

**Elevidys® (delandistrogênio moxeparvoveque)
para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos
de idade com diagnóstico de distrofia
muscular de Duchenne**

Proposta de incorporação no SUS

São Paulo – SP

2025

Elevidys[®] (delandistrogeno moxeparvoveque)
para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos
de idade com diagnóstico de distrofia muscular
de Duchenne

São Paulo

Janeiro/2025

Lista de siglas

18th International Congress on Neuromuscular Diseases	ICNMD
Ácido desoxirribonucleico	DNA
Agência Nacional de Vigilância Sanitária	Anvisa
Análise de custo-efetividade	ACU
Análise de impacto orçamentário	AIO
Anos de vida ajustados pela qualidade	AVAQ
Anticorpo imunoglobulina G	Igg
Autorização de Internação Hospitalar	AIH
Cabeça longa do bíceps femoral	CLBF
Cadeia da polimerase	PCR
Cagi em relação a mudança ao longo do tempo (<i>cagi of Change</i>)	Cagi-C
Cagi em relação a severidade (<i>cagi of Severity</i>)	Cagi-S
Camara de Regulação do Mercado de Medicamentos	CMED
Capacidade vital forçada	CVF
Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde	CID
Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde	Conitec
Controle Externo	EC
Creatina quinase de cadeia pesada alfa-miosina	A-MHCK7
Creatinoquinase	CK
Critical Path Institute Duchenne Regulatory Science Consortium	D-RSC
Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde	DATASUS
Desvio padrão	DP
Diferença de mínimos quadrado	LSM
Distrofia muscular de Becker	BMD
Distrofia muscular de Duchenne	DMD
Erro padrão	SE
Erro Padrão	EP
Escala de impressão global de severidade e mudança da condição de saúde, reportada pelo cuidador (<i>caregiver global impression</i>)	Cagi
European Medicines Agency	EMA
Eventos adversos emergentes ao tratamento (<i>treatment emergente adverse events</i>)	Teaes
<i>Finding the Optimum Regimen for DMD</i>	FOR-DMD
Fração de gordura muscular	FF
Gama Glutamil Transferase	GGT
<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>	GRADE
<i>Haute Autorité de Santé</i>	HAS
<i>Hazard Ratio</i>	HR
<i>Health Utility Index</i>	HUI
Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços	ICMS
Imunofluorescência	IF
Índice de respondedores multidomínio	MDRI
Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo	IPCA
Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística	IBGE
<i>International Normalized Ratio</i>	INR

Intervalo de confiança de 95%	IC 95%
Intervalo de credibilidade	Icr
Média dos mínimos quadrados	MMQ
Microdistrofina-delandistrogeno moxeparvoveque	Microdistrofina
Modelo previamente desenvolvido	Ctap
<i>North Star Ambulatory Assessment</i>	NSAA
<i>Patient Reported Outcomes Measurement Information System</i>	PROMIS
Percentual de fibras distrofina-positivas (<i>percentage of dystrophin-positive fibers</i>)	PDPF
População, intervenção, comparador, desfecho, tipo de estudo	PICOT
Preço fábrica	PF
Preço Máximo de Venda ao Governo	PMVG
<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses</i>	PRISMA
Questionário breve para membros superiores (<i>upper limb short questionnaire</i>)	ULSQ
Razão de custo-utilidade incremental	RCUI
Reação em cadeia da polimerase quantitativa	Pcrq
Ressonância magnética	RM
Ressonância magnética cardíaca sem contraste	Cmri
Ressonância magnética com espectroscopia de massa	Rmsq
Ressonância magnética quantitativa	Rmq
Risco relativo	RR
<i>Risk of Bias 2</i>	Rob 2.0
Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS	SIGTAP
Sistema de Informação Ambulatorial	SIA
Sistema Único de Saúde	SUS
Tempo de caminhada/corrída de 10 metros (<i>timed 10-meter walk/run</i>)	10MWR
Tempo de caminhada/corrída de 100 metros (<i>timed 10-meter walk/run</i>)	100MWR
Tempo de subir 4 degraus (<i>timed 4 stair climb</i>)	4SC
Tempo para se levantar do chão (<i>time to rise from the floor</i>)	TTR
Teste de caminhada de 6 minutos	TC6M
Testes funcionais cronometrados	Tfcs
Vasto latera	VL
Velocidade da marcha - percentil 95	SV95C
Vírus adeno-associado	AAV
Vírus adenoassociado sorotipo rh74	Aavrh74

Lista de tabelas

Tabela 1. Relação entre o desempenho funcional basal, conforme mensurado pela escala NSAA, e a idade de perda de capacidade deambulatoria.	28
Tabela 2. Apresentação de preço aprovado CMED e preço proposto para incorporação.	40
Tabela 3. Características basais dos pacientes incluídos nos estudos.	48
Tabela 4. Características basais dos pacientes incluídos em análise integrada dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2022.	67
Tabela 5. Resultados de segurança da análise integrada dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2022.	69
Tabela 6. Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE da comparação delandistrogeno moxeparvoveque e placebo.	74
Tabela 7. Probabilidades anuais de transição entre estados de saúde, conforme história natural da doença.	88
Tabela 8. Valores de utilidade observados no estudo EMBARK.	94
Tabela 9. Valores de utilidade para os estados de saúde utilizados no modelo.	94
Tabela 10. Valores de desutilidade do cuidador para os estados de saúde utilizados no modelo (considerada apenas para análise de sensibilidade de cenário).	96
Tabela 11. Desutilidade e AVAQs perdidos com eventos adversos ao tratamento.	97
Tabela 12. Composição de custos específicos referentes ao uso do delandistrogeno moxeparvoveque.	98
Tabela 13. Custos com eventos adversos.	100
Tabela 14. Custos e principais componentes dos estados de saúde do modelo.	101
Tabela 15. Custos e principais componentes dos estados de saúde do modelo.	101
Tabela 16. Associação entre distrofina residual e desfechos clínicos.	103
Tabela 17. Eficácia da intervenção no cenário alternativo.	106
Tabela 18. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.	107
Tabela 19. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.	109
Tabela 20. Resultado da análise de custo-utilidade para o caso base.	111
Tabela 21. Resultado da análise de custo-utilidade para a análise de cenário principal.	112
Tabela 22. Análises de cenários complementares - em relação ao caso base.	113
Tabela 23. Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada.	114

Tabela 24. Prevalência por idade.....	121
Tabela 25. Idade ao diagnóstico.....	123
Tabela 26. Distribuição de idade ao diagnóstico a cada ano.....	123
Tabela 27. População elegível diagnosticada com distrofia muscular de Duchenne.....	124
Tabela 28. Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário	124
Tabela 29. Cenários e taxas de adoção adotadas.	125
Tabela 30. Valores aplicados na análise de sensibilidade determinística.	126
Tabela 31. Número de pacientes tratados a cada ano do modelo no cenário proposto.	127
Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário	128
Tabela 33. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte B do Estudo 101, publicadas por Mendell e colaboradores, 2020.....	164
Tabela 34. Eventos adversos ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2020	165
Tabela 35. Resultados de eficácia (escore NSAA, níveis séricos de creatinoquinase e testes funcionais cronometrados) ao longo de 52 semanas na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2020.	168
Tabela 36. Características basais dos pacientes incluídos no Estudo 102, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.	180
Tabela 37. Características motoras basais (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) dos pacientes incluídos no Estudo 102, estratificados por subgrupos etários, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.	182
Tabela 38. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) nas semanas 48 e 96 do Estudo 102, estratificados por subgrupos etários, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	187
Tabela 39. Resultados de eficácia (expressão e intensidade da expressão de microdistrofina, PDPF e número de cópias do genoma do vetor) nas semanas 12 e 60 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	188
Tabela 40. Características basais dos pacientes incluídos nas Partes 1 e 2 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.	189
Tabela 41. Eventos adversos ocorridos ao longo de 96 semanas no Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	192
Tabela 42. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2023.	195

Tabela 43. Eventos adversos ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.....	197
Tabela 44. Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento, conforme grau de gravidade, ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.	200
Tabela 45. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2023.	204
Tabela 46. Características basais dos pacientes incluídos no estudo EMBARK.....	205
Tabela 47. Resultados de eficácia (desfechos funcionais) no estudo EMBARK.	209
Tabela 48. Eventos adversos ocorridos no estudo EMBARK.....	210
Tabela 49. Distribuição das respostas dos itens das escalas CaGI-C na semana 52, referente aos pacientes da Parte 1 do estudo EMBARK, reportada por McDonald e colaboradores (2023).	213
Tabela 50. Mudança na escala CaGI-S na semana 52, em relação ao momento basal, referente aos pacientes da Parte 1 do estudo EMBARK, reportada por McDonald e colaboradores (2023).....	214
Tabela 51. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos pré-infusionais.	220
Tabela 52. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos da infusão.	221
Tabela 53. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos de acompanhamento pós-infusão – mês 1.....	222
Tabela 54. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos de acompanhamento pós-infusão – mês 2.....	223
Tabela 55. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos de acompanhamento pós-infusão – mês 3.....	224
Tabela 56. Custos dos estados de saúde - custos do estágio ambulatorio precoce (estado 1 do modelo).	225
Tabela 57. Custos dos estados de saúde - custos do estágio ambulatorio tardio (estado 2 do modelo) e estágio de transição - apoio postural (estado 3 do modelo).....	228
Tabela 58. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, sem necessidade de ventilação (estados 4 e 5 do modelo).	233
Tabela 59. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, com necessidade de ventilação intermitente (estados 6, 7a e 7b do modelo).	237
Tabela 60. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, com necessidade de ventilação mecânica diurna e noturna (estados 8a e 8b do modelo).....	242

