

Elevidys[®]

(delandistrogênio moxeparvoveque)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

**Solução para infusão intravenosa de uma terapia gênica
baseada em um vetor viral adeno-associado**

$1,33 \times 10^{13}$ gv/mL*

(*gv/mL = corresponde à quantidade de genomas vetoriais por mL)

delandistrogênio moxeparvoveque**APRESENTAÇÕES**

Elevidys® 1,33 x 10¹³ gv/mL* (*gv/mL = corresponde à quantidade de genomas vetoriais por mL), solução para infusão é fornecido como solução aquosa para uso único, estéril e sem conservantes para infusão intravenosa.

Cada frasco contém 10 mL de 1,33 x 10¹³ gv/mL de delandistrogênio moxeparvoveque.

Elevidys® é fornecido em forma de kit contendo 10 a 70 frascos. Para maiores detalhes sobre a composição dos kits consulte o item “7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”.

VIA INTRAVENOSA**USO PEDIÁTRICO ENTRE 4 E 7 ANOS****COMPOSIÇÃO**

Delandistrogênio moxeparvoveque é um produto de terapia gênica recombinante desenvolvido para administrar o gene que codifica a proteína microdistrofina de **Elevidys®**. É um vetor não replicante, recombinante, baseado no sorotipo rh74 do vírus adenoassociado (AAVrh74) que contém o transgene microdistrofina de **Elevidys®**, sob o controle do promotor MHCK7. O genoma vetorial AAVrh74 de delandistrogênio moxeparvoveque não contém genes virais e, conseqüentemente, é incapaz de replicação ou reversão para uma forma replicante.

Elevidys® 1,33 x 10¹³ gv/mL*

Princípio ativo: Cada mL de delandistrogênio moxeparvoveque contém 1,33 x 10¹³ genomas vetoriais (gv). **Elevidys®** é um líquido límpido e incolor que pode apresentar alguma opalescência. **Elevidys®** pode conter partículas brancas a esbranquiçadas.

Excipientes: trometamol, cloridrato de trometamol, cloreto de magnésio, cloreto de sódio e poloxâmer e água para injetáveis.

Cada frasco contém um volume extraível não inferior a 10,0 mL. A dose total recomendada é baseada no peso do paciente e requer vários frascos por dose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As informações disponíveis nesta bula aplicam-se exclusivamente a **Elevidys®**.

1. INDICAÇÕES

Elevidys® é usado para tratar pacientes deambuladores pediátricos de 4 a 7 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIAEstudos Clínicos

A eficácia de **Elevidys®** foi avaliada em 4 estudos clínicos, dois estudos abertos e dois estudos duplos-cegos, controlados por placebo, de pacientes do sexo masculino com *DMD* (n=217) com idades entre 3 e 20 anos, com pesos variando de 12,5 a 80,1 quilogramas (kg) e com uma mutação confirmada do gene *DMD*.

9001-301

Um estudo multicêntrico Fase 3 em andamento de 2 (duas) Partes que consiste em:

Parte 1: um período de 52 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

Parte 2: um período de 52 semanas que começou após o primeiro paciente ter concluído a Parte 1. Todos os pacientes que receberam placebo durante a Parte 1 foram tratados com **Elevidys®** e aqueles tratados com **Elevidys®** durante a Parte 1 receberam placebo.

A Parte 1 inscreveu pacientes deambuladores do sexo masculino com DMD ≥ 4 a < 8 anos de idade com mutação confirmada com mudança de quadro de leitura, em sítio de *splicing*, de formação de códon de parada prematuro ou outra mutação causadora de doença no gene *DMD* a partir o éxon 18.

Um total de 125 pacientes foram aleatorizados 1:1 para receber uma única infusão intravenosa de Elevidys® (N=63) ou placebo (N=62) através de uma veia periférica dos membros. A randomização foi estratificada por faixa etária no momento da randomização (≥ 4 a < 6 anos vs. ≥ 6 a < 8 anos) e pontuação total da NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*) [Avaliação da Deambulação North Star] na triagem (≤ 22 vs. > 22); 47,2% dos pacientes foram randomizados para a faixa etária ≥ 4 a < 6 anos no momento da randomização. As principais características demográficas na linha de base são apresentadas na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Principais características da linha de base:

Característica	Elevidys® (n=63)	Placebo (n=62)
Grupo racial: Branco (%)	78%	74%
Idade média [intervalo] (anos)	5,98 [4,07, 7,87]	6,08 [4,03, 7,99]
Peso médio [intervalo] (Kg)	21,3 [13,5, 38,5]	22,4 [14,1, 41,6]
Pontuação total média da NSAA [intervalo]	23,10 (14 a 32)	22,82 (15,5 a 30)
Tempo médio para levantar do chão [intervalo] (segundos)	3,52 (1,85 a 5,75)	3,60 (2,25 às 5,00)
Tempo médio de caminhada/corrida de 10 metros [alcance] (segundos)	4,82 (3,20 a 6,85)	4,92 (3,65 às 7,00)
Média SV95C [intervalo] (metros/segundo)	1,82 (1,06 a 2,50)	1,77 (1,10 a 2,35)
Tempo médio de caminhada/corrida de 100 metros [intervalo] (segundos)	60,67 (38,9 a 129,2)	63,01 (38,7 a 118,1)
Tempo para subir 4 degraus [intervalo] (segundos)	3,17 (1,6 a 7,1)	3,37 (1,5 a 7,1)

Todos os pacientes receberam uma dose estável de corticosteroides durante pelo menos 12 semanas antes da infusão de Elevidys®. No dia anterior à infusão, todos os pacientes receberam corticosteroides adicionais para imunossupressão de acordo com a Tabela 10 (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

Todos os pacientes apresentavam títulos basais de anticorpos anti-AAVrh74 $< 1:400$, conforme determinado pelo imunoenensaio ELISA, e receberam uma única infusão intravenosa de Elevidys® de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg.

O objetivo principal do estudo foi avaliar o efeito de Elevidys® na função motora avaliada pela pontuação total da NSAA. Os principais objetivos secundários foram avaliar a expressão de microdistrofina de Elevidys® no músculo esquelético conforme medido por *Western blot*, o tempo para levantar do chão e o tempo de caminhada/corrida de 10 metros. Os objetivos secundários funcionais adicionais incluíram a velocidade da passada no percentil 95 (SV95C), medida por um dispositivo vestível, o tempo de caminhada/corrida de 100 metros e o tempo para subir 4 degraus.

Os resultados dos testes funcionais são apresentados na Tabela 2 abaixo. A diferença de tratamento na pontuação total da NSAA entre Elevidys® e placebo não foi estatisticamente significativa ($p=0,2441$) 52

semanas após a infusão de **Elevidys**[®]; no entanto, numericamente o efeito do tratamento favoreceu **Elevidys**[®]. Os resultados para os objetivos secundários foram clinicamente relevantes, e todos os valores de p indicados para os objetivos secundários são nominais.

Biópsias musculares foram obtidas do músculo gastrocnêmio na semana 12 em 31 pacientes. Para os pacientes tratados com **Elevidys**[®], a expressão média de microdistrofina de **Elevidys**[®] na semana 12 foi de 34,3% (N=17, DP: 41,0%), o que foi estatisticamente significativo (p<0,0001) em comparação com pacientes que receberam placebo de 0 % (N=14, DP: 0%).

Tabela 2: Mudança na semana 52 em relação à linha de base em testes funcionais na Parte 1

	Elevidys [®]	Placebo	Diferença média por MQ* em comparação ao placebo (IC 95%)	Valor de p ^a
Pontuação total da NSAA	n=63	n=61	0,65 (-0,45, 1,74)	0,2441
Alteração média por MQ (IC 95%)	2,57 (1,80, 3,34)	1,92 (1,14, 2,70)		
Tempo para levantar do chão (segundos)	n=63	n=61	-0,64 (-1,06, -0,23)	0,0025
Alteração média por MQ (IC 95%)	-0,27 (-0,56, 0,02)	0,37 (0,08, 0,67)		
Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (segundos)	n=63	n=61	-0,42 (-0,71, -0,13)	0,0048
Alteração média por MQ (IC 95%)	-0,34 (-0,55, -0,14)	0,08 (-0,13, 0,29)		
SV95C (metros/segundo)	n=57	n=61	0,10 (0,0, 0,19)	0,0402
Alteração média por MQ (IC 95%)	0,06 (0,0, 0,13)	-0,03 (-0,09, 0,03)		
Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (segundos)	n=59	n=57	-3,29 (-8,28, 1,70)	0,1942
Alteração média por MQ (IC 95%)	-6,57 (-10,05, -3,09)	-3,28 (-6,86, 0,29)		
Tempo para subir 4 degraus (segundos)	n=62	n=60	-0,36 (-0,71, -0,01)	0,0412
Alteração média por MQ (IC 95%)	-0,44 (-0,69, -0,20)	-0,08 (-0,33, 0,17)		

^aO objetivo primário não alcançou significância estatística. Todos os valores de p indicados para os desfechos secundários são nominais.

