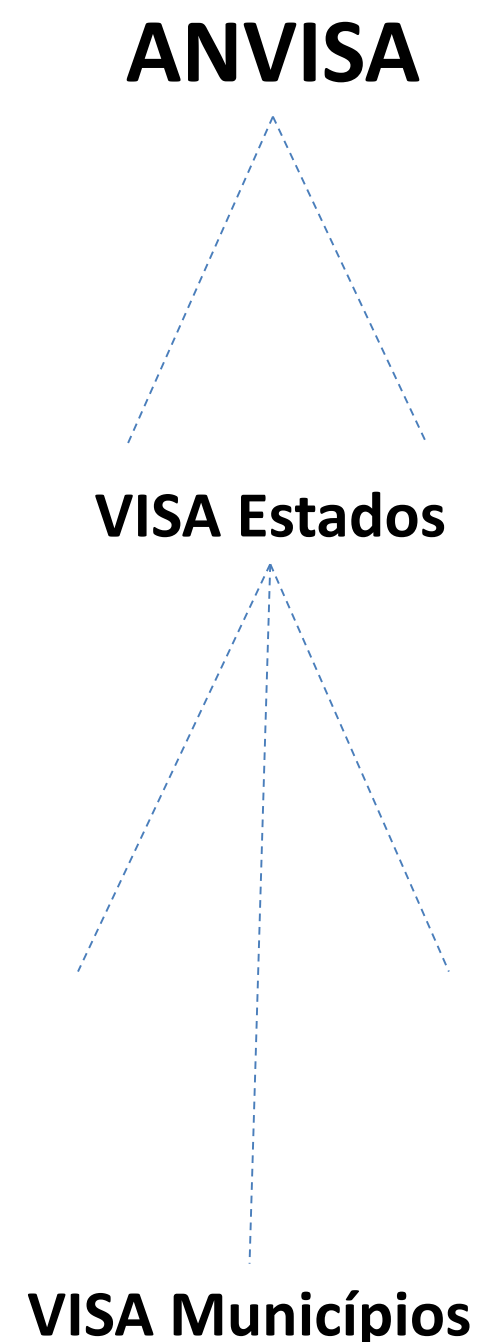
## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Declaro que **não possuo conflito de interesses**, sendo todos os dados e as informações descritas nesta apresentação de interesse e domínio público.

**Lei nº 12.813, de 16 de maio de 2013**



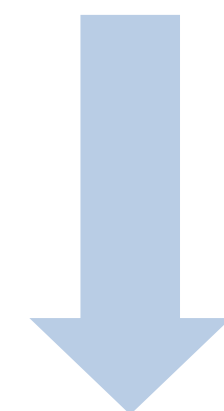
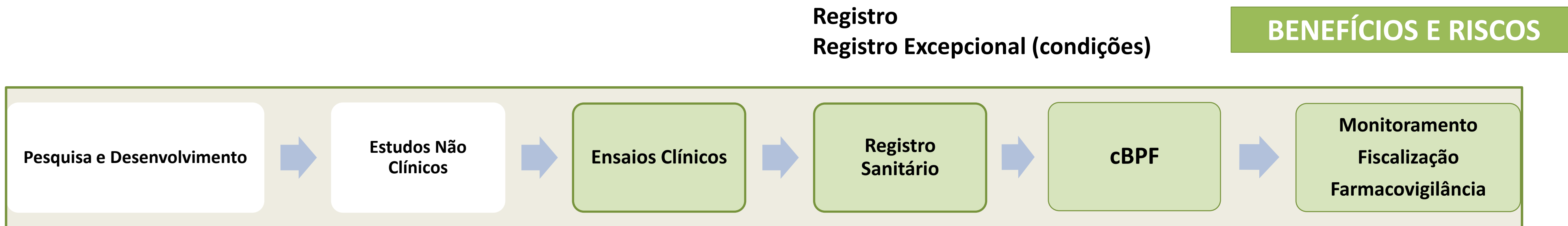
# SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - BRASIL