Tabela 61. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 1 para o estado 2 (ambulatório tardio).	247
Tabela 62. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 2 para o estado 3 (apoio postural - transição).	247
Tabela 63. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 3 para o estado 4 (não-ambulatório, mantendo função manual ativa).	248
Tabela 64. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 4 para o estado 5, e do estado 6 para o estado 7b (não-ambulatório, perda da função manual ativa).	249
Tabela 65. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 4 para o estado 6, e do estado 5 para o estado 7a (não-ambulatório, necessidade de ventilação).	249
Tabela 66. Custos dos estados de saúde - custos de transição para o estado 9 (morte): custos de final de vida.....	250
Tabela 67. Custos de eventos adversos – hepatotoxicidade.....	251
Tabela 68. Custos de eventos adversos – rabdomiólise	255
Tabela 69. Custos de eventos adversos – miocardite	258

Lista de quadros

Quadro 1. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.	41
Quadro 2. Estratégias de busca completas.	42
Quadro 3. Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de delandistrogeno moxeparvoveque identificados no portal ClinicalTrials.gov.....	46
Quadro 4. Principais características dos estudos incluídos.....	47
Quadro 5. Avaliação do risco de viés do Estudo 101 e ENDEAVOR, a partir da ferramenta <i>Joanna Briggs Institute checklist for case series</i>	72
Quadro 6. Componentes da questão de pesquisa.	79
Quadro 7. Estados de saúde considerados no modelo.	83
Quadro 8. Principais componentes do modelo econômico.	85
Quadro 9. Características da análise de impacto orçamentário.....	119
Quadro 10. Sumário de recomendações de tratamento, segundo Consenso Brasileiro para distrofia muscular de Duchenne.	154
Quadro 11. Lista de referências excluídas, com motivo de exclusão.	157
Quadro 12. Lista de protocolos de estudos excluídos, com motivo de exclusão.	163

Lista de figuras

Figura 1. História natural da distrofia muscular de Duchenne	27
Figura 2. Perda de capacidade deambulatoria por idade, estratificada conforme o desempenho na escala NSAA aplicada durante fase deambulatoria inicial da doença.....	30
Figura 3. Perda de capacidade deambulatoria por idade, estratificada conforme o desempenho no teste cronometrado TTR realizado durante fase deambulatoria inicial da doença.	32
Figura 4. Os três componentes do delandistrogeno moxeparvoveque.	38
Figura 5. Mecanismos de ação do delandistrogeno moxeparvoveque.	38
Figura 6. Fluxograma de seleção das evidências.	46
Figura 7. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore da escala NSAA.	50
Figura 8. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore NSAA, em comparação a placebo.....	50
Figura 9. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore NSAA, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controles externos.	51
Figura 10. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste TTR.....	51
Figura 11. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste TTR, em comparação a placebo.....	52
Figura 12. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste cronometrado TTR, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controle externo.	52
Figura 13. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste 4SC.	53
Figura 14. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste 4SC, em comparação a placebo.....	53
Figura 15. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste 10MWR.	54
Figura 16. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste 10MWR, em comparação a placebo.....	54
Figura 17. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o tempo cronometrado 10MWR, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controles externos.	55

Figura 18. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvovec sobre o tempo cronometrado 100MWR.	55
Figura 19. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvovec sobre o tempo cronometrado 100MWR, em comparação a placebo.	56
Figura 20. Desenho do Estudo 102.....	60
Figura 21. Desenho do estudo ENDEAVOR.....	64
Figura 22. Desenho do estudo EMBARK.....	65
Figura 23. Resultados de eficácia (escore NSAA, TTR e 10MWR) após 52 semanas do tratamento de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação coorte de controles externos, publicados por Zaidman e colaboradores, 2022.	69
Figura 24. Avaliação do risco de viés do Estudo 102 e EMBARK, a partir da ferramenta RoB 2.0 para ensaios clínicos cruzados.	74
Figura 25. Transições entre os estados de saúde no modelo de custo-efetividade.	85
Figura 26. Número de participantes capazes de realizar testes cronometrados de acordo com a idade.91	
Figura 27. Tempo para marcos deambulatórios - Idade de perda da habilidade de se levantar do chão. 91	
Figura 28. Tempo para marcos deambulatórios - Idade de perda de deambulação.	92
Figura 29. Curva de Kaplan-Meier comparando tempo para capacidade vital forçada de 1L por ano de perda de deambulação.	92
Figura 30. Eventos adversos graves observados no estudo EMBARK.	94
Figura 31. Associação entre distrofina residual e desfechos clínicos.	105
Figura 32. Diagrama de tornado: variação na RCEI com a análise de sensibilidade determinística univariada.	115
Figura 33. Plano de custo-utilidade incremental.	116
Figura 34. Cálculo da população prevalente com distrofia muscular de Duchenne: pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção incluindo os éxon 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400	122
Figura 35. Resultados da análise de sensibilidade univariada.	130
Figura 36: <i>Logic model</i> representando a distrofia muscular de Duchenne (parte 1).	150
Figura 37. <i>Logic model</i> representando a distrofia muscular de Duchenne (parte 2).	151
Figura 38. Avaliação da expressão da microdistrofina no tecido muscular na semana 52 nos pacientes da Coorte B do Estudo 101, publicada por Mendell e colaboradores, 2020.	168

Figura 39. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 4 anos na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2023 ^a .	171
Figura 40. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) ao longo de 4 anos na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2023a.	172
Figura 41. Resultados de eficácia (escore NSAA) da Coorte B do Estudo 101, em comparação à coorte de controles externos, publicado por Mendell e colaboradores, 2023a.	173
Figura 42. Mudança desde o início até o quinto ano do TTR (segundos) no grupo delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com a coorte EC.	174
Figura 43. Mudança desde o início até o quinto ano do 10MWR (segundos) no grupo delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com a coorte EC.	174
Figura 44. Mudança da linha de base até o Ano 5 na pontuação total do NSAA no grupo delandistrogeno moxeparvoveque versus a coorte EC.	175
Figura 45. Escore total da NSAA de pacientes individuais tratados com delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com suas previsões da história natural (modelo cTAP).	175
Figura 46. Imagens de RMq e RMSq de participantes das coortes história natural da doença, delandistrogeno moxeparvoveque, e controle, publicadas por Willcocks e colaboradores, 2021.	178
Figura 47. Fração de gordura e tempo de relaxamento transversal em músculos de membros inferiores, baseados em imagem de RMq e RMSq, publicadas por Willcocks e colaboradores, 2021.	179
Figura 48. Mapas de fusão de gordura-agua em controles pareados pela idade, DMD e indivíduos tratados.	180
Figura 49. A fração de gordura em 6 músculos da parte superior e inferior da perna é consideravelmente menor em meninos com DMD tratados com corticosteroides pareados por idade.	180
Figura 50. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 48 semanas da Parte 1 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	185
Figura 51. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 96 semanas do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	186
Figura 52. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) nas semanas 48 e 96 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	187
Figura 53. Resultados de eficácia (escore NSAA) na semana 96 em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	191

Figura 54. Resultados de eficácia (escore NSAA) na semana 96 em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 2 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.	192
Figura 55. Resultados de eficácia (expressão e intensidade de microdistrofina e PDPF) na semana 12 na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.....	197
Figura 56. Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento distribuídos temporalmente ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.	200
Figura 57. Resultados de eficácia (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.	204
Figura 58. Resultados de eficácia (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) na semana 52 na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.....	205
Figura 59. Resultados de eficácia (escore NSAA e desfechos funcionais cronometrados [TTR e 10MWR]) ao longo de 52 semanas do estudo EMBARK.....	208
Figura 60. Resultados de eficácia (escore NSAA e desfechos funcionais cronometrados [SV95C, 100MWR e 4SC]) ao longo de 52 semanas do estudo EMBARK.....	209
Figura 61. Gráfico de barras empilhadas da proporção de pacientes que apresentaram melhora, ausência de mudança ou piora por grupo de tratamento em cada item da escala CaGI-C, reportada por McDonald e colaboradores (2023).	216
Figura 62. Gráfico de barras empilhadas da proporção de pacientes que apresentaram melhora, ausência de mudança ou piora por grupo de tratamento em cada item da escalas CaGI-S, reportada por McDonald e colaboradores (2023).	217
Figura 63. Análise de regressão ordinal ajustada pelo grupo etário da proporção de melhora nas escalas CaGI-C e CaGI-S.....	218
Figura 64. Análise de subgrupo da proporção de melhora na escala CaGI-S, conforme grupo etário (4 a 5 anos, e 6 a 7 anos).....	219