*mínimo quadrado

Os desfechos exploratórios incluíram alteração na creatina quinase (CK), ressonância magnética (MRI), tempo de relaxamento transversal (T2) e fração de gordura por ressonância magnética e espectroscopia de ressonância magnética (MRS), e forneceram evidências que suportam o efeito do tratamento.

Para os pacientes tratados com **Elevidys**[®], o nível médio de CK basal foi de 18.143,42 U/L (DP: 8.016,26 U/L); em comparação com pacientes do grupo placebo de 18.188,89 U/L (DP: 6.521,12 U/L). O tratamento com **Elevidys**[®] resultou numa maior diminuição média (representando melhora) desde a linha de base até à semana 52 (Parte 1) nos níveis de CK do que o placebo, com uma diferença de alteração em MMQ de -4343,59 U/L (IC 95%: -6.616,04, -2.071,15; p=0,0002);

A ressonância magnética foi realizada em um subconjunto de pacientes (N=39) em centros de tratamento selecionados, e as alterações na ressonância magnética T2 e nas medições da fração de gordura por ressonância magnética favoreceram os pacientes tratados com **Elevidys**[®], independentemente da sequência ou grupo muscular.

9001-103

O estudo 9001-103 (ENDEAVOR) é um estudo multicêntrico, aberto e em andamento com 5 coortes de pacientes do sexo masculino com DMD (N = 48):

- Coorte 1 (N=20) pacientes deambuladores com idade ≥ 4 a < 8 anos.
- Coorte 2 (N=7) pacientes deambuladores com idade ≥ 8 a < 18 anos.
- Coorte 3 (N=6) pacientes não deambuladores e sem restrição de idade.
- Coorte 4 (N=7) pacientes deambuladores com idade ≥ 3 a < 4 anos.
- Coorte 5a (N = 6) pacientes deambuladores com idade ≥ 4 a < 9 anos.
- Coorte 5b (N=2) pacientes não deambuladores e sem restrição de idade.

Os pacientes nas coortes 1, 2 e 3 têm mutação confirmada com mudança de quadro de leitura, em sítio de splicing ou de formação prematura de códon de parada em qualquer lugar do gene *DMD*, e os pacientes da coorte 4 estavam limitados a mutações no gene *DMD* começando no éxon 18 ou após. Todos os pacientes da coorte 5 apresentaram mutações que se sobrepunham parcial ou totalmente aos éxons 1-17 no gene *DMD*. Todos os pacientes incluídos receberam uma única infusão intravenosa de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg de **Elevidys**[®] ou $9,31 \times 10^{15}$ gv dependendo do peso corporal através de uma veia periférica do membro, e tinham níveis não elevados de anticorpos anti-AAVrh74 basais (títulos $<1:400$), conforme determinado por imunoensaio ELISA. As principais características demográficas na linha de base para cada coorte são apresentadas na **Tabela 3** abaixo:

Tabela 3: Características demográficas e de linha de base

	Coorte 1 (n=20)	Coorte 2 (n=7)	Coorte 3a (N=6)	Coorte 4 (N=7 ^b)	Coorte 5a (N=6)	Coorte 5b ^a (N=2)
Grupo racial Branco (%)	75	71	100	86	67	50
Idade média [intervalo] (anos)	5,81 [4,38 a 7,94]	10,11 [8,00 a 12,05]	15,26 [9,86 a 20,23]	3,48 [3,24 a 3,95]	6,70 [4,65 a 8,61]	13,43 [12,31 a 14, 55]
Peso médio [intervalo] (Kg)	21,15 [15,2 a 33,1]	37,06 [28,0 a 50,5]	59,93 [36,1 a 80,1]	15,16 [12,5, 16,5]	32,12 [19,1, 47, 4]	51,20 [43,4, 59,0]
Pontuação total média do NSAA [intervalo]	22,1 [18 a 26]	20,7 [17 a 26]	N / D	12,9 [11 a 17]	22,5 [18 a 30]	N / D

^aNSAA e o tempo para se levantar do chão não foram avaliados em pacientes não deambuladores.

^bN=7 na coorte 4 em todas as características demográficas e de linha de base, com exceção de 'tempo médio para levantar do chão' com N=6.

Os pacientes receberam corticosteroides antes da infusão de acordo com o protocolo (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, incluindo as Tabelas 10 e 11).

O objetivo principal do estudo foi avaliar o efeito de **Elevidys**[®] na expressão de microdistrofina delandistrogeno moxeparveque, medida por *Western blot*. Biópsias musculares foram obtidas na linha de base antes do tratamento e na semana 12 em todos os pacientes. Os objetivos secundários foram avaliar o efeito de **Elevidys**[®] na eliminação de vetores, imunogenicidade, alteração na expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®] desde o início até a semana 12, conforme medido pela intensidade da fibra por IF e porcentagem de fibras positivas para distrofina por IF (IF PDPF).

A alteração média na expressão de microdistrofina de delandistrogeno moxeparveque por *Western blot* na semana 12 é apresentada na Tabela 4.

Na coorte 1, após a infusão de **Elevidys**[®], foi observado um aumento médio clinicamente significativo na pontuação total da NSAA desde o início até à semana 52 de 4,0 (DP: 3,5) pontos.

Tabela 4: Expressão de microdistrofina de Elevidys[®] no Estudo 103 na Semana 12^a

	Estudo 103 Coorte 1 ^b (N=20)	Estudo 103 Coorte 2 ^{bc} (N=7)	Estudo 103 Coorte 3 ^b (N=6)	Estudo 103 Coorte 4 ^b (N=7)	Estudo 103 Coorte 5a ^b (N=6)	Estudo 103 Coorte 5b (N=2)
<i>Western blot</i> (% da expressão normal) ^d						
Alteração média em relação à linha de base (intervalo)	54,21 (4,79 – 153,92)	11,92 (8,13 – 18,63)	45,53 (1,36 – 116,28)	99,64 (46,87, 197,25)	22,82 [1,93, 58,88]	23,64 [18,74, 28,55]

^aBiópsias musculares foram obtidas do gastrocnêmio para as Coortes 1, 4 e 5a, e do bíceps para as Coortes 2, 3 e 5b.

^bA mudança em relação à linha de base foi estatisticamente significativa para todas as medidas

^cPacientes com dados de consulta na linha de base e pós-linha de base (N=6)

^dAjustado para conteúdo muscular

Efeito em longo prazo

Os dados sobre a durabilidade do tratamento ainda são limitados nesta fase. Em uma análise integrada de 50 pacientes que receberam a dose de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg nos 3 estudos clínicos: 9001-101 [N=3]; 9001-102 [N=27]; e 9001-103 [N=20], em comparação com controle externo ponderado por escore de propensão (CE), a diferença de alteração da média dos mínimos quadrados (MMQ) suporta a eficácia clínica de **Elevidys**[®] 2 anos após a infusão. Uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,043$) na NSAA é apoiada por um efeito consistente do tratamento observado em testes funcionais cronometrados incluindo o tempo para levantar do chão e o tempo de caminhada/corrida de 10 metros.

No estudo 9001-103 coorte 1, após a infusão de **Elevidys**[®], foi observado um aumento médio clinicamente significativo na pontuação total da NSAA desde a linha de base até à semana 52 de 4,0 (DP: 3,5) pontos e até à semana 104 de 3,6 (DP: 4,3) pontos.

No momento das análises definidas pelo protocolo final, foi observada a manutenção da melhora na pontuação total da NSAA 5 anos após o tratamento no Estudo 9001-101 (n=4), quando os pacientes tinham de 9 a 11 anos de idade.

9001-101

Em um estudo aberto de pacientes do sexo masculino deambuladores com DMD (N=4) de 4 a 7 anos de idade com uma mutação com mudança do quadro de leitura [“frameshift”] ou com formação de códon de parada prematuro nos éxons 18-58 do gene *DMD* receberam uma única infusão IV de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg de **Elevidys**[®] em uma veia periférica de membro (braço ou perna).