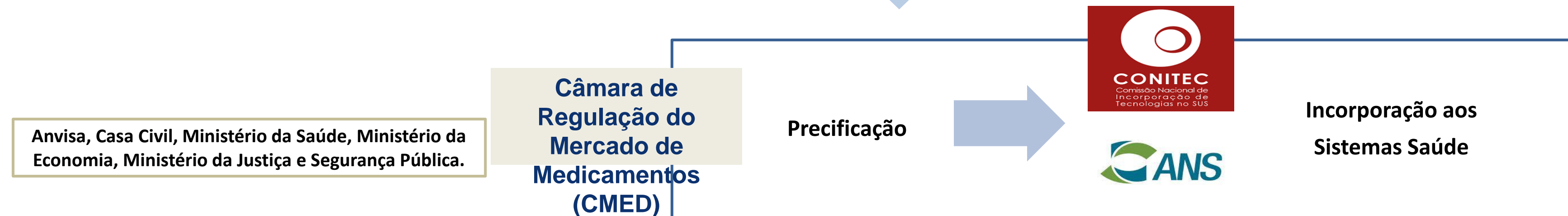
- ✓ **Medicamentos** Sintéticos, Semissintéticos, fitoterápicos  
Produtos Biológicos  
**Produtos de Terapias Avançadas (PTA)**
- ✓ Sangue, Tecidos, Células, Órgãos humanos
- ✓ Dispositivos médicos
- ✓ Alimentos
- ✓ Tabaco
- ✓ Agrotóxicos
- ✓ Saneantes
- ✓ Cosméticos
- ✓ Serviços de saúde
- ✓ Aeroportos, Portos, Fronteiras