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	17
2.	RESUMO EXECUTIVO	18
3.	DESCRIÇÃO DA DOENÇA E DA CONDIÇÃO DE SAÚDE.....	22
3.1.	Etiologia.....	22
3.1.1.	<i>Distrofina</i>	22
3.2.	Epidemiologia.....	23
3.3.	Diagnóstico.....	24
3.4.	Manifestações clínicas e impacto da doença	24
3.5.	História natural da doença.....	26
3.6.	Avaliação funcional dos pacientes	28
3.6.1.	<i>Escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA)</i>	28
3.6.2.	<i>Tempo para se levantar do chão (time to rise from the floor; TTR)</i>	31
3.6.3.	<i>Tempo de caminhada/corrída de 10 metros (timed 10-meter walk/run; 10MWR)</i>	32
3.6.4.	<i>Tempo de caminhada/corrída de 100 metros (timed 100-meter walk/run; 100MWR)</i>	32
3.6.5.	<i>Tempo de subir 4 degraus (timed 4 stair climb; 4SC)</i>	33
3.7.	Tratamento.....	33
3.8.	Carga da doença e necessidades não atendidas	35
4.	DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA EM SAÚDE.....	37
4.1.	Ficha técnica	39
4.2.	Preço aprovado na CMED e preço proposto:.....	40
5.	EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA.....	42
5.1.	Métodos.....	42
5.1.1.	<i>Pergunta de pesquisa</i>	42
5.1.2.	<i>Critérios de elegibilidade</i>	42
5.1.3.	<i>Fontes de informações e estratégias de busca</i>	42
5.1.4.	<i>Seleção dos estudos</i>	43
5.1.5.	<i>Extração de dados</i>	43
5.1.6.	<i>Análise de dados</i>	43
5.1.7.	<i>Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica</i>	44

5.1.8.	<i>Avaliação da certeza da evidência</i>	44
5.2.	Resultados	44
5.2.1.	<i>Seleção e inclusão de estudos</i>	44
5.2.2.	<i>Características dos estudos incluídos</i>	47
5.2.3.	<i>Sumário dos resultados por desfecho</i>	50
5.2.4.	<i>Descrição dos estudos primários e os resultados</i>	58
5.2.5.	<i>Conclusão de eficácia e segurança</i>	70
5.2.6.	<i>Risco de viés dos estudos primários</i>	72
5.2.7.	<i>Avaliação da certeza da evidência</i>	74
6.	AVALIAÇÕES POR OUTRAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE	77
7.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	78
7.1.	Objetivo	78
7.2.	Métodos	78
7.2.1.	<i>Racional clínico para a análise econômica</i>	78
7.2.2.	<i>Questão de pesquisa</i>	80
7.2.3.	<i>Estrutura do modelo</i>	83
7.2.4.	<i>Parâmetros do modelo</i>	87
7.2.5.	<i>Análises de cenário e sensibilidade</i>	103
7.2.6.	<i>Análise de sensibilidade probabilística</i>	109
7.3.	Resultados	112
7.3.1.	<i>Caso base</i>	112
7.3.2.	<i>Análises de sensibilidade</i>	113
7.3.3.	<i>Discussão sobre o modelo de custo-utilidade</i>	116
8.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	120
8.1.	Objetivo	120
8.2.	População	120
8.3.	Prevalência	121
8.4.	Incidência	123
8.5.	População elegível total	124
8.6.	Perspectiva	125
8.7.	Horizonte temporal	126

8.8. Taxa de adoção	126
8.9. Estrutura do modelo	127
8.10. Análise de sensibilidade	127
8.11. Resultados	128
8.12. Resultados da análise de sensibilidade	130
9. MODELO DE ACESSO GERENCIADO	131
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	132
11. REFERÊNCIAS	135
12. Apêndice 1 - Fisiopatologia e a evolução da DMD	150
13. Apêndice 2 - Demais testes e escalas utilizados para avaliação dos pacientes com DMD	152
13.1.1. Classificação funcional de Brooke para membros superiores	152
13.1.2. Questionário breve para membros superiores (upper limb short questionnaire; ULSQ)	152
13.1.3. Escala de impressão global de severidade e mudança da condição de saúde, reportada pelo cuidador (caregiver global impression; CaGI)	153
14. Apêndice 3 - Sumário de recomendações de tratamento do Consenso Brasileiro para distrofia muscular de Duchenne	155
15. Apêndice 4 - Lista completa das referências e protocolos de estudos excluídos, com motivo de exclusão	158
16. Apêndice 5 - Descrição detalhada dos estudos primários	165
16.1. ESTUDO 101	165
16.1.1. Mendell e colaboradores, 2020	165
16.1.2. Mendell e colaboradores, 2023	171
16.1.3. Mendell e colaboradores, 2024a	173
16.1.4. Willcocks e colaboradores, 2021	176
16.1.5. Willcocks e colaboradores, 2024	179
16.2. ESTUDO 102	181
16.2.1. Mendell e colaboradores, 2023b	181
16.3. ESTUDO ENDEAVOR	194
16.3.1. Zaidman e colaboradores, 2023	194
16.4. EMBARK	205

16.4.1.	<i>Mendell e colaboradores, 2024b</i>	205
16.4.2.	<i>McDonald e colaboradores, 2024</i>	212
16.4.3.	<i>Vanderborne e colaboradores, 2024</i>	220
16.4.4.	<i>Walter e colaboradores, 2024</i>	220
17.	Apêndice 6 - Dados detalhados referentes ao microcusteio	221
17.1.	Memória de cálculo: parâmetros de custo.	221

1. APRESENTAÇÃO

Esse documento tem como objetivo apresentar as evidências clínicas, avaliação econômica, impacto orçamentário e proposta de acesso gerenciado do medicamento Elevidys® (delandistrogênio moxeparvoveque) para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos), com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elevidys® (delandistrogeno moxeparvoveque).

Classificado como uma terapia avançada pela Anvisa, delandistrogeno moxeparvoveque é o primeiro tratamento de transferência gênica que atua diretamente na causa da distrofia muscular de Duchenne (DMD), representando um importante avanço no tratamento dessa doença no Brasil. Segundo a Anvisa, “o registro foi concedido em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, devido à gravidade da DMD, uma doença rara e debilitante, e à ausência de alternativas terapêuticas para os pacientes”. A aprovação do registro do delandistrogeno moxeparvoveque oferece uma alternativa terapêutica capaz de retardar ou prevenir o declínio funcional irreversível, em pacientes que possuem poucas ou nenhuma opção de tratamento disponível para evitar a progressão da DMD ao longo do tempo.

Indicação em bula: Pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD).

População-alvo da incorporação: Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

Demandante: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Descrição da doença e da condição de saúde: A distrofia muscular de Duchenne é uma doença rara, neuromuscular e fatal, causada por mutações no gene *DMD*, que resultam na ausência da distrofina, proteína essencial para a integridade muscular. A condição, ligada ao cromossomo X, afeta predominantemente meninos, com prevalência de 7,1 a cada 100.000 homens e incidência de 19,8 a cada 100.000 nascidos vivos do sexo masculino. Caracteriza-se por fraqueza muscular progressiva, atraso motor desde os primeiros anos de vida, perda da capacidade de deambulação e insuficiência cardiorrespiratória, principal causa de morte, geralmente na terceira década de vida. Atualmente, não há tratamento medicamentoso específico disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para essa condição.

Pergunta: O delandistrogeno moxeparvoveque é seguro e eficaz para pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos) anos de idade com distrofia muscular de Duchenne?