Na linha basal, 75% dos pacientes eram brancos com idade média de 5,1 anos (intervalo: 4 a 6 anos), peso médio de 18,1 Kg (intervalo: 13,7 a 21,4 Kg), pontuação total média na NSAA de 20,5 (intervalo: 18 a 26), tempo médio para levantar-se do chão de 3,68 segundos (intervalo: 3,0 a 4,1 s). Todos os pacientes estavam recebendo uma dose estável de corticosteroides por pelo menos 12 semanas antes da infusão de **Elevidys**[®] e durante o primeiro ano do estudo e tinham níveis não elevados de anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74 no período basal (títulos $\leq 1:400$), conforme determinado por imunoenensaio ELISA.

O objetivo primário do estudo foi avaliar a segurança. Os objetivos secundários foram avaliar a expressão da microdistrofina de **Elevidys**[®] e o teste cronometrado de 100 metros. As biópsias musculares foram obtidas na linha de base e no Dia 90 em todos os pacientes.

No Dia 90, foi observado um aumento médio para 70,52% da expressão normal (intervalo: 13,50 a 182,63%) na expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®] por *Western blot*, para 93,59% em relação ao controle (intervalo: 58,77 a 157,82%) na intensidade da fibra por imunofluorescência (IF) e para 81,18% (intervalo: 73,45 a 96,19%) na porcentagem de fibras positivas para distrofina (PDPF) por IF em relação à linha de base. O aumento médio desde o período basal até o Dia 90 nas cópias de genoma vetorial por núcleo medido por reação em cadeia da polimerase digital em gotas (ddPCR) foi de 5,71 (intervalo: 2,15 a 9,88).

Melhoras nos desfechos funcionais foram observadas no Ano 1 após a infusão de **Elevidys**[®] com um aumento médio em relação à linha de base de 5,5 (intervalo: 2 a 8) na pontuação total na NSAA e redução média em relação à linha de base de 9,05 segundos (intervalo: 23,6 a 2,4) no tempo para caminhar 100 metros. Os ganhos em aumento médio em relação ao período basal na pontuação total da NSAA permaneceram estáveis após 5 anos de acompanhamento (7,5 [intervalo: 5 a 10]), com uma redução média em relação à linha base de 4,02 segundos (intervalo: 10,6 a +0,3) no tempo para caminhar 100 metros.

9001-102

O 9001-102 é um estudo multicêntrico completo em 3 partes que consiste em:

- Parte 1: um período de 48 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

- Parte 2: um período de 48 semanas que teve início após a conclusão da Parte 1. Todos os pacientes que receberam placebo durante a Parte 1 foram tratados com **Elevidys**[®] e aqueles tratados com **Elevidys**[®] durante a Parte 1 receberam placebo
- Parte 3: um período contínuo de acompanhamento aberto

Na **Parte 1**, pacientes do sexo masculino deambuladores com DMD (N=41) de 4 a 7 anos de idade que têm uma mutação com alteração da matriz de leitura [“frameshift”] confirmada ou mutação com formação de códon de parada prematuro entre os éxons 18 e 58 do gene *DMD* foram randomizados 1:1 para receber uma infusão intravenosa única de **Elevidys**[®] (N=20) ou placebo (N=21) através de uma veia periférica do membro. A randomização foi estratificada por idade (4 a 5 anos vs. 6 a 7 anos). Oito pacientes receberam $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg de **Elevidys**[®] e 12 pacientes receberam uma dose menor. As principais características demográficas e de linha de base são apresentadas na Tabela 5 abaixo.

Tabela 5: Principais Características Demográficas e de linha de base (Parte 1)

Característica	Elevidys [®] (n=20)	Placebo (n=21)
Grupo racial Branco (%)	65	81
Idade média [intervalo] (anos)	6,29 [4,47 - 7,85]	6,24 [4,34 - 7,98]
Peso médio [intervalo] (kg)	23,28 [18,0 a 34,5]	21,60 [15,0 a 30,0]
Pontuação total da NSAA [intervalo]	19,8 [13 - 26]	22,6 [15 - 29]
Tempo médio para levantar-se do chão [intervalo] (segundos)	5,10 [3,2 - 10,4]	3,56 [2,7 - 4,8]

Todos os pacientes estavam tomando uma dose estável de corticosteroides por pelo menos 12 semanas antes da infusão de **Elevidys**[®]. Todos os pacientes randomizados tinham níveis não elevados de anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 no período basal (títulos \leq 1:400), conforme determinado pelo imunoenensaio ELISA.

Um dia antes da infusão de **Elevidys**[®], a dose de corticosteroide precedente do paciente com DMD foi aumentada para pelo menos 1 mg/kg de corticosteroide (equivalente de prednisona) diariamente, e mantida por pelo menos 60 dias após a infusão, a menos que uma redução precoce fosse clinicamente indicada.

Os objetivos primários do estudo foram avaliar o efeito de **Elevidys**[®] na expressão da microdistrofina de **Elevidys**[®] conforme medido por *Western blot* e na pontuação total da *North Star Ambulatory Assessment* [Avaliação da Deambulação North Star] (NSAA). As biópsias musculares foram obtidas no período basal antes do tratamento e na semana 12 em todos os pacientes. Os objetivos secundários foram avaliar o efeito de **Elevidys**[®] nas avaliações de capacidade física e na expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®] conforme medido pela intensidade da fibra por imunofluorescência (IF) e porcentagem de fibras positivas para distrofina IF (PDF). Os resultados do desfecho biológico são apresentados na Tabela 6.

A diferença do tratamento na pontuação total da NSAA comparando-se **Elevidys**[®] e placebo não foi estatisticamente significativa ($p=0,373$) 48 semanas após a infusão de **Elevidys**[®]. No entanto, a alteração média em relação ao período basal na pontuação total da NSAA foi numericamente maior em todos os momentos para o grupo tratado com **Elevidys**[®] em comparação com o grupo placebo, mostrando um aumento médio de 1,7 pontos em 48 semanas (erro padrão [SE]: 0,6) em pacientes tratados com **Elevidys**[®] em comparação com 0,9 (SE: 0,6) pontos em pacientes tratados com placebo.

Após a quebra do cegamento, um desequilíbrio estatisticamente significativo na avaliação funcional na linha de base foi observado entre os grupos de tratamento, impulsionado pela faixa etária de 6 a 7 anos de idade. A diferença do tratamento na pontuação total da NSAA 48 semanas após a infusão **Elevidys**[®] em comparação ao placebo foi nominalmente estatisticamente significativa para pacientes da pesquisa de 4 a 5 anos ($p=0,0172$), mas não para

aqueles de 6 a 7 anos ($p=0,5384$). Esse desequilíbrio confundiu as estimativas do efeito do tratamento. Uma análise de comparação com um controle externo ponderado pelo escore de propensão foi realizada para estimar o efeito do tratamento e descrita na Análise de Controle Externo abaixo.

Na **Parte 2**, os pacientes cruzados em placebo tratados com **Elevidys**[®] tiveram um aumento médio de 2,4 (desvio padrão [DP]: 4,4) em relação à linha de base da Parte 2 até a Semana 48 na pontuação total da NSAA.

Para os pacientes tratados com **Elevidys**[®] da Parte 1, a pontuação total média da NSAA permaneceu estável com uma alteração de 0,1 (DP: 6,6) em relação ao período basal até a Semana 96.