# CICLO DE VIDA DO PRODUTO DE TERAPIA AVANÇADA



## BENEFÍCIOS E CUSTOS



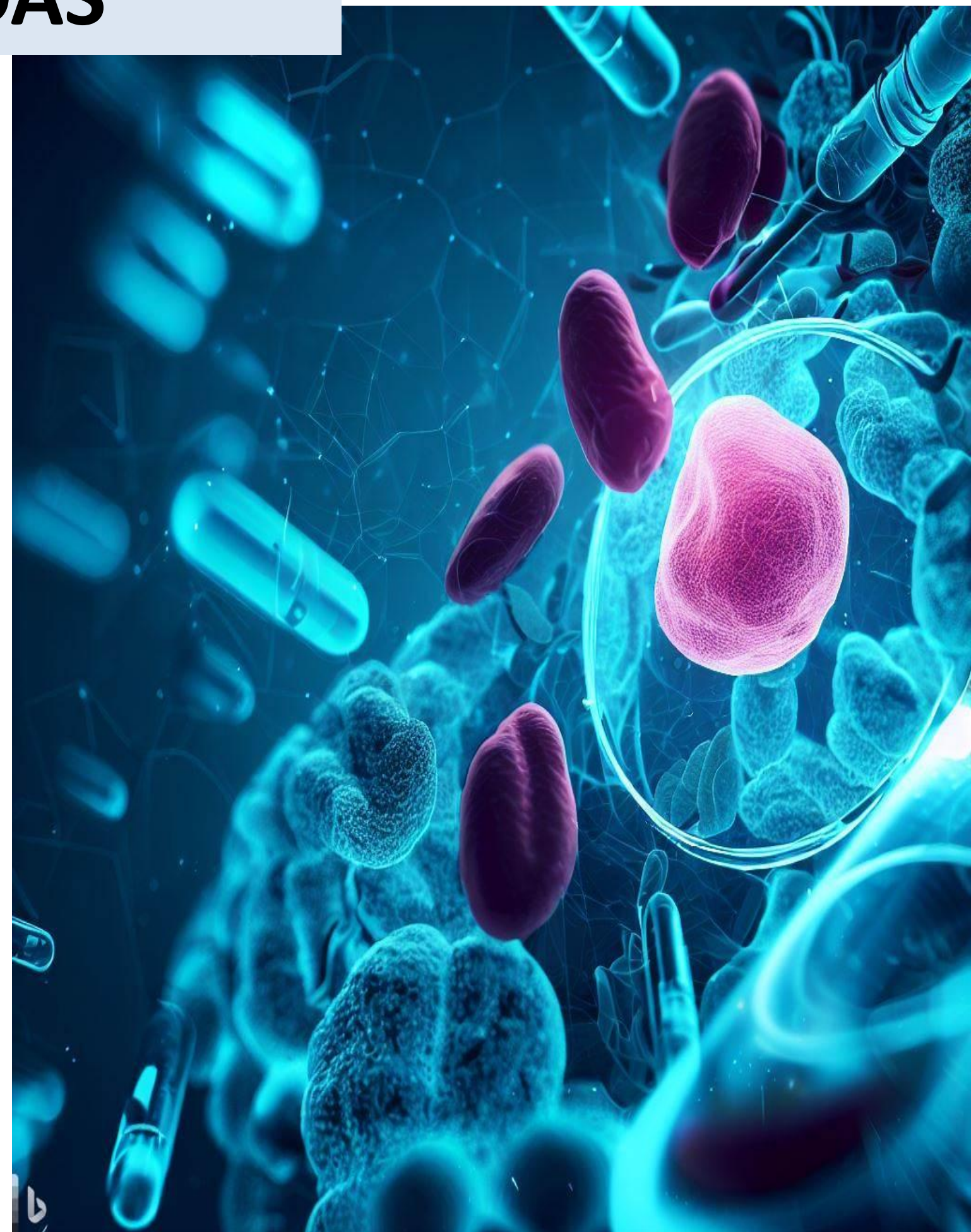
# PRODUTOS DE TERAPIAS AVANÇADAS

“tipo especial de medicamento complexo”

Lei 14874/24

- ✓ Produto de Terapia celular avançada
- ✓ Engenharia tecidual
- ✓ **Terapia gênica**
- ✓ “*Produtos combinados*”

RDC 505/2021  
RDC 506/2021  
IN 270/2023



---

**Elevidys<sup>®</sup>**

---



**Empresa detentora do Registro no Brasil:** Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

**Empresa que desenvolve o produto:** Sarepta Therapeutics, Inc (EUA)

**Nome comercial:** *Elevidys*<sup>®</sup>

**Componente ativo:** *delandistrogênio moxeparvoveque*

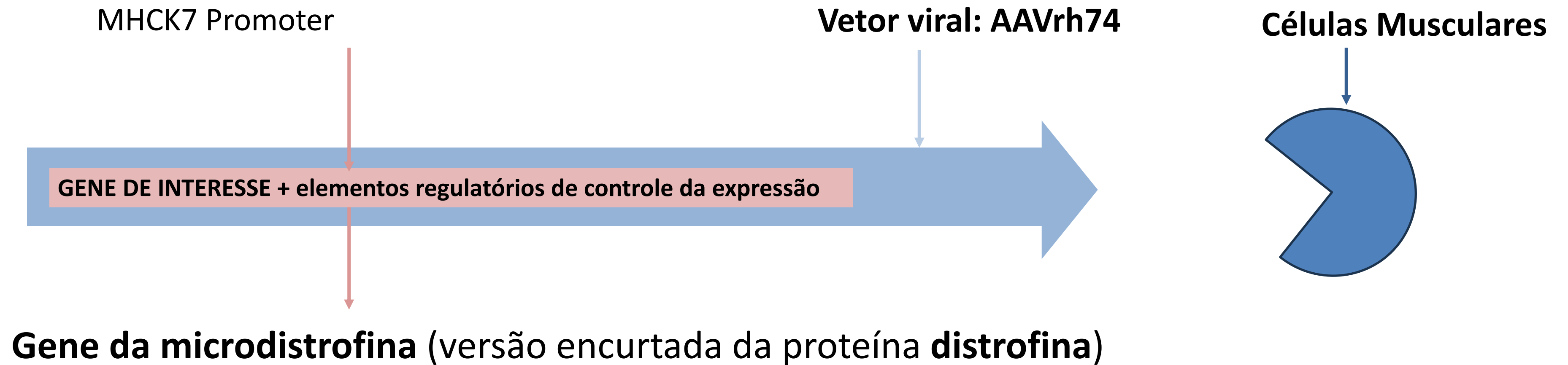
**Classe:** tipo especial de medicamento complexo