Evidências clínicas: Estudos clínicos demonstraram a expressão consistente e robusta de microdistrofina-delandistrogeno moxeparvoveque nos tecidos alvo de pacientes tratados, acompanhada por redução dos níveis séricos de creatinoquinase (CK) e melhora funcional no primeiro ano, seguida de

estabilização em até cinco anos de seguimento. Desfechos como o tempo para levantar-se do chão (TTR) e para caminhar ou correr 10 metros (10MWR) mostraram benefícios clinicamente relevantes em comparação ao placebo e/ou a controle externo. Esses testes funcionais cronometrados (TFCs) são fatores prognósticos importantes, com o TTR sendo um preditor relevante da perda da capacidade de deambulação. No Estudo fase 3 EMBARK, pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram menor progressão da doença em relação ao grupo placebo, evidenciada por menor fração de gordura muscular e tempo de relaxamento reduzido. O escore global de qualidade muscular demonstrou benefício estatisticamente significativo ($p=0,0328$). Dados do Estudo 101, cinco anos após a infusão, indicaram aumento sustentado na pontuação total da North Star Ambulatory Assessment (NSAA), com diferença de mínimos quadrados (LSM) de 9,8 pontos ($EP=3,5$; $p=0,0127$) em comparação à coorte de controle externo. Neste estudo, todos os tratados mantiveram a deambulação, enquanto quatro pacientes da coorte de controle perderam essa capacidade entre 8,4 e 11,6 anos de idade (18 a 54 meses após a linha de base ajustada). Houve também melhora no TTR (LSM $-8,8$ segundos; $p=0,0198$) e estabilidade no 10MWR ao longo de cinco anos, com diferença LSM de $-2,5$ segundos em relação ao controle externo ($p=0,1869$). A fração de gordura muscular permaneceu baixa ($FF < 0,20$) nos meninos tratados, contrastando com médias significativamente maiores nas coortes comparadoras (FF de $0,40-0,47$ no vasto lateral e $0,60-0,63$ na cabeça longa do bíceps femoral). Esses resultados indicam progressão mais lenta da doença e benefícios clínicos sustentados nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque. O perfil de segurança do delandistrogênio moxeparvoveque foi monitorável e previsível, com a maioria dos eventos adversos ocorrendo nos primeiros 90 dias após a infusão. Não houve morte, descontinuação ou eventos adversos clinicamente significativos mediados por complemento.

Avaliação econômica: Um modelo probabilístico de Markov, de ciclos mensais e baseado na história natural da doença, foi construído para explorar os resultados de saúde e os custos associados ao tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque para pacientes com DMD. Foram considerados oito estados de saúde, tendo como efeito da intervenção a capacidade de retardar a evolução da doença. Foi desenvolvido um modelo de predição inicial para estimar o efeito de tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque em comparação aos cuidados padrão ao longo do tempo a partir dos dados de TTR obtidos em um ano de acompanhamento do estudo EMBARK. Adicionalmente, foi elaborada uma análise de cenário baseada no efeito de tratamento esperado a partir da expressão de microdistrofina, conforme modelo publicado por Klimchak e colaboradores (2023). Nestes cenários, observa-se como resultados das análises econômica ganho de 2,22 AVAQs e RCUI de R\$ 5.264.618/AVAQ no cenário considerando

TTR como preditor de resposta, e ganho de 7,13 AVAQs e RCUI de R\$ 1.625.168/AVAQ no modelo considerando a expressão de microdistrofina como preditor de resposta, ambos considerando taxa de desconto para custos e benefícios. Como esperado, por ser uma doença rara, de progressão lenta e sem nenhum tratamento atualmente disponível, a não ser os cuidados padrão (melhores cuidados de suporte), os valores da razão de custo-utilidade incremental estão acima dos limiares de disposição a pagar definidos pela Conitec, ainda que não haja definição de limiares para terapias gênicas. Vale também ressaltar o impacto da aplicação da taxa de desconto neste modelo, uma vez que os custos de delandistrogeno moxeparvoveque são majoritariamente contabilizados no presente, enquanto o benefício do mesmo é predominantemente futuro. Adicionalmente, é necessário ponderar que a análise apresentada reflete a avaliação de um tratamento modificador da doença em comparação a cuidados de suporte, ou seja, é necessário considerar a atual necessidade não atendida destes pacientes.

Análise de impacto orçamentário: Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário (IO) dinâmico, acoplado à análise de custo-utilidade, para analisar o impacto financeiro da incorporação de delandistrogeno moxeparvoveque ao SUS. A estimativa de IO é de R\$ 1.392.040.410 no primeiro ano e de R\$ 9.302.550.263 acumulado em cinco anos, considerando uma taxa de adoção variando entre 25% a 70% nos cinco anos do modelo. Vale ressaltar que as análises econômicas consideram o preço com impostos, uma vez que delandistrogeno moxeparvoveque ainda não possui isenção tributária. No caso da eventual desoneração do medicamento, espera-se uma redução significativa nos resultados apresentados.

Recomendação internacional: Delandistrogeno moxeparvoveque tem aprovação regulatória nos Estados Unidos da América, Israel, Emirados Árabes Unidos, Catar, Kuwait, Omã, Bahrein e Brasil. Adicionalmente, foi submetido ao *European Medicines Agency* (EMA) em maio de 2024. Neste contexto, delandistrogeno moxeparvoveque ainda não foi avaliado por outras agências de avaliação de tecnologias em saúde.

Conclusão: Diante das evidências clínicas que demonstraram os benefícios clinicamente significativos de delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes com DMD, por meio da expressão de microdistrofina e avaliações funcionais, conclui-se que o medicamento representa uma alternativa eficaz e segura para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de quatro anos e antes de completar oito anos), diagnosticados com DMD e mutação confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à IgG total anti-AAVrh74 inferior a 1:400. Considerando a ausência de tratamento específico disponível no SUS, o delandistrogeno moxeparvoveque representa uma opção inovadora que pode alterar

o curso da doença. Salienta-se que a Roche reforça seu compromisso em viabilizar o acesso ao tratamento com delandistrogênio moxeparvovec de forma célere e responsável a todos os pacientes elegíveis, ao passo que entende ser necessário o gerenciamento eficiente dos recursos do sistema de saúde brasileiro, assim como a previsibilidade orçamentária.

3. DESCRIÇÃO DA DOENÇA E DA CONDIÇÃO DE SAÚDE

3.1. Etiologia

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença rara, neuromuscular e fatal, caracterizada por progressiva degeneração do tecido muscular. É uma condição monogênica, de herança recessiva ligada ao cromossomo X (1), resultante de mutações no gene *DMD*, localizado no braço curto do cromossomo X (*locus* Xp21.2-p21.1; OMIM#310200) (2). O gene *DMD* é um dos maiores genes humanos conhecidos, composto por 79 éxons e mais de 2,4 milhões de pares de bases (3). As mutações no gene *DMD* resultam na síntese de uma versão disfuncional e instável da proteína distrofina (3).

Por ser uma doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X, a distrofia muscular de Duchenne é mais frequente em homens, sendo a ocorrência em mulheres decorrente de inativação não randômica do cromossomo X ou de seu rearranjo com outros cromossomos. Além disso, em um terço dos pacientes, ocorrem mutações *de novo* na linhagem germinativa (3).

As mutações são classificadas como estruturais ou pontuais, sendo as mutações estruturais as mais frequentes, compreendendo na deleção ou duplicação de um ou mais éxons (3). Os éxons 45 a 55 são mais sujeitos às deleções; enquanto os éxons 3 a 9, às duplicações (2,3). Já as mutações pontuais compreendem em pequenas deleções ou inserções de bases nitrogenadas, podendo gerar a formação precoce de um códon de parada – o que configura uma mutação *nonsense* (sem sentido) –, ou até de outro aminoácido – o que configura uma mutação *missense* (de sentido trocado) –, durante a síntese de distrofina (2,3). A identificação do tipo e localização da mutação é um passo crucial não apenas para o diagnóstico definitivo da DMD, mas também para a definição da elegibilidade do paciente a terapias específicas (maiores informações na seção 3.7) (2,3).

3.1.1. Distrofina

A distrofina é uma proteína de citoesqueleto presente na superfície interna de fibras musculares e composta por mais de 3.600 aminoácidos. Nos músculos, faz parte do complexo glicoproteína-distrofina, formando uma ponte entre o citoesqueleto interno (actina F) e a matriz extracelular, e é responsável por conferir força, estabilidade e integridade ao tecido muscular para executar a atividade contrátil (1,2).

A deficiência de distrofina, decorrente de mutação no gene *DMD*, leva ao desmantelamento desse complexo e, com isso, o sarcolema (a membrana plasmática dos miócitos) se torna altamente suscetível ao dano causado pelos ciclos sucessivos de contração e relaxamento muscular (3). A ruptura do sarcolema pode ser detectada pelo extravasamento de enzimas musculares como a creatinoquinase (CK) para a circulação sanguínea. Além disso, a distrofina é responsável por ancorar a enzima óxido nítrico

sintase, de modo que sua deficiência prejudica a produção de óxido nítrico, causando dano isquêmico ao tecido muscular (3). Outro mecanismo que contribui para degeneração muscular é o estresse oxidativo, decorrente do acúmulo de espécies reativas de oxigênio, principalmente oriundas da perda da enzima óxido nítrico sintase e da redução dos níveis de glutathione – importante antioxidante – no músculo distrófico (3). Do mesmo modo, o dano à membrana plasmática relacionado à perda de distrofina permite a entrada patológica de cálcio extracelular nas fibras musculares, o que interfere no funcionamento de mediadores inflamatórios. Todos esses mecanismos contribuem para o quadro de progressiva degeneração do tecido muscular (3).