Tabela 6: Resumo da alteração média da expressão da proteína microdistrofina de Elevidys[®] em relação à linha de base, conforme medido por Western Blot, imunofluorescência (IF) e IF PDPF (Parte 1 e Parte 2, Intenção de Tratar)^a

	Elevidys [®] na Parte 1	Elevidys [®] na Parte 2
Western blot (% Controle)		
Parte 1 Semana 12	n = 20	n ^b = 21
Média (DP)	23,82 (39,76)	0,14 (1,24)
Parte 2 Semana 12	n = 18	n = 21
Média (DP)	19,10 (36,43)	39,64 (31,79)
Intensidade da fibra por IF (% Controle)		
Parte 1 Semana 12	n = 20	n ^b = 21
Média (DP)	25,81 (46,23)	-0,48 (6,29)
Parte 2 Semana 12	n = 18	n = 21
Média (DP)	38,30 (62,83)	74,09 (47,69)
PDPF por IF (%)		
Parte 1 Semana 12	n = 20	n ^b = 21
Média (DP)	23,88 (25,58)	5,09 (12,96)
Parte 2 Semana 12	n = 18	n = 21
Média (DP)	57,12 (30,63)	78,92 (22,47)

^a Biópsias musculares foram obtidas do gastrocnêmio

^b Os pacientes receberam placebo

Análise de Controle Externo

Dados da avaliação física funcional de pacientes tratados com **Elevidys**[®] $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg na Coorte 1 dos Estudos 9001-101, 9001-102 e 9001-103 foram integrados e comparados com pacientes de controle externo com DMD seguindo a ponderação pelo escore de propensão. As coortes de análise para NSAA são apresentadas na Tabela 7

Os dados de controle externo foram obtidos do *Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne Natural History Study (DNHS), Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy (FOR-DMD)* e NCT01865084 um estudo de fase 3 randomizado, controlado por placebo de 3 braços. Os pacientes do controle externo (CE) nesta análise foram selecionados com base em critérios de inclusão consistentes com as características dos pacientes incluídos nos Estudos 9001-101, 9001-102 e na Coorte 1 do estudo 9001-103 e foram ponderados pelo escore de propensão.

Tabela 7: Principais características da linha de base

	1 ano Elevidys® (N=52)	1 ano Controle externo (N=120)	2 anos Elevidys® (N=50)	2 anos Controle externo (N=69)
Idade média [intervalo] (anos)	6,44 [4,0 - 8,9]	6,66 [4,2 - 8,9]	6,49 [4,4 - 8,9]	6,58 [4,8 - 8,7]
Pontuação total da NSAA [intervalo]	22,1 [13 - 30]	21,5 [13 - 30]	22,1 [13 - 30]	21,4 [15 - 30]
Tempo para levantar do chão [intervalo] (segundos)	4,48 [2,4 a 10,4]	4,51 [1,9 a 10,2]	4,47 [2,4 a 10,4]	4,60 [1,9 a 10,2]

O desfecho primário foi a mudança em 1 ano em relação ao valor basal na pontuação total da NSAA e a mudança em 2 anos na pontuação total da NSAA em relação ao valor basal foi um desfecho secundário importante.

Tabela 8: Alteração na pontuação total da NSAA desde a linha de base para o grupo integrado tratado com Elevidys® versus conjunto de dados de controle externo

	1 ano Elevidys®^{ab} (N=52)	1 ano Controle externo (N=120)	2 anos Elevidys® (N=50)	2 anos Controle externo (N=69)
Pontuação total da NSAA (desvio padrão [DP])				
Linha de base média (DP)	22,1 (3,8)	21,5 (2,9)	22,1 (3,8)	21,4 (3,2)
Análise de regressão linear ponderada				
Alteração da Média dos Mínimos Quadrados (MMQ) (IC 95%)	2,3 (1,6, 3,0)	-0,1 (-0,8, 0,6)	1,1 (-0,1, 2,3)	-0,7 (-2,0, 0,6)
Diferença de alteração MMQ (IC 95%)	2,5 (1,5, 3,4)		1,8 (0,1, 3,6).	
Valor P	<0,0001		<0,0429	

^a 48 semanas para 9001-101 e 9001-102 e 52 semanas para 9001-103 Coorte 1

^b Todos os pacientes que receberam $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg de Elevidys® por ddPCR

Coorte de análise do Estudo 9001-103: 1 ano após o tratamento os pacientes tratados com Elevidys® no Estudo 9001-103 Coorte 1 (n = 20) também mostraram uma melhora na mudança na pontuação total da NSAA desde a linha de base em comparação com sua coorte de controle externo ponderado por escore de propensão (n=97) (diferença da alteração da MMQ 3,0; valor p <0,0001). Dois anos após o tratamento, os pacientes tratados com Elevidys® (n=20) também mostraram uma melhora na alteração na pontuação total da

NSAA em relação ao valor basal em comparação com sua coorte de controle externo ponderada pelo escore de propensão (n = 61) (diferença de alteração na MMQ de 3,1; valor p <0,0031).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

Delandistrogênio moxeparvoveque é um produto de terapia gênica recombinante composto por 3 componentes: 1) vetor: um vetor não replicante, recombinante, do vírus adenoassociado sorotipo rh74 (AAVrh74); 2) promotor: um componente regulador do gene MHCK7 que compreende um promotor de creatina quinase 7 e um intensificador de cadeia pesada de α -miosina; 3) transgene, contidos no cassete de expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®].

Vetor:

Estudos clínicos e não clínicos demonstraram a transdução do sorotipo AAVrh74 em células musculares esqueléticas. Além disso, em estudos não clínicos, a transdução do sorotipo AAVrh74 foi demonstrada em células cardíacas e do diafragma.

Promotor:

O promotor/intensificador MHCK7 conduz a expressão do transgene e tem sido mostrado em modelos animais conduzir a expressão da proteína microdistrofina transgênica de **Elevidys**[®] predominantemente no músculo esquelético (incluindo diafragma) e músculo cardíaco, com níveis mínimos a indetectáveis de expressão da proteína microdistrofina de **Elevidys**[®] em outros tecidos. Em estudos clínicos, as análises da biópsia muscular confirmaram a expressão da proteína microdistrofina de **Elevidys**[®] no músculo esquelético.

Transgene:

A DMD é causada por uma mutação no gene DMD, resultando em falta de proteína distrofina funcional. Delandistrogênio moxeparvoveque introduz um transgene que codifica elementos funcionais do gene DMD em células esqueléticas e células cardíacas transduzidas conforme observado em estudos não clínicos, com o objetivo de prolongar a expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®] em pacientes com uma mutação no gene DMD.

Elevidys[®] produz proteína funcional microdistrofina de **Elevidys**[®] em pacientes com uma mutação no gene DMD. A proteína microdistrofina de **Elevidys**[®] expressa pelo delandistrogênio moxeparvoveque proporciona uma ligação entre os ambientes intra e extracelulares destinados a estabilizar o sarcolema durante a contração muscular. Espera-se que a manutenção da integridade do sarcolema proteja as células musculares de lesão induzida por contração e preserve a função muscular, sendo o objetivo do tratamento melhorar ou estabilizar a DMD.

Propriedades Farmacocinéticas

Dados não clínicos

A biodistribuição de **Elevidys**[®] foi avaliada em amostras de tecido coletadas de camundongos DMD^{MDX}, camundongos WT, ratos DMD^{MDX} e macacos rhesus após administração intravenosa. Os maiores valores globais de cópias de genoma vetorial foram detectados no fígado, coração, adrenais/aorta (apenas investigados em camundongo) e músculo esquelético, enquanto os níveis mais baixos foram detectados no SNC e gônadas em até 52 semanas após a injeção.

Dados Clínicos

Após a administração IV, o genoma vetorial de **Elevidys**[®] passa por rápida distribuição pela circulação sistêmica e se distribui amplamente nos tecidos musculares alvo, seguido de eliminação na urina e nas fezes. A extensa biodistribuição de **Elevidys**[®] e a transdução de tecido são detectadas nos grupos de tecido muscular alvo e quantificadas nas biópsias do gastrocnêmio ou do bíceps femoral obtidas de pacientes com DMD. A avaliação da exposição do genoma vetorial de **Elevidys**[®] em biópsias musculares clínicas na Semana 12 após a dose, expressa como cópias por núcleo, revelou uma distribuição e transdução robustas de **Elevidys**[®] com um valor médio observado de 3 cópias por núcleo na dose clinicamente proposta de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg nos estudos SRP-9001-101, SRP-9001-102, SRP-9001-103 e SRP-9001-301.

Como uma terapia gênica baseada em AAV que consiste em um capsídeo de proteína que contém o genoma do DNA transgênico de interesse, as proteínas do capsídeo de **Elevidys**[®] são quebradas por meio da degradação proteossomal após a entrada do AAV nas células alvo. Desse modo, não é provável que **Elevidys**[®] exiba o potencial de interação medicamentosa mediada por enzimas metabolizadoras de medicamento conhecidas (baseadas no citocromo P450) e transportadores de medicamento. A meia-vida de eliminação estimada do genoma vetorial de **Elevidys**[®] no soro é de aproximadamente 12 horas, e espera-se que a maior parte do medicamento seja eliminada do soro 1 semana após a dose. Nos excretas, a meia-vida de eliminação estimada do genoma vetorial de **Elevidys**[®] é de 41 horas, 56 horas e 59 horas na urina, fezes e saliva, respectivamente.