**Categoria:** Produto de Terapia Avançada

**Tipo:** Terapia Gênica *in vivo*

# PRODUTO DE TERAPIA GÊNICA - Elevidys®

## VETOR VIRAL SRP-9001



# PRODUTO DE TERAPIA GÊNICA - Elevidys®

## Registro Sanitário Brasil

- ✓ Registro sanitário do Elevidys® aprovado na Anvisa em 02/12/2024 (RE nº 4.486/2024), em **caráter excepcional** (RDC 505/2021, art. 30), registro sob condições específicas firmada em **Termo de Compromisso (TC)**.
- ✓ **Indicação restritiva:** pacientes deambuladores, 4–7 anos, com DMD, sem deleção dos éxons 8 e/ou 9

# Bases Técnicas do Registro Elevidys®

- ✓ **FABRICAÇÃO:** evidência apresentada aponta para um produto com qualidade assegurada, consistência entre lotes e controles analíticos e de processo compatíveis para uso populacional (comercial).

ANVISA: Certificado de Boas Práticas de Fabricação Produtos de Terapias Avançadas RESOLUÇÃO-RE nº 3.638, de 1º de outubro de 2024

- ✓ **SEGURANÇA:** Perfil de segurança considerado aceitável e manejável.

## Eventos adversos mais comuns:

elevação de transaminases (25%), vômitos (30%), náuseas (20%). Nenhum óbito reportado

## Riscos identificados:

- Hepatotoxicidade ~5x maior no grupo tratado (controlável com corticosteroides orais).
- Miosite em deleções de éxons 8/9 → contraindicação.
- Imunogenicidade (AAVrh74).
- Nenhum evento grave em pacientes deambuladores.

**INCERTEZAS:** eventos tardios não detectados (pequena amostra populacional estudada, pouco tempo de monitoramento)

# Bases Técnicas do Registro Elevidys®

## ✓ EFICÁCIA: Indícios de estabilização das funções motoras

Estudo principal (**9001-301 EMBARK, 125 pacientes**), desfecho primário NSAA ( $p=0,2441$ ) não estatisticamente significativo, porém funções cronometradas com desfechos secundários (TTR e 10MWR) demonstraram-se significativos no período de monitoramento, em pacientes de 4 a 7 anos, principalmente nas idades de 4 a 5 anos.

Expressão sustentada de microdistrofina (34–55%) (evidência plausível biológica), porém sem correlação linear CONFIRMADA com desfechos clínicos

## INCERTEZAS:

- **Falta** confirmação da magnitude e duração do efeito,
- **Ausência** de correlação linear perfeita da expressão de microdistrofina com desfechos clínicos
- **Limitações** metodológicas dos estudos clínicos

# DECISÃO SOB AVALIAÇÃO DE RISCOS E BENEFÍCIOS - 2024

## Contexto terapêutico

Doença rara, progressiva e sem alternativa terapêutica comparável

RISCOS



BENEFÍCIOS

## Evidências

Indícios de benefício molecular e funcional de estabilização das funções motoras

## Incertezas

Falta compreensão da magnitude e duração do efeito e eventos adversos tardios

## Manejo

Uso clínico restrito e necessidade obrigatória de monitoramento de segurança e eficácia pós-registro