Durante o curso da DMD, o tecido muscular passa por ciclos contínuos de degeneração e regeneração. Entretanto, devido ao quadro de inflamação crônica, característico da doença, há regeneração deficiente do músculo esquelético (4). Os macrófagos têm um papel importante nesse cenário de inflamação crônica: são responsáveis pela ativação das células satélites, capazes de reparar as lesões musculares; e pela sobrevivência dos progenitores fibro/adipogênicos, células que induzem o processo fibrótico do tecido (4). Dessa forma, há uma competição entre essas duas populações celulares, ameaçando a integridade do tecido muscular. Adicionalmente, macrófagos infiltrados no músculo esquelético lesionado produzem citocinas capazes de modular a produção de matriz extracelular pelos progenitores fibro/adipogênicos (4). Com isso, há um acúmulo excessivo de matriz extracelular, o que também contribui para uma regeneração deficiente ou não eficaz da musculatura. Dessa forma, em fases mais avançadas da doença, identifica-se a substituição do tecido muscular por tecido fibrótico e adiposo, em virtude da incapacidade das células satélites de reparar as lesões musculares induzidas pelos progenitores fibro/adipogênicos e pela ação das citocinas (4).

3.2. Epidemiologia

Segundo uma revisão sistemática de 2020, no mundo, a prevalência de DMD ao nascer é estimada em 19,8 casos a cada 100 mil meninos nascidos vivos e de 7,1 casos a cada 100 mil homens, o que reflete a baixa taxa de sobrevivência além do período da infância (5). Acredita-se que a epidemiologia global da doença entre países seja semelhante, visto que, até o momento, não se conhecem grupos populacionais sujeitos a menor ou maior risco da doença (5). Vale destacar que a DMD é considerada uma doença rara e no Brasil, dados epidemiológicos relacionados à DMD são escassos (6). Um estudo retrospectivo de 2020, conduzido em nível regional, estimou uma prevalência de 0,44 casos de distrofia muscular de Duchenne para cada 100 mil homens no estado do Ceará (7).

No entanto, a epidemiologia molecular da DMD no Brasil apresenta estimativas semelhantes àquela encontrada globalmente (6): os principais tipos de mutações no gene *DMD* são deleções (68%

globalmente (8) e de 41,9 a 60,8% no Brasil (2,9)), seguidas por duplicações (11% globalmente (8) e de 10,1 a 10,5% no Brasil (2,9)), mutações *nonsense* (sem sentido; 10% globalmente (8) e de 12,8 a 26,7% no Brasil (2,9)) e *missense* (de sentido trocado; 0,4% globalmente (8) e de 0 a 0,7% no Brasil (2,9)), segundo base de dados global de mutações (8) e estudo com famílias brasileiras com distrofinopatias (2), respectivamente.

3.3. Diagnóstico

O diagnóstico da DMD é inicialmente clínico, sendo suspeito a partir dos primeiros sinais de fraqueza muscular, desequilíbrio e alteração de marcha, aumento de creatinoquinase sérica ou de transaminases (10), e confirmado por meio de testes genéticos ou biópsia de tecido muscular (1).

Na maioria dos países, o diagnóstico ocorre geralmente entre os três e cinco anos de idade (11); no Brasil, devido à falta de conhecimento sobre a doença pelos profissionais de saúde e à dificuldade de acesso a profissionais especializados, estima-se que pode haver até 2,5 anos de atraso no diagnóstico, ocorrendo entre os três e 7,5 anos de idade (12). Um estudo retrospectivo recente, conduzido em um centro de referência brasileiro observou que a idade média do diagnóstico dos pacientes foi 6,2 anos (desvio padrão [DP] 2,7) (6).

A partir do diagnóstico, a criança passa a requerer cuidados de equipe multidisciplinar, formada idealmente por neurologista especializado em doenças neuromusculares, fisioterapeuta, cardiologista, nutricionista e psicólogo igualmente capacitados para tratar essa condição. Conforme a evolução da doença, cuidados com outros profissionais, como gastroenterologista, pneumologista, endocrinologista e cirurgião ortopedista, passam a ser necessários (1).

3.4. Manifestações clínicas e impacto da doença

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença progressiva que se caracteriza por comprometimento muscular simétrico que inicia pelos membros inferiores e quadris, seguido por tronco e membros superiores. Em comparação com outras doenças neuromusculares, como Atrofia Muscular Espinhal tipo 1, a DMD tem uma progressão mais lenta. Deve-se suspeitar do diagnóstico frente ao aparecimento de sintomas motores, conforme a faixa etária, associado a elevação dos níveis séricos de CK (3,7,13).

Os primeiros sinais clínicos da doença costumam aparecer precocemente na infância, entre três e cinco anos de idade, com dificuldades motoras que incluem atraso no alcance dos marcos de desenvolvimento motor, dificuldade para correr e subir escadas, quedas frequentes, pseudo-hipertrofia das panturrilhas, marcha digitígrada (pisando na ponta dos pés) e fadiga precoce (14–16). Entre três e quatro anos de idade, os pacientes evoluem com fraqueza da cintura pélvica, hiperlordose lombar, marcha

anserina e levantar miopático – esse sinal, também chamado de sinal de Gowers (16), é definido como o uso dos membros superiores para escalar o próprio corpo a fim de pôr-se em pé. Além disso, a fraqueza dos músculos flexores do pescoço está geralmente presente desde o início da apresentação da doença (14). Posteriormente, entre seis e oito anos de idade, identifica-se fraqueza na cintura escapular; e, entre oito e 12 anos, perda da capacidade de marcha independente (16). Apresentações menos frequentes incluem atraso do desenvolvimento da linguagem ou global, níveis elevados de CK ou ainda achado incidental de transaminases hepáticas elevadas (14).

Adicionalmente à fraqueza progressiva e à perda da capacidade funcional, os pacientes podem desenvolver contraturas e escoliose, sendo essa última identificada em praticamente todos os pacientes não tratados. A deformidade da coluna vertebral, bem como a fadiga muscular do diafragma e demais músculos acessórios da respiração, reflete em importante impacto sobre a capacidade vital respiratória dos pacientes (14,17). A insuficiência respiratória é, de todo modo, universal e pode ser mensurada pela medida espirométrica da capacidade vital forçada (CVF), que começa a decair por volta dos 12 anos de idade (14). Demais complicações respiratórias da doença incluem acúmulo de secreção, associado a fraqueza dos músculos respiratórios e consequentemente uma tosse ineficaz, formação de atelectasias e desenvolvimento de pneumonia (18,19). O comprometimento dos músculos respiratórios ao longo do tempo requer suporte ventilatório mecânico e de assistência à tosse (manualmente e mecanicamente), geralmente com início entre os 18 e 21 anos de idade (18).

Além do comprometimento respiratório, a ausência de distrofina no músculo cardíaco está associada ao desenvolvimento de miocardiopatia dilatada, identificada virtualmente em todos os pacientes aos 18 anos de idade (11)(20). Esse quadro se manifesta por insuficiência cardíaca e arritmia; no entanto, seus sintomas tornam-se identificáveis costumeiramente apenas em fases avançadas da doença, dadas as restrições de mobilidade dos pacientes, que mantêm a doença assintomática durante os primeiros anos (21).

As complicações respiratórias foram por muito tempo as principais responsáveis pela mortalidade desses pacientes: estima-se que cerca de 75% dos casos evoluem com insuficiência ventilatória e infecções respiratórias (pneumonia), sendo à primeira atribuída a mortalidade de 55 a 90% dos indivíduos entre 16 e 19 anos (7). Estudos de coorte de 1960 a 2011 identificaram aumento na sobrevida dos pacientes ao longo dos anos, a partir do emprego da corticoterapia e de medidas de suporte ventilatório (22,23). Em contrapartida, o aumento da sobrevida ocasionou elevação na mortalidade por causas cardíacas, a qual cresceu de 8% para 44% dos casos entre 1980 e 2011 (22–24). Sabe-se que a

cardiomiopatia se desenvolve gradualmente durante o curso da doença e está presente em virtualmente todos os pacientes acima de 18 anos (11).

Estudos de coorte retrospectivos europeus (conduzidos na Itália, França e Alemanha) identificaram taxa média de sobrevida entre 24 e 26 anos (22), que foram corroborados pelo estudo de Broomfield e colaboradores (2021) (25), que identificaram uma mediana de sobrevida de 22 anos de idade, podendo atingir 28 anos em pacientes nascidos depois de 1900, baseado em dados de mais de dois mil pacientes com DMD.

Em menor grau, a falta de distrofina acomete, além dos tecidos musculares esquelético e cardíaco, o tecido cerebral (3). Dessa forma, não é infrequente a identificação de distúrbios cognitivos entre pacientes com DMD: estima-se que cerca de um terço dos pacientes apresente comprometimento cognitivo e dificuldades de aprendizado (3); e 24%, transtorno de ansiedade (26,27) Além desses, é comum identificar transtornos comportamentais associados nessa população (3). Com a progressão da doença, ocorre importante perda da independência para a realização de tarefas do dia a dia; como exemplo, estima-se que, aos 20 anos de idade, aproximadamente 75% dos pacientes necessitam de auxílio de cuidadores para alimentar-se por conta da perda da capacidade funcional dos membros superiores (28). Isso também contribui para o desenvolvimento de quadros de ansiedade e depressão nos pacientes e em seus familiares, além de estar associado a importante impacto na vida da família afetada (29-31)

3.5. História natural da doença

A evolução da doença é dividida, classicamente, em cinco fases. A primeira fase compreende o período pré-sintomático (1) da doença, ou seja, do nascimento até o surgimento dos primeiros sintomas (19,32,33). Em seguida, seguem-se as fases de deambulação precoce (2) e tardia (3), as quais se caracterizam pelo comprometimento muscular proximal simétrico de membros inferiores e quadris, e seguem-se as fases de não deambulação precoce (4) e tardia (5), nas quais ocorre perda de força nos membros superiores e piora da postura, com encurtamentos e deformidades da coluna vertebral, além do surgimento de complicações cardíacas e pulmonares (19,32,33). A perda da deambulação representa o primeiro marco crítico na progressão da DMD, com impacto significativo no bem-estar físico, social e emocional dos pacientes e suas famílias (34). Clinicamente, essa perda marca o início de um agravamento da doença. Para o paciente, isso afeta negativamente a autonomia e independência, dificultando a realização de atividades diárias e a participação em eventos sociais (34). Emocionalmente, pode gerar sentimentos de desamparo, tristeza e medo (34). Além disso, a perda de deambulação aumenta a necessidade de apoio, impactando também o bem-estar dos cuidadores informais como pais e amigos

(34). O comprometimento da mecânica respiratória, segundo marco crítico, leva a um quadro pulmonar restritivo que culmina em falência ventilatória e necessidade de suporte ventilatório; o dano celular aos miócitos (células musculares do miocárdio) leva ao desenvolvimento de cardiomiopatia e, conseqüentemente, à insuficiência cardíaca (Figura 1)(19,32,33).

Figura 1. História natural da distrofia muscular de Duchenne

0-4 anos	Quadro inflamatório logo após o nascimento Fibrose muscular no primeiro ano de vida Atraso motor e de desenvolvimento		Fase 1
5 a 7 anos	Atraso motor Hipertrofia de panturrilhas Marcha digitígrada Dificuldade para levantar-se do chão e subir escadas		Fase 2
8 a 11 anos	Perda progressiva da capacidade deambulatória Dependência parcial de cadeira de rodas		Fase 3
Pré adolescência	Perda da capacidade deambulatória Necessidade de cadeira de rodas Perda progressiva de função motora dos membros superiores		Fase 4
Adolescência	Progressivo comprometimento ventilatório Necessidade de suporte ventilatório Incapacidade de realizar atividades da vida diária		Fase 5
Idade adulta	Disfunção cardíaca progressiva Insuficiência cardíaca Expectativa de vida drasticamente reduzida		

Fase 1: fase assintomática; Fase 2: fase deambulatória precoce; Fase 3: fase deambulatória tardia (de transição); Fase 4: fase não-deambulatória precoce; Fase 5: fase não-deambulatória tardia. Fonte: elaboração própria, a partir de: Birnkrant e colaboradores 2018, Chen e colaboradores 2005, Cyrulnik e colaboradores 2007, Lurio e colaboradores 2015 e Peverelli e colaboradores 2015 – referentes à Fase 1; e de Birnkrant e colaboradores 2018, Emery 2002, Klingler e colaboradores 2012, Niks and Aartsma-Rus 2017 e Willcocks e colaboradores 2016 – referentes às Fase 2, 3, 4 e 5 (18,35-42).

Durante a fase deambulatória da doença, há um predomínio significativo de dificuldades de mobilidade dos membros inferiores, associado à fadiga importante (43). Assim, pacientes em estágio deambulatório precoce geralmente conseguem caminhar pelo menos 10 metros e se levantar do chão partindo da posição supina; porém, ao atingirem o estágio deambulatório tardio, passam a apresentar marcha em padrão anserino e, embora consigam percorrer 10 metros, apresentam importante dificuldade ou não são mais capazes de se levantar do chão a partir da posição supina (44).

No estágio não deambulatório, há predomínio da mobilidade a partir do tronco e dos membros superiores, de forma que as dificuldades na capacidade de transferência do paciente, por exemplo da

cadeira de rodas para outra posição ou superfície, assumem importância (43). Nessa fase, o paciente, além de ser dependente de cadeira de rodas, passa a apresentar complicações cardíacas e respiratórias intrínsecas à doença. Sendo assim, a fase não deambulatória precoce é marcada pelo uso de medicações cardíacas e de procedimentos cirúrgicos para o tratamento de comorbidades ortopédicas. Posteriormente, na fase não deambulatória tardia, a capacidade vital forçada decai a percentuais de até 50% do valor predito, impondo a necessidade de uso de dispositivos de suporte ventilatório e, por vezes, até mesmo ventilação mecânica invasiva e a realização de traqueostomia, em cenários onde não há manejo adequado das complicações ventilatórias. Nesse estágio, também ocorre perda de capacidades gastrointestinais, podendo demandar gastrostomia e nutrição enteral. Para muitos pacientes, esse conjunto de complicações torna necessária sua transferência para uma instituição de saúde ou requer cuidados domiciliares em tempo integral (44).

Além dos estágios, a progressão clínica da doença é atestada por meio de avaliações funcionais que medem, a partir do desempenho em diversas atividades motoras, a força muscular desses pacientes. A medida quantitativa da força muscular é considerada um desfecho substituto relevante em ensaios clínicos de DMD que adequadamente correlaciona-se com a duração da doença e a perda de função muscular (45). Além disso, medidas de funcionalidade correlacionam-se com qualidade de vida desses pacientes (45). A avaliação da função motora é realizada principalmente por meio da escala *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA) e de testes funcionais cronometrados.

3.6. Avaliação funcional dos pacientes

A avaliação funcional de pacientes com DMD é feita por meio de testes padronizados que medem a força muscular, mobilidade e a funcionalidade geral. Esses testes permitem monitorar a progressão da doença e avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas (46–48).

A fisiopatologia e a evolução da DMD, bem como o momento da evolução da doença e com qual objetivo os testes funcionais podem ser utilizados, está esquematicamente apresentada no Apêndice 1.

A escala NSAA e os testes funcionais cronometrados (TFCs), utilizados nos principais desfechos funcionais do programa de desenvolvimento clínico de delandistrogeno moxeparvoveque, estão descritos abaixo. Outros testes utilizados encontram-se detalhados no Apêndice 2.

3.6.1. Escala *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA)

A escala NSAA é uma escala validada que avalia a performance de crianças com distrofia muscular de Duchenne em diversas habilidades funcionais consideradas necessárias para garantir a manutenção da capacidade deambulatória (49,50). A NSAA original (51), validada para crianças a partir de cinco anos de idade, é composta por 17 itens que avaliam a capacidade dos pacientes de realizar

atividades como apoiar-se em pé sobre uma ou duas pernas ou sobre os calcanhares, caminhar, subir ou descer um degrau, pular, correr, levantar-se de uma cadeira ou do solo, e erguer a cabeça ou sentar-se a partir da posição supina. Uma versão revisada da NSAA foi desenvolvida especialmente para pacientes entre três e cinco anos de idade, mantendo a flexibilidade e adequação de itens conforme a faixa etária (52). Nesta versão, pacientes com três anos de idade são apropriadamente avaliados por oito itens; pacientes com três anos e seis meses, por 13 itens; e, por fim, pacientes com quatro anos ou mais são adequadamente avaliados por todos os 17 itens (52).

A avaliação geralmente tem duração de até 15 minutos (47), sendo recomendado que essa siga a ordem preconizada dos itens, a fim de evitar fadiga e assegurar a condução mais eficiente dos testes (49,50) Todos os itens devem ser testados com o paciente descalço, sem coletes torácicos ou órteses de membros inferiores (49,50) Caso o avaliador identifique um desempenho abaixo do esperado associado à falta de colaboração ou de entendimento por parte da criança, o teste pode ser repetido, sendo considerado válido o maior escore (49,50)