É importante ressaltar que as características gerais do perfil de concentração sérica-tempo foram consistentes em uma ampla população pediátrica e adulta com DMD (3 a 20 anos de idade) e pacientes deambuladores e não deambuladores.

Farmacocinética em populações especiais

Nenhum estudo farmacocinético com **Elevidys**[®] foi realizado em populações especiais.

Farmacologia Animal

No modelo de camundongo DMD^{MDX}, a administração de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg de Elevidys[®] levou à expressão da microdistrofina de **Elevidys**[®] em vários músculos esqueléticos, incluindo o diafragma (variação de ~15-100%, medido por PDPF), e coração (~100-300%, medido por *Western blot*) em comparação com os níveis de controles normais, localização apropriada na membrana e um aumento de 26-37% na força específica para o músculo tibial anterior em comparação com os controles.

Dados adicionais no modelo de rato DMD^{MDX}, que tem um fenótipo cardíaco mais grave, confirmaram a melhora em termos funcionais e histológicos. Além disso, houve localização apropriada no sarcolema e melhora da deambulação e da função cardíaca. Isso está correlacionado com a sobrevida estendida nos animais tratado com SRP-9001.

Foi observada redução da expressão de microdistrofina de **Elevidys**[®] em primatas não humanos (NHP) com títulos de anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 pré-existentes naturalmente >1:400, comparado com animais com títulos de anticorpos abaixo deste limite. Primatas não humanos que receberam novamente a dose com $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg de **Elevidys**[®] com títulos elevados de anticorpos de ligação total IgG anti-AAVrh74 ($\geq 1:51.200$) demonstraram eventos adversos que incluíam alterações respiratórias, vômito, alterações na frequência cardíaca, palidez e necessidade de intervenção com difenidramina, dexametasona e oxigênio.

A expressão da proteína microdistrofina de **Elevidys**[®] em NHP com expressão normal de distrofina não levou a quaisquer achados adversos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Elevidys[®] é contraindicado em pacientes com:

- hipersensibilidade conhecida ao delandistrogênio moxeparvoveque ou a qualquer um dos excipientes.
- qualquer deleção que inclua o éxon 8 e/ou éxon 9 no gene *DMD* (vide item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- títulos elevados (>1:400) de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

A fim de melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome comercial e o(s) número(s) de lote do produto administrado, o número de frascos para injetáveis de cada lote e o(s) número(s) de lote da embalagem do paciente devem ser claramente registrados (ou declarados) no arquivo do paciente. Cada embalagem de paciente pode conter frascos de diferentes lotes de produção. É necessário cautela ao registrar todos os números de lote.

Reações relacionadas à infusão

Ocorreram reações relacionadas com a infusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia, durante ou até várias horas após a administração de **Elevidys**[®]. Os sintomas incluíram um ou mais dos seguintes: taquicardia, taquipneia, inchaço dos lábios, dificuldade em respirar, dilatação nasal, urticária, rubor, prurido labial, erupção cutânea, queilite, vômitos, náuseas e pirexia.

No caso de uma reação relacionada com a infusão, a administração de **Elevidys**[®] pode ser retardada ou interrompida com base na apresentação clínica do paciente. Interrompa a infusão em caso de anafilaxia. Considere o tratamento com corticosteroide, anti-histamínico e outras medidas para o manejo de uma reação relacionada à infusão (ver “8. POSOLOGIA E MODE DE USAR”). Uma vez resolvida, a infusão de **Elevidys**[®] pode ser reiniciada a uma velocidade mais baixa, a critério do médico, com base na gravidade da reação e na apresentação clínica do paciente.

Informe os pacientes e cuidadores sobre os sinais e sintomas de reação relacionada à infusão e aconselhe-os a entrar em contato com um médico imediatamente se o paciente apresentar algum sinal ou sintomas.

Lesão Hepática Aguda Grave

Lesão hepática aguda grave foi observada com **Elevidys**[®]. A administração de **Elevidys**[®] pode resultar em elevações das enzimas hepáticas (por exemplo, GGT, ALT) e bilirrubina total, geralmente observadas em 8 semanas.

O tratamento com corticosteroides sistêmicos é recomendado para pacientes antes e após a infusão de **Elevidys**[®] (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Postergar a administração de **Elevidys**[®] em pacientes com doença hepática aguda até que seja resolvida ou controlada. Pacientes com comprometimento hepático preexistente, doença hepática crônica ou doença hepática aguda (p. ex., infecção viral hepática aguda) podem apresentar maior risco de lesão hepática aguda grave. Pacientes com comprometimento hepático, doença hepática aguda, doença hepática crônica ou elevação de GGT não foram avaliados nos estudos clínicos de **Elevidys**[®] (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Uso em Populações Especiais).

Em estudos clínicos, o aumento no teste de função hepática foi relatado muito comumente, normalmente 8 semanas após a infusão de **Elevidys**[®], sendo a maioria dos casos assintomática (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Os casos foram resolvidos espontaneamente ou com corticosteroides e resolvidos sem sequelas clínicas em 2 meses. Nenhum caso de insuficiência hepática foi relatado.

Antes da administração de **Elevidys**[®], realizar o teste de enzimas hepáticas (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Monitorar a função hepática (exame clínico, GGT e bilirrubina total) semanalmente durante os primeiros 3 meses após a infusão de **Elevidys**[®]. Continuar monitorando se clinicamente indicado, até que os resultados se normalizem (exame clínico normal, GGT e níveis totais de bilirrubina retornam a níveis próximos aos basais). Ajustar o regime de corticosteroides quando indicado. Se houver suspeita de lesão hepática aguda grave, recomenda-se consultar um especialista.

Miosite imunomediada

Em estudos clínicos observou-se miosite imunomediada aproximadamente 1 mês após a infusão de **Elevidys**[®] em pacientes com mutações de deleção envolvendo o éxon 8 e/ou o éxon 9 do gene *DMD*. Foram observados sintomas de fraqueza muscular grave, incluindo disfagia, dispneia e hipofonia. Em um caso de miosite imunomediada com risco à vida, esses sintomas desapareceram durante a hospitalização após tratamento com imunomodulador adicional, com exceção da força muscular, que melhorou gradualmente, mas não retornou ao nível basal. Essas reações imunológicas podem ser decorrentes de uma resposta baseada em células T devido à falta de autotolerância a uma região específica codificada pelo transgene correspondente aos éxons 1–17 do gene *DMD*.

Estão disponíveis dados limitados sobre o uso de **Elevidys**[®] em pacientes com mutações no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17 e/ou éxons 59 a 71. Pacientes com deleções nessas regiões podem estar em risco de uma reação de miosite imunomediada grave. **Elevidys**[®] é contraindicado em pacientes com qualquer deleção no éxon 8 e/ou éxon 9 no gene *DMD* devido ao risco aumentado de uma reação de miosite imunomediada grave (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Aconselhar os pacientes e cuidadores a entrarem em contato com um médico imediatamente se o paciente sentir qualquer aumento inexplicável de dor, sensibilidade ou fraqueza muscular, incluindo disfagia, dispneia ou hipofonia, pois podem ser sintomas de miosite. Considerar tratamento com imunomodulador adicional (imunossuppressores além de corticosteroides) com base na apresentação clínica e no histórico médico do paciente se esses sintomas ocorrerem.

Miocardite

Miocardite grave aguda e elevações de troponina-I foram observadas em estudos clínicos. O risco de sequelas de miocardite pode aumentar em pacientes com cardiomiopatia pré-existente de DMD.

Monitorar a troponina-I antes da infusão de **Elevidys**[®] e pelo menos semanalmente durante o primeiro mês após a infusão. Continuar monitorando se clinicamente indicado.

Aconselhar os pacientes e cuidadores a entrarem em contato com um médico imediatamente se o paciente apresentar sintomas cardíacos, como dor no peito ou falta de ar.

Imunogenicidade

Os resultados do ensaio de imunogenicidade são altamente dependentes de diversos fatores, incluindo sensibilidade e especificidade do ensaio, metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e doença subjacente. Por essas razões, a comparação entre a incidência de anticorpos ao **Elevidys**[®] e a incidência de anticorpos a outros produtos pode ser enganosa.

Anticorpos anti-AAVrh74

Nos estudos clínicos do **Elevidys**[®] os pacientes deviam ter anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74 $\leq 1:400$, medidos os anticorpos IgG de ligação total por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA). A segurança e eficácia de **Elevidys**[®] em pacientes com títulos elevados de anticorpos IgG de ligação total anti-AAVrh74 ($>1:400$) não foram avaliadas.