REGISTRO EXCEPCIONAL, SOB CONDIÇÕES DE MONITORAMENTO DE DADOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DE LONGO PRAZO -

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

# Registro Elevidys® por Autoridades de Referência

Agência	Classificação	Posição
<b>US FDA (2023)</b>	Benefício clínico razoavelmente provável	Aprovação excepcional (4-5 anos)
<b>US FDA (2024)</b>	Verificação de benefício clínico	Aprovação tradicional (deambuladores $\geq 4$ anos) Aprovação excepcional para não deambuladores. <b>Pareceres técnicos não recomendando a aprovação do Elevidys nestes termos.</b>
<b>ANVISA (2024)</b>	Indícios de benefícios clínicos com incertezas residuais	<b>Registro excepcional com Termo de Compromisso</b>
<b>PMDA Japão (2025)</b>	Incerteza sobre benefício clínico, certo nível de eficácia esperado	<b>Aprovação condicional</b> (3 até 8 anos) e por tempo limitado de 3 anos. Monitoramento dos dados dos estudos clínicos e de todos os pacientes tratados no comercial
<b>EMA (2025)</b>	Dados insuficientes para relação B/R favorável. Dados de longo prazo insuficientes e de qualidade metodológica limitada	<b>Autorização recusada</b>

# Registro de caráter excepcional, sob condições de monitoramento de longo prazo definido em TERMO DE COMPROMISSO



**Monitoramento de longo prazo:** compreensão completa e magnitude da eficácia/efetividade e achados de segurança

- **Termo de Compromisso:** Prevê múltiplas fontes de evidência:

- ✓ Estudo brasileiro para captar evidência de vida real no Brasil (cenário comercial)
- ✓ Estudo internacional de evidência de vida real (cenário comercial global)
- ✓ Estudo de seguimento de pacientes no contexto de ensaio clínico (Estudo 301, 305) por longo prazo.
- ✓ **Avaliação anual dos dados interinos**

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

# EVENTOS ADVERSOS BRASIL Elevidys®

## Novos achados de segurança (2025) Brasil (11/06):

6 notificações de eventos adversos à Anvisa pós-registro

### Principais:

reação relacionada à infusão (não grave)

hepatite e hepatotoxicidade (grave)

alteração de coagulação grave (uso em paciente de 8 anos, *off-label*)

óbito por Influenza A + imunossupressão - nexó improvável (uso em paciente de 8 anos, *off-label*)

miosite imunomediada (grave). Uso em paciente não- deambulador (*off-label*)

# EVENTOS ADVERSOS FATAIS (EUA) - Elevidys®

## Novos achados de segurança (2025), Estados Unidos

3 óbitos nos Estados Unidos por insuficiência hepática aguda (IHA):

- ✓ 2 em pacientes DMD não deambuladores (15–16 anos) (17/06/2025). **Alerta Anvisa**: usar rigorosamente de acordo com bula
- ✓ 1 em paciente adulto com LGMD (mesmo vetor AAVrh74) (24/07/2025). **Suspensão cautelar Anvisa (RE nº 2.813/2025)**

Nenhum caso fatal em > 700 pacientes deambuladores tratados mundialmente

**medida regulatória cautelar diante de um sinal de segurança potencialmente fatal**

# PRINCIPAIS CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO DOS EVENTOS

- ✓ Análise de dados enviados pela empresa sobre os casos e investigação consubstanciada considerando dados globais
- ✓ Contribuição de Painel de Especialistas brasileiros, coordenados pela Anvisa (especialista em DMD)