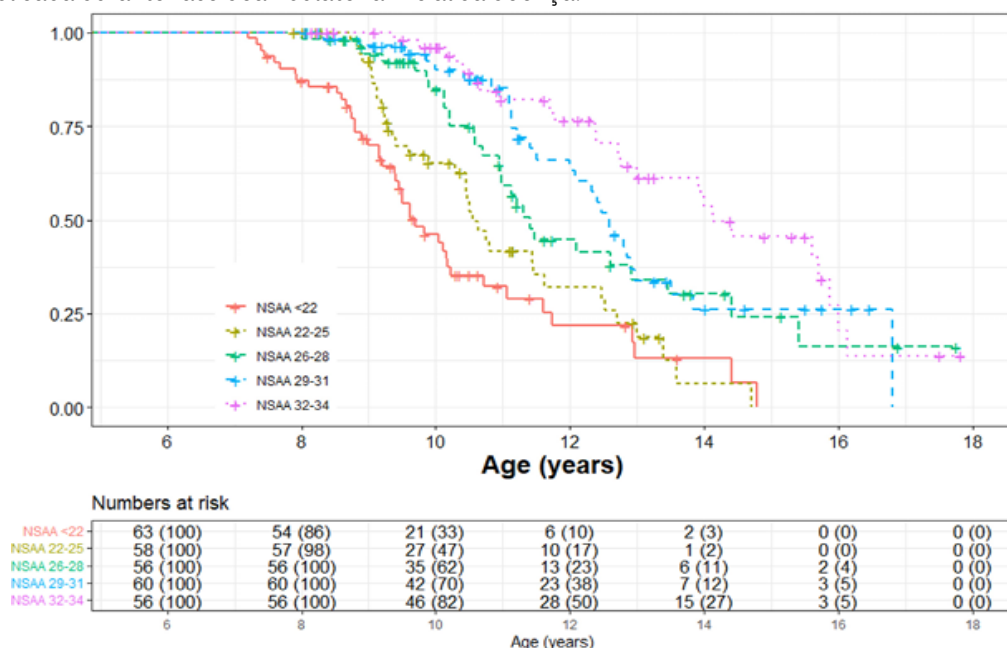
Cada item é pontuado em uma escala entre 0 e 2, conforme o desempenho do paciente: 2 – Execução normal, ou seja, atinge o objetivo sem qualquer assistência; 1 – Método de execução é modificado, porém atinge o objetivo independente da assistência; e 0 – Incapaz de atingir o objetivo de forma independente (49,50). O escore total é obtido pela soma da pontuação em cada item e varia entre 0, quando há falha na execução de todas as atividades, e 34 pontos, quando todas as atividades são executadas conforme o previsto e sem assistência (52). Evidências apontam o papel da escala como fator preditivo importante de perda de capacidade deambulatoria: escores maiores na escala NSAA estão associados à perda de capacidade deambulatoria mais tardiamente (Tabela 1 e Figura 2) (51).

Tabela 1. Relação entre o desempenho funcional basal, conforme mensurado pela escala NSAA, e a idade de perda de capacidade deambulatoria.

Escore NSAA	Probabilidade de persistência da capacidade deambulatoria (IC 95%)	
	Aos 11 anos de idade	Aos 13 anos de idade
Menor que 22 pontos	32% (21 – 45%)	13% (5 – 34%)
Entre 22 e 25 pontos	42% (29 – 60%)	19% (9% – 38%)
Entre 26 e 28 pontos	59% (46 – 76%)	34% (21 – 55%)
Entre 29 e 31 pontos	85% (75 – 96%)	34% (21 – 54%)
Entre 32 e 34 pontos	82% (71 – 94%)	61 (47 – 79%)

IC 95%: intervalo de confiança de 95%; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*. Fonte: adaptada de Zambon, 2021 (51).

Figura 2. Perda de capacidade deambulatória por idade, estratificada conforme o desempenho na escala NSAA aplicada durante fase deambulatória inicial da doença.



Age (years): idade (anos); NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: Zambon, 2021 (51).

Uma limitação da escala NSAA é sua aplicabilidade a pacientes deambuladores (45). Os escores tendem a apresentar pico entre os 6,6 e oito anos de idade, seguido por um declínio que coincide com o início do período deambulatório tardio, o que pode dificultar a interpretação dos resultados. Para contornar isso, foi proposto o uso de percentis que correlacionam os escores NSAA e os resultados dos testes cronometrados à idade do paciente. Isso permite contextualizar melhor as taxas de declínio esperadas pela história natural da doença e acompanhar a progressão da doença de forma mais individualizada (53).

Outra importante limitação da escala NSAA é sua baixa sensibilidade para avaliar pacientes em fase inicial de deambulação, especialmente para a avaliação da progressão da doença em curtos intervalos de tempo. Como cada item da escala permite apenas pontuações de 0, 1 ou 2, pacientes com escore 1 (que realizam tarefas com dificuldade ou compensação) só melhoram para 2 se eliminarem totalmente as compensações ou pioram para 0 se perderem completamente a função, cenários pouco prováveis em intervalos curtos. Além disso, o escore 1 abrange uma ampla variedade de condições, desde dificuldades leves até necessidade significativa de suporte, mas sem diferenciar essas nuances (54).

Durante o teste é possível cronometrar o tempo necessário para executar alguns itens. Informações sobre o tempo necessário para executar diferentes atividades fornecem uma medida adicional da capacidade motora do paciente. Enquanto a pontuação por escores atesta apenas a capacidade de execução do movimento, a medida do tempo de execução (testes cronometrados) permite

identificar mudanças de desempenho entre pacientes capazes de realizar o mesmo teste e que, portanto, receberiam o mesmo escore. Dessa forma, as medidas temporais revelam-se como um instrumento adicional com maior sensibilidade à melhora ou piora das habilidades motoras do paciente durante o curso da doença e em resposta ao tratamento (55).

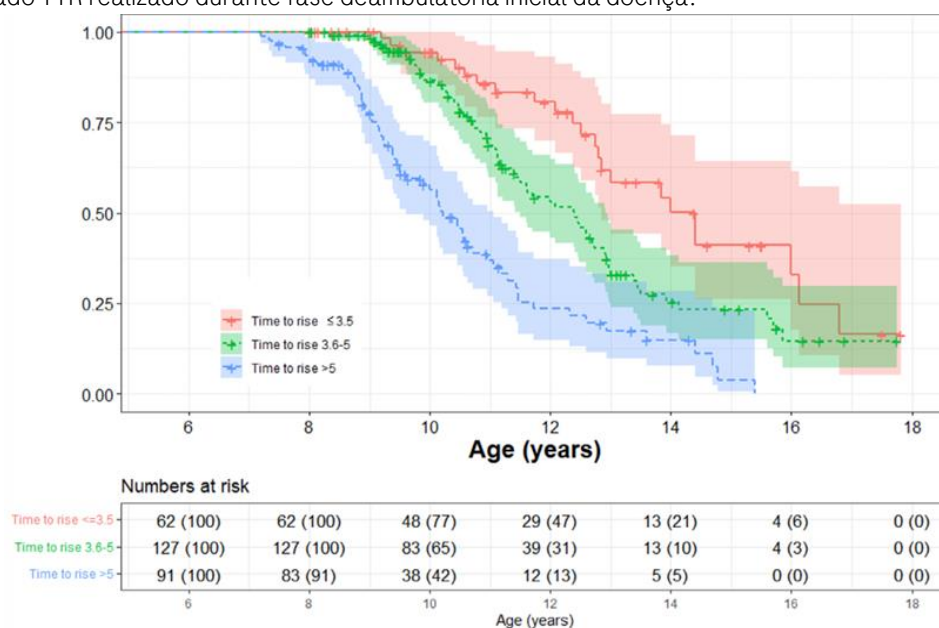
Em suma, a NSAA é uma avaliação considerada específica para condição clínica de DMD, sendo vista como uma medida apropriada para uso em estudos clínicos, além de clinicamente relevante para avaliação de pacientes na prática. Todavia, esta escala apresenta limitações, e os seus resultados devem ser interpretados à luz de outras evidências relacionadas à capacidade funcional dos pacientes (45).

3.6.2. Tempo para se levantar do chão (*time to rise from the floor*; TTR)

O Tempo para se levantar do chão (TTR) é um teste funcional cronometrado que mensura o tempo demandado pelo paciente para colocar-se em posição em pé com os braços ao longo do corpo, a partir de uma posição supina com braços igualmente ao longo do corpo (56).

O TTR é um dos principais fatores prognósticos para mudanças no desempenho funcional e na progressão da doença em 12 meses, avaliando quantitativamente o movimento e associando-se a outros indicadores de funcionalidade (51,57). Pacientes com TTR inferior a sete segundos apresentam maior capacidade funcional e percorrem distâncias mais longas, enquanto TTR superior a sete segundos é um preditor de declínio funcional (57). O TTR basal também está relacionado à idade de perda da capacidade de deambulação: tempos menores que 3,5 segundos correspondem, em média, à perda aos 14 anos e cinco meses; entre 3,6 e cinco segundos, aos 12 anos e cinco meses; e acima de cinco segundos, aos 10 anos e dois meses. Dessa forma, tempos superiores a cinco segundos antecipam a progressão para a fase não deambulatória em até quatro anos (Figura 3) (51).

Figura 3. Perda de capacidade deambulatória por idade, estratificada conforme o desempenho no teste cronometrado TTR realizado durante fase deambulatória inicial da doença.



3.6.3. Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run; 10MWR*)

O Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR) é um teste cronometrado que mensura o tempo necessário para o paciente percorrer, o mais rápido que conseguir, 10 metros em linha reta a partir da posição em pé. Evidências apontam que o 10MWR é um importante fator preditor com relação à habilidade de marcha, sendo visto como uma medida altamente sensível e com alto valor preditivo para avaliar a função deambulatória de pacientes com DMD (57,58). Do mesmo modo, há evidências da correlação entre os escores NSAA e o tempo necessário para desempenhar o teste. Pacientes com NSAA ≤ 16 demandaram um tempo maior de oito segundos, ao passo que aqueles com escores NSAA ≥ 30 esse tempo foi reduzido a menos de oito segundos (47).

3.6.4. Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run; 100MWR*)

O tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR) é um teste cronometrado que mensura o tempo necessário para o paciente percorrer 100 metros em linha reta, podendo ser realizado em ambiente interno ou externo (56). Durante a história natural da doença, é notado que pacientes com DMD tendem a apresentar resultados progressivamente melhores no teste até atingirem os sete anos de idade, aproximadamente; a partir de então passam a apresentar redução progressiva no seu desempenho (59). Evidências apontam que o 100MWR é um teste seguro que provê medida confiável da habilidade do paciente com DMD de correr ou caminhar, com excelente confiabilidade teste-reteste (59).

3.6.5. Tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*; 4SC)

O Tempo de subir 4 degraus (4SC) é um teste cronometrado que mensura o tempo necessário para o paciente subir quatro degraus, com 15 centímetros de altura cada (56). Testes cronometrados que fazem uso de recursos, como os degraus, são amplamente utilizados na avaliação de pacientes com doenças neurológicas e neuromusculares, visto que refletem a força e função de músculos proximais de membros inferiores, extensores do joelho e flexores do pé (60). São testes facilmente executáveis e apresentam excelente confiabilidade teste-reteste, tanto quando utilizado para avaliar adultos, quanto para o público pediátrico (60).

Evidências apontam que a medida de demais testes funcionais, em especial aqueles que avaliam habilidades como caminhar e se levantar, bem como de altura, peso e índice de massa corporal, exercem efeito prognóstico sobre mudanças na medida do 4SC (61). Dessa forma, é evidente a inter-relação entre o desempenho dos diversos testes funcionais e o seu reflexo com relação à progressão de doença.

3.7. Tratamento

Até o momento, as terapias existentes buscam retardar a progressão da doença, prevenir e tratar complicações e, em geral, melhorar a qualidade de vida desses pacientes (1). Por tratar-se de uma doença rara, não é possível conduzir ensaios clínicos randomizados de grande escala que avaliem a eficácia e segurança de diferentes intervenções. Em virtude disso, grande parte das recomendações acerca do tratamento da distrofia muscular de Duchenne são baseadas em estudos clínicos não randomizados, estudos randomizados com tempo de seguimento limitado e consenso de especialistas (1). O sumário de recomendações de tratamento do Consenso Brasileiro para distrofia muscular de Duchenne é apresentado no Apêndice 3 (32).

Em linhas gerais, o cuidado integral do paciente pode ser dividido em manejo neuromuscular e reabilitação, com manejos clínicos (endocrinológico, gastrointestinal e nutricional, respiratório, cardíaco e de saúde óssea), cirúrgico (ortopédico) e psicossociais (1,19,33).

O manejo neuromuscular é o pilar do tratamento e compreende, atualmente, a corticoterapia e a fisioterapia. A corticoterapia está associada ao aumento da sobrevida, por promover aumento da força muscular, prolongamento do período de deambulação e melhora das funções respiratória e cardíaca (1,33). O uso de corticóides deve ser iniciado durante a fase de platô do desenvolvimento motor, a partir dos dois anos de idade (33). Entretanto, o seu uso requer reavaliações clínicas periódicas, com ajuste de dose conforme o declínio funcional e manejo dos eventos adversos decorrentes do uso crônico. Além disso, é um medicamento que não atua diretamente sobre a causa da doença (32,62)

Com o avançar da doença e o surgimento de eventos adversos decorrentes do uso crônico de corticoides, fazem-se necessárias medidas de promoção da saúde óssea e prevenção de fraturas, manejo de distúrbios gastrointestinais, correção de alterações de postura, bem como monitorização periódica das funções pulmonar e cardíaca (1,19,33)

Avaliações objetivas periódicas permitem determinar a funcionalidade do paciente e orientar intervenções que otimizem sua qualidade de vida. Os cuidados clínicos com pneumologista e cardiologista buscam mitigar as complicações cardiorrespiratórias associadas à progressão da doença. Já os cuidados com endocrinologista e gastroenterologista focam nos impactos do tratamento com corticoides, como ganho de peso, comprometimento do crescimento, atraso puberal, risco de insuficiência adrenal, osteoporose e fraturas ósseas, desbalanço dietético e nutricional, distúrbios gastrointestinais funcionais, dentre outros. Os cuidados cirúrgicos buscam corrigir contraturas e desvios de coluna vertebral, bem como estabilização de fraturas ósseas, quando indicado (1,18,19,33,63)

Por fim, pacientes com DMD requerem também acompanhamento acerca dos efeitos psicossociais da doença ao longo da vida, com auxílio de psicólogos, psiquiatras, educadores e terapeutas ocupacionais (19,64). Além dos pacientes, cabe salientar a carga da doença sobre os cuidadores, o que implica em significativa redução de qualidade de vida de ambas as partes envolvidas (65).

Apesar de controlarem os sintomas e as complicações associadas à DMD, estas intervenções não alteram significativamente o curso da doença, evidenciando uma importante necessidade médica não atendida por terapias específicas que impactem de forma significativa na progressão da doença, aumentando a qualidade e a expectativa de vida dos pacientes. Como consequência, a última década tem sido marcada por avanços no desenvolvimento de terapias específicas para DMD, com estudos clínicos em diferentes fases de pesquisa, avaliando tratamentos específicos para esta condição (1,62). No entanto, apenas atalureno e delandistrogeno moxeparvoveque possuem aprovação regulatória no Brasil.

O atalureno, aprovado em 2019 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), foi o primeiro medicamento específico para essa condição disponível no Brasil. Este medicamento atua interagindo com os ribossomos e induzindo-os a continuar a tradução do gene *DMD*, responsável pela síntese da distrofina quando há um códon de parada prematuro (o que caracteriza uma mutação *nonsense* [sem sentido]) (66). O medicamento utiliza a técnica de transleitura de códon de parada prematuro para suprimir a interrupção causada pela mutação, permitindo a síntese de distrofina truncada (16). Portanto, a terapia é indicada para pacientes com distrofia muscular de Duchenne decorrente de mutação *nonsense* (sem sentido). Assim, sua indicação é para meninos deambuladores a partir de dois

anos de idade com mutação *nonsense* (sem sentido) no gene *DMD*, o que corresponde a cerca de 12,8% das mutações no Brasil (2,66).

3.8. Carga da doença e necessidades não atendidas

A distrofia muscular de Duchenne é uma condição rara, grave, debilitante e progressiva. No Brasil, os pacientes com DMD têm amplo acesso à corticoterapia, a qual, embora não possua indicação em bula para tratamento da condição, auxilia no manejo de sintomas e retarda a progressão da doença. Seu emprego em longo prazo, entretanto, está associado a importantes eventos adversos, como osteoporose e fraturas ósseas, atraso no crescimento e aumento de peso, além de não tratar diretamente a causa da doença. Desta forma, tratamentos que não abordam a causa subjacente da doença não são soluções de longo prazo para DMD (62,67,68).

Um estudo retrospectivo conduzido em um centro de referência em Porto Alegre avaliou os custos de tratamento dos pacientes com DMD sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e das famílias, concluindo que as despesas familiares representam 92% dos custos atuais de tratamento destes pacientes, demonstrando o impacto que esta condição de saúde imprime aos pacientes e seus familiares. Além disso, a progressão da doença leva à perda da capacidade de deambulação e aumenta dos custos destes pacientes, sendo que os pacientes que necessitam de cadeiras de rodas apresentam um custo incremental de 23% quando comparados aos que não necessitam de cadeiras de rodas (6).

Considerando a progressão da doença apresentada anteriormente, os pacientes com DMD evoluem para perda da capacidade de deambular entre os oito e 12 anos de idade (16). A partir da perda dessa habilidade, ocorre declínio importante da qualidade de vida dos pacientes, com a redução do seu grau de autonomia e aumento da dependência de cuidadores; restrição à participação em atividades esportivas e recreativas, comprometimento da saúde mental, com desenvolvimento de transtornos de depressão e ansiedade; limitação funcional dos sistemas cardiológico e respiratório (69). A progressão da doença não está restrita ao comprometimento da qualidade de vida apenas dos pacientes, mas também de familiares e cuidadores, os quais são gradativamente mais demandados (53,70–72).

No Brasil, até recentemente, apenas atalureno encontrava-se com aprovação regulatória pela ANVISA no país, porém sem estar disponível aos pacientes no SUS. Devido ao seu mecanismo de ação, o atalureno atende apenas a uma parcela restrita de pacientes com DMD (aqueles com mutação *nonsense*). Além disso, é uma terapia de uso contínuo, administrada três vezes ao dia, via oral (66).

Desta forma, o SUS ainda carece de uma alternativa eficiente para o tratamento dos pacientes de DMD. Neste contexto, delandistrogeno moxeparvoveque se apresenta como uma terapia gênica, de administração única, personalizada, com possibilidade de alterar o curso