Em quatro estudos clínicos (9001-101, 9001-102, 9001-103 e 9001-301 Parte 1) que avaliaram um total de 156 pacientes, anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 elevados ($\geq 1:400$) foram observados em todos os pacientes após uma única infusão de **Elevidys**[®].

A readministração de **Elevidys**[®] não foi avaliada (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Imunidade pré-existente contra AAVrh74

Realizar testes basais para a presença de anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74, antes da administração de **Elevidys**[®] (vide item “7. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

A segurança e eficácia de **Elevidys**[®] em pacientes com títulos elevados de anticorpos de ligação total anti-AAVrh74 não foram avaliadas. A administração de **Elevidys**[®] não é recomendada em pacientes com títulos elevados de anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74.

A readministração de **Elevidys**[®] não foi avaliada. Em primatas não humanos com títulos de anticorpo de ligação total anti-AAVrh74 significativamente elevados que receberam uma administração repetida de delandistrogeno moxeparvoveque, foram observados eventos adversos. A readministração de **Elevidys**[®] não é recomendada.

Exames laboratoriais pós-administração

Realize os seguintes testes após a administração de **Elevidys**[®]:

- Função hepática (exame clínico, GGT e bilirrubina total) semanalmente durante os primeiros 3 meses. Continue o monitoramento, se clinicamente indicado, até que os resultados não sejam dignos de nota (exame clínico normal, GGT e níveis de bilirrubina total retornem aos níveis próximos aos basais).
- Contagem de plaquetas semanalmente durante as primeiras duas semanas. Continue monitorando se clinicamente indicado.
- Troponina-I semanalmente durante o primeiro mês. Continue monitorando se clinicamente indicado.

Segurança Não Clínica

Os dados não clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade na reprodução.

Genotoxicidade

Não foram conduzidos estudos de genotoxicidade, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva com **Elevidys**[®]. Uma investigação de sequenciamento por enriquecimento de alvo foi realizada em tecidos hepáticos de primatas não humanos para investigar a integração potencial de um AAV substituto de SRP-9001 no genoma. Como esperado para terapias gênicas baseadas em AAV, foi detectado um baixo nível de integração aleatória. A exposição da linhagem germinativa em camundongos selvagens machos e fêmeas (C57BL/6J) e camundongos DMD^{MDX} machos foi avaliada usando um ensaio de hibridização *in-situ* avaliando o genoma vetorial e o mRNA do transgene. A expressão nos ovários e testículos foi detectada em níveis muito baixos ou insignificantes, o que demonstra que a transmissão na linhagem germinativa de **Elevidys**[®] não é esperada.

Risco Teórico de Tumorigenicidade Devido à Integração do Vetor

Existe um risco teórico de tumorigenicidade devido à integração do DNA do vetor AAV ao genoma.

Delandistrogeno moxeparvoveque consiste em um vetor AAV não replicante cujo DNA persiste predominantemente em forma episomal. Casos raros de integração aleatória de DNA do vetor ao DNA humano são possíveis com AAV recombinante. A relevância clínica de eventos individuais de integração é desconhecida, mas reconhece-se que eventos individuais de integração podem potencialmente contribuir para um risco de tumorigenicidade.

Nenhum experimento de integração ao genoma vetorial para delandistrogeno moxeparvoveque foi conduzido. No entanto, a integração de um vetor substituto de delandistrogeno moxeparvoveque (rAAVrh74.CMV.eGFP) foi investigada usando sequenciamento por enriquecimento de alvo (TES)

Os dados mostraram um baixo nível de integração aleatória em amostras de fígado de primatas não humanos. Não houve achados adversos relacionados à tumorigenese a partir de dados de animais acompanhados por 24 semanas após receberem tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque. Nenhum caso de malignidade cancerígena foi relatado em ensaios clínicos com delandistrogeno moxeparvoveque.

Outros

Além da reversão das características distróficas nos tecidos musculares, não houve achados micro ou macroscópicos relacionados à administração de até $4,02 \times 10^{14}$ gv/kg de **Elevidys**[®] em camundongos C57BL/6J ou DMD^{MDX}, considerados relevantes para a saúde humana. Camundongos tratados com **Elevidys**[®] não apresentaram alterações relevantes na patologia clínica, hematologia ou observações clínicas.

Nenhum anticorpo contra AAVrh74 (seroconversão) após a aplicação tópica do vetor AAVrh74.CMV.eGFP (substituto SRP-9001) na conjuntiva (ou seja, uma membrana mucosa) foi demonstrado em uma dose de até 10^{10} vg.

Uso em Populações Especiais

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Mulheres e Homens com Potencial Reprodutivo

Não há informações sobre o efeito de **Elevidys**[®] na fertilidade humana. Não foram realizados estudos de fertilidade ou reprodução em animais. Com base em dados não clínicos, não é esperada transmissão na linhagem germinativa.

Gravidez e Lactação

Dados em humanos sobre o uso durante a gravidez ou lactação não estão disponíveis, e estudos de fertilidade ou reprodução em animais não foram realizados.

Uso Pediátrico

Consultar o item 2. Resultados de Eficácia

Uso Geriátrico

A segurança e eficácia de **Elevidys**[®] em pacientes geriátricos não foram estudadas.

Comprometimento Renal

A segurança e eficácia de **Elevidys**[®] em pacientes com comprometimento renal não foram estudadas.

Comprometimento Hepático

A segurança e eficácia de **Elevidys**[®] em pacientes com comprometimento hepático, doença hepática aguda, doença hepática crônica ou elevação de GGT não foram estudadas.

Postergar a administração de **Elevidys**[®] em pacientes com doença hepática aguda até que esteja resolvida ou controlada. Pacientes com comprometimento hepático preexistente, doença hepática crônica ou doença hepática aguda (por exemplo, infecção viral hepática aguda) podem apresentar risco aumentado de lesão hepática aguda grave.

Em estudos clínicos, o aumento no teste de função hepática foi relatado muito comumente em pacientes após a infusão de **Elevidys**[®] (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa com **Elevidys**[®]

Vacinações

Antes de iniciar o regime recomendado de corticosteroide pré-infusão de **Elevidys**[®], considerar o estado de vacinação do paciente. Os pacientes devem receber todas as imunizações programadas de rotina de acordo com as recomendações locais e, sempre que possível, o calendário de vacinação deve ser ajustado de forma adequada para acomodar o regime de corticosteroide recomendado antes e depois da infusão de **Elevidys**[®].

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fornecimento do medicamento

A dose de **Elevidys**[®] e o número exato de frascos necessários para cada paciente são calculados de acordo com o peso do paciente.

Cada embalagem de **Elevidys**[®] pode conter diferentes lotes do medicamento.

Tabela 9: Dose Recomendada de Elevidys[®]

Faixa Peso do paciente (kg)	Número de Frascos Necessários	Volume de dose (mL)
10,0 – 10,4	10	100
10,5 – 11,4	11	110
11,5 – 12,4	12	120

12,5 – 13,4	13	130
13,5 – 14,4	14	140
14,5 – 15,4	15	150
15,5 – 16,4	16	160
16,5 – 17,4	17	170
17,5 – 18,4	18	180
18,5 – 19,4	19	190
19,5 – 20,4	20	200
20,5 – 21,4	21	210
21,5 – 22,4	22	220
22,5 – 23,4	23	230
23,5 – 24,4	24	240
24,5 – 25,4	25	250
25,5 – 26,4	26	260
26,5 – 27,4	27	270
27,5 – 28,4	28	280
28,5 – 29,4	29	290
29,5 – 30,4	30	300
30,5 – 31,4	31	310
31,5 – 32,4	32	320
32,5 – 33,4	33	330
33,5 – 34,4	34	340
34,5 – 35,4	35	350
35,5 – 36,4	36	360
36,5 – 37,4	37	370
37,5 – 38,4	38	380
38,5 – 39,4	39	390
39,5 – 40,4	40	400
40,5 – 41,4	41	410
41,5 – 42,4	42	420
42,5 – 43,4	43	430
43,5 – 44,4	44	440
44,5 – 45,4	45	450
45,5 – 46,4	46	460
46,5 – 47,4	47	470
47,5 – 48,4	48	480
48,5 – 49,4	49	490
49,5 – 50,4	50	500

50,5 – 51,4	51	510
51,5 – 52,4	52	520
52,5 – 53,4	53	530
53,5 – 54,4	54	540
54,5 – 55,4	55	550
55,5 – 56,4	56	560
56,5 – 57,4	57	570
57,5 – 58,4	58	580
58,5 – 59,4	59	590
59,5 – 60,4	60	600
60,5 – 61,4	61	610
61,5 – 62,4	62	620
62,5 – 63,4	63	630
63,5 – 64,4	64	640
64,5 – 65,4	65	650
65,5 – 66,4	66	660
66,5 – 67,4	67	670
67,5 – 68,4	68	680
68,5 – 69,4	69	690
69,5 e acima	70	700

Elevidys® deve ser armazenado e transportado a $\leq -60^{\circ}\text{C}$.

Elevidys® pode ser refrigerado por até 14 dias entre 2°C e 8°C . Não congelar novamente.

NÃO COLOCAR DE VOLTA NO REFRIGERADOR DEPOIS DE ATINGIR A TEMPERATURA AMBIENTE. NÃO AGITE.

Uma vez transferido do frasco para a seringa, **Elevidys®** deve ser administrado imediatamente por infusão porque o medicamento não contém nenhum conservante antimicrobiano.

Se **Elevidys®** for transferido do frasco para a seringa em condições assépticas no ambiente de cuidados de saúde, o medicamento na seringa com tampa pode ser usado dentro de **6 horas após ser colocado na seringa**. As seringas devem ser mantidas em temperatura ambiente antes e durante a administração.

Características do medicamento

Elevidys® é um líquido límpido e incolor que pode apresentar alguma opalescência e conter partículas brancas a esbranquiçadas.

Não use **Elevidys®** se o medicamento estiver turvo ou descolorido.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Instruções especiais de uso, manuseio e descarte

Elevidys[®] destina-se apenas para uso único.

Este medicamento é um produto de terapia gênica. O uso, o manuseio e o descarte deste produto devem estar de acordo com as diretrizes locais de biossegurança.

A eliminação dos vetores de **Elevidys**[®] ocorre principalmente por meio de resíduos corporais. Forneça instruções aos cuidadores e familiares sobre a higiene adequada das mãos ao entrar em contato direto com os resíduos corporais do paciente. Essas precauções devem ser seguidas durante um mês após a infusão de **Elevidys**[®].

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

A liberação de produtos farmacêuticos no meio ambiente deve ser minimizada. Os medicamentos não devem ser descartados na rede de esgoto.

Os seguintes pontos devem ser rigorosamente observados em relação ao uso e descarte de seringas e outros materiais cortantes:

- Agulhas e seringas nunca devem ser reutilizadas.
- Colocar todas as agulhas e seringas usadas em um recipiente para objetos cortantes (recipiente descartável à prova de perfuração).

Precauções especiais para descarte. Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser descartado em conformidade com as diretrizes locais.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Geral

Os pacientes tratados com **Elevidys**[®] devem ter uma mutação confirmada no gene *DMD*. (vide item “1. INDICAÇÕES”).

A terapia com **Elevidys**[®] só deve ser administrada sob a supervisão de um profissional de saúde. **Elevidys**[®] deve ser administrado em um ambiente onde o tratamento para reações relacionadas à infusão esteja imediatamente disponível (veja “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Exames laboratoriais de linha de base antes da administração de **Elevidys**[®] (vide item 5. Advertências e Precauções):

- a. Função hepática (por exemplo, GGT, bilirrubina total)
- b. Contagem de plaquetas
- c. Troponina-I
- d. Anticorpos anti-AAVrh74.

Postergar a administração de **Elevidys**[®] em pacientes com infecções concomitantes até que a infecção esteja resolvida ou controlada.

Dosagem recomendada

Elevidys[®] é administrado uma única (uma vez) infusão intravenosa.

A dose recomendada de **Elevidys**[®] é determinada pelo peso corporal*:

Peso corporal	Dose
10 – 70 kg**	$1,33 \times 10^{14}$ genomas vetorais (gv)/kg
70 kg ou mais	$9,31 \times 10^{15}$ genomas vetorais

* Para ver uma tabela detalhada de dose recomendada de **Elevidys**[®], consulte o item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

** O peso corporal deve ser arredondado para o kg mais próximo. Para pacientes de 70 kg: $1,33 \times 10^{14}$ genomas vetorais (gv)/kg x 70 kg = $9,31 \times 10^{15}$ genomas vetorais.

Regime de corticosteroides

Respostas imunológicas ao vetor AAVrh74 podem ocorrer após a administração de delandistrogeno moxeparvoveque (consulte o item 5. Advertências e Precauções). Para reduzir o risco associado a uma resposta imunológica, corticoterapia deve ser iniciada antes da infusão de **Elevidys**[®] (consultar a Tabela 10).

Iniciar um regime de corticosteroide seguindo o cronograma apropriado na Tabela 10. Esse regime é recomendado por um período mínimo de 60 dias após a infusão, a menos que seja clinicamente indicada a redução precoce. A Tabela 11 inclui a modificação da dose recomendada do regime de corticosteroides para pacientes com anormalidades emergentes da função hepática após a infusão de **Elevidys**[®].

Tabela 10: Dosagem recomendada de corticosteroide pré e pós-infusão

Dosagem basal de corticosteroide ^a	Dose de corticosteroide peri-infusão de Elevidys [®] (equivalente de prednisona) ^b	Dose diária total máxima recomendada (equivalente de prednisona) ^b	Duração da redução gradual do regime de corticosteroide adicional recomendado peri-infusão
Dose diária ou intermitente	Iniciar 1 dia antes da infusão: 1 mg/kg/dia (e continuar a dose basal)	60 mg/dia	2 semanas em caso de redução da dose adicional de corticosteroide de volta à dose basal
Dose alta durante 2 dias por semana	Iniciar 1 dia antes da infusão: 1 mg/kg/dia tomado em dias sem tratamento com alta dose de corticosteroide (e continuar com a dose basal)	60 mg/dia	2 semanas em caso de redução da dose adicional corticosteroide de volta à dose basal
Sem corticosteroides	Iniciar 1 semana antes da infusão: 1,5 mg/kg/dia	60 mg/dia	4 semanas em caso de redução da dose adicional de corticosteroide de volta para sem corticosteroide

a O paciente continua a receber a dose basal de corticosteroide.

b Outros corticosteroides além de prednisona e prednisolona não foram estudados para uso como corticosteroide peri-infusão de **Elevidys**[®].

Tabela 11: Modificação da dosagem recomendada do regime de corticosteroides para pacientes que apresentam anormalidades da função hepática após a infusão de **Elevidys^{®a}**

Administração de corticosteroide peri-infusão de Elevidys [®]	Dose de corticosteroide modificada (equivalente de prednisona) ^b	Dose diária total máxima recomendada (equivalente de prednisona) ^b	Duração recomendada da redução gradual do regime adicional de corticosteroide
Dose basal + 1 mg/kg/dia	Aumento de 1 mg/kg/dia para 2 mg/kg/dia (e continuar com a dose basal)	120 mg/dia	2 semanas em caso de redução da dose adicional de corticosteroide de volta à dose basal
Dose basal + 1 mg/kg/dia tomado nos dias sem tratamento com alta dose de corticosteroide	Aumento de 1 mg/kg/dia para 2 mg/kg/dia tomados em dias sem tratamento com alta dose de corticosteroide (e continuar com a dose basal)	120 mg/dia	2 semanas em caso de redução da dose adicional de corticosteroide de volta à dose basal
1,5 mg/kg/dia	Aumento de 1,5 mg/kg/dia para 2,5 mg/kg/dia	120 mg/dia	4 semanas em caso de redução da dose adicional de corticosteroide de volta para sem corticosteroide

^aGGT \geq 150 U/L e/ou outras anormalidades da função hepática clinicamente significativas após a infusão. Para elevações que não respondem a esses aumentos de corticosteroide oral, corticosteroide IV em bolus pode ser considerado.

^bOutros corticosteroides além de prednisona e prednisolona não foram estudados para uso como corticosteroide peri-infusão de **Elevidys**[®].

a. Instruções de Preparo:

Usar técnica asséptica.

- a. Descongelar **Elevidys**[®] antes de usar.
 - Quando descongelados em refrigerador, os frascos lacrados de **Elevidys**[®] são estáveis por até 14 dias no refrigerador (2°C a 8°C).
 - Os frascos congelados de **Elevidys**[®] descongelarão em aproximadamente 2 horas quando colocadas em temperatura ambiente [até 25°C] e retirados da embalagem original.
- b. Os frascos lacrados de **Elevidys**[®] são estáveis por até 24 horas em temperatura ambiente [até 25°C].
- c. Os frascos devem ser inspecionados para garantir que não haja cristais de gelo presentes antes do preparo.
- d. Quando descongelado, girar suavemente. Não agitar. Não congelar novamente. Não colocar de volta no refrigerador.
- e. Inspeccionar visualmente cada frasco de **Elevidys**[®]. **Elevidys**[®] é um líquido límpido e incolor que pode apresentar alguma opalescência. **Elevidys**[®] pode conter partículas brancas a esbranquiçadas.
 - Não utilizar se a solução no frasco estiver turva ou descolorida.
- f. Retirar 10 mL de **Elevidys**[®] de cada frasco fornecido na embalagem de **Elevidys**[®] (consulte a Tabela 9).
- g. Manter as seringas em temperatura ambiente antes e durante a administração.
 - Usar **Elevidys**[®] dentro de 6 horas após a colocação na seringa.

b. Instruções de Administração:

- a. Considere a aplicação de um anestésico tópico no local da infusão antes da administração de **Elevidys**[®].
- b. Recomenda-se a inserção de um cateter de apoio.
- c. Lavar a linha de acesso intravenoso com solução de cloreto de sódio a 0,9% (solução salina normal), antes e após a infusão.
- d. Administrar **Elevidys**[®] por infusão intravenosa usando uma bomba de infusão de seringa com um filtro de 0,2 micron em linha com duração de aproximadamente 1 a 2 horas, ou mais, a critério da equipe de tratamento, por uma veia periférica do membro.
- e. Administrar a infusão a uma velocidade inferior a 10 mL/kg/hora.
 - Não administrar **Elevidys**[®] por *push* intravenoso.
 - Não misturar outros medicamentos com **Elevidys**[®] ou administrar por infusão outros medicamentos concomitantemente pela mesma linha de acesso intravenoso.

Utilize **Elevidys**[®] dentro de 6 horas após a colocação na seringa. Descartar a seringa contendo **Elevidys**[®] se o medicamento não for infundido dentro do prazo de 6 horas. Se a infusão for interrompida, a dose restante de **Elevidys**[®] não pode ser administrada se a infusão não puder ser concluída dentro deste período de 6 horas.f. No caso de uma reação relacionada à infusão durante a administração (ver Advertências e Precauções

- Diminua ou interrompa a infusão com base no quadro clínico do paciente
 - Interrompa a infusão em caso de anafilaxia.
 - Administre o tratamento conforme necessário para controlar a reação relacionada à infusão. A infusão de Elevidys® pode ser reiniciada a uma velocidade mais baixa após a resolução da reação relacionada com a infusão, a critério do médico com base na gravidade da reação e no quadro clínico do paciente
- g. Descartar os frascos de **Elevidys**® não utilizados. (vide item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).
- h. Descarte os frascos, agulhas e seringa usados (vide item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de **Elevidys**® foi avaliada em 4 estudos clínicos, um estudo aberto concluído, um estudo aberto em andamento, e um estudo duplo-cego, controlado por placebo concluído e outro, em andamento de pacientes do sexo masculino (N=207) com mutação confirmada no gene *DMD* que receberam uma infusão intravenosa única de **Elevidys**® com a dose recomendada de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg (n=195) ou menos (n=12). Antes da infusão de **Elevidys**®, os pacientes no grupo de tratamento com **Elevidys**® tinham idade média de 6,82 anos (intervalo: 3 a 20) e peso médio de 24,99 Kg (intervalo: 12,5 a 80,1). A Tabela 12 abaixo apresenta as reações adversas identificadas nesses quatro estudos clínicos.

As reações adversas mais comuns em todos os estudos foram vômitos e náuseas.

As reações adversas foram normalmente observadas nas primeiras 2 semanas (náusea, vômito, trombocitopenia, pirexia) ou nos primeiros 2 meses (miosite imunomediada e lesão hepática). Vômito pode ocorrer logo no dia da infusão.

Resumo tabelado das reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos

As reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos (Tabela 12) são listadas por classe de sistema e órgãos do MedDRA. A categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao medicamento é baseada na seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 12: Reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Elevidys®

Reações adversas	Elevidys® Todos tratados N = 207	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais		
Vômito	136 (65,7%)	Muito comum
Náusea	88 (42,5%)	Muito comum
Investigações		
Lesão hepática ^a	78 (37,7%)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Pirexia	53 (25,6%)	Muito comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		

Trombocitopenia ^b	18 (8,7%)	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Miosite imunomediada	2 (1,0%)	Incomum

^a Inclui: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, aumento de GLDH, nível de GLDH anormal, hepatotoxicidade, aumento de enzimas hepáticas, hipertransaminasemia, aumento de testes de função hepática, testes de função hepática anormais, lesão hepática, aumento de transaminases, aumento de bilirrubina sanguínea.

^b Diminuição transitória, leve e assintomática na contagem de plaquetas. Inclui: diminuição da contagem de plaquetas, trombocitopenia

Miosite imunomediada

Os casos de miosite imunomediada foram observados em pacientes com mutações de deleção envolvendo o éxon 8 e/ou o éxon 9 no gene *DMD*. **Elevidys**[®] é contraindicado para pacientes com qualquer deleção que inclua o éxon 8 e/ou o éxon 9 no gene *DMD* devido ao risco aumentado de uma reação grave de miosite imunomediada (ver seção Contra-indicações e seção Advertências e Precauções).

No estudo principal, duplo-cego, controlado por placebo (Estudo 9001-301 Parte 1), pacientes de 4 a 7 anos de idade (N=125) receberam **Elevidys**[®] (N=63) na dose recomendada de $1,33 \times 10^{14}$ gv/Kg ou placebo (N=62). A Tabela 13 abaixo apresenta as reações adversas deste estudo clínico.

Tabela 13: Reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com Elevidys[®] no Estudo 9001-301 Parte 1

Reações adversas	Elevidys [®] (N =63)	Placebo (N=62)	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais			
Vômito	40 (63,5%)	12(19,4%)	Muito comum
Náusea	25 (39,7%)	8 (12,9%)	Muito comum
Investigações			
Lesão hepática ^a	26 (41,3,0%)	5(8,1%)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Pirexia	20 (31,7%)	15 (24,2%)	Muito comum
Trombocitopenia ^b	2 (3,2%)	0	Comum

^a Inclui: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, aumento de GLDH, nível de GLDH anormal, hepatotoxicidade, aumento de enzimas hepáticas, hipertransaminasemia, aumento de testes de função hepática, testes de função hepática anormais, lesão hepática, aumento de transaminases, aumento de bilirrubina sanguínea.

^b Diminuição transitória, leve e assintomática na contagem de plaquetas. Inclui: diminuição da contagem de plaquetas, trombocitopenia

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas a partir da experiência pós-comercialização com **Elevidys**[®] com base em relatos de casos espontâneos e casos da literatura.

Ocorreram reações relacionadas com a infusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia, durante ou até várias horas após a administração de **Elevidys**[®] (ver Advertências e Precauções).

As reações adversas medicamentosas estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA e a estimativa da categoria de frequência correspondente para cada reação adversa medicamentosa baseia-se na seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$)

Tabela 14: Reações adversas a Elevidys® da experiência pós-comercialização

Reações adversas	Frequência	Categoria de frequência
Distúrbios gerais e condições no local de administração		
Reação relacionada à infusão ^a	6,5%	Comum

^a Ocorreram reações relacionadas com a infusão, incluindo reações de hipersensibilidade e anafilaxia 24 horas após a administração de **Elevidys®** (ver Advertências e Precauções).

Atenção: O produto está autorizado ao uso restrito de acordo com as indicações definidas nesta bula, sob condições especiais de monitoramento e produção de dados e provas adicionais comprobatórias de eficácia clínica. Este produto é um medicamento de terapia avançada novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a população indicada, considerando a gravidade da doença sem alternativas terapêuticas disponíveis, mesmo que indicado e utilizado de acordo com as definições do fabricante, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há experiência com superdosagem de **Elevidys®** nos estudos clínicos em humanos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Registro: 1.0100.0676

Produzido por:

Catalent Maryland, Inc. Baltimore, EUA

Importado e Registrado por:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Rua Dr. Rubens Gomes Bueno, 691 CEP 04730-903 - São Paulo – SP

CNPJ: 33.009.945/0001-23

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289

www.roche.com.br

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/20XX.

CDS 4.1_Prof