## **Conclusões principais:**

- ✓ a insuficiência hepática aguda fatal relacionada à terapia gênica baseada em AAVrh74, com fatores adicionais contribuintes, como possível esteatose hepática prévia, uso prolongado de corticosteroides, idade, reserva cardiorrespiratória reduzida.
- ✓ Análise dos dados globais disponíveis: lesão hepática aguda em 16,5% no conjunto geral de pacientes deambuladores que foram expostos, mas insuficiência hepática aguda foi observada apenas em pacientes mais velhos e não deambuladores

# PRINCIPAIS CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO DOS EVENTOS

- ✓ investigação mostrou que a segurança hepática exige vigilância e monitoramento muito mais robusto
- ✓ **mudanças para mitigar riscos:**
  - mais exames antes da infusão (Exames hepáticos basais mais completos)
  - monitoramento hepático mais intenso (Imagem do fígado antes do tratamento)
  - aumento da frequência de monitoramento após a infusão (semanal)
  - critérios mais claros para ajuste de corticosteroides (uso de infusão intravenosa)
  - avaliação por hepatologista (atenção a sinais de hepatite, infecção e piora laboratorial)
  - reforço da vigilância de infecções.
  - Realização de estudos clínicos específicos para avaliar o uso de sirolimos (imunossupressor) em pacientes deambuladores e não deambuladores

**Necessário reavaliar o balanço benefício-risco do produto**

# MONITORAMENTO PÓS-REGISTRO Elevidys®

## Termo de Compromisso

Obrigações apresentadas dez/25; jan/26; fev/26

### 1) Descumprimento do TC pela empresa Roche:

Alteração unilateral do Protocolo V2.0 do Estudo SRP-9001-305, sem comunicação prévia à Anvisa, suprimindo a obrigação de análises interinas anuais de eficácia com os pacientes do Estudo 305, a obrigação central do TC para avaliação progressiva das incertezas de eficácia.

- ✓ A ausência de governança plena sobre os dados clínicos em geração reduz a confiança na capacidade da empresa de obter e apresentar dados confirmatórios robustos de longo prazo – condição essencial para o registro excepcional

# MONITORAMENTO PÓS-REGISTRO Elevidys®

## Termo de Compromisso

A empresa apresentou dados de eficácia disponíveis, consolidados em dois relatórios independentes e preliminares, que demonstraram que os dados até o momento não reduziram de forma suficiente as incertezas de eficácia que fundamentaram o caráter excepcional do registro.

Ao contrário, revelaram que a trajetória do benefício apresenta sinais de desaceleração, com as evidências de 3 anos:

- (a) o benefício é de desaceleração relativa do declínio, com piora funcional absoluta ao Ano 3;
- (b) há inconsistência interna entre dados do grupo tratado e as comparações com controles externos; e
- (c) desfechos clínicos definitivos ainda permanecem ausentes.

# CONSIDERAÇÕES

## Balanço desfavorável do Benefício-Risco do produto

- Incerteza aumentada em direção ao declínio das funções motoras ao Ano 3, de acordo com os dados analisados até o momento. Sinais de desaceleração relativa do declínio, não preservação funcional plena demonstradas até o momento.
- hepatotoxicidade tardia não compreendida totalmente, com necessidade de plano robusto de mitigação
- Inúmeras fragilidades metodológicas no dados (incertezas)

**Registro: 2024 Incertezas em cenário de dados indicando estabilização de funções motora**

**Pós-registro: 2026 Incertezas em cenários de dados indicando tendência de declínio da função**

# CONCLUSÃO

- ✓ Discussão entre Anvisa e Roche sobre as medidas de encaminhamento – previsão para definição na próxima semana
- ✓ Discussão com a empresa sobre a possibilidade de realizar estudo clínico confirmatório (Fase 3) para tratamento definitivo das incertezas, incluindo população brasileira, com tratamento prioritário e acelerado da Anvisa para aprovação do estudo

✓ Anvisa precisa decidir com responsabilidade de proteger hoje, para preservar a esperança de amanhã, na busca por dados mais sólidos, mais segurança e um caminho regulatório que devolva confiança ao tratamento.



**Obrigado!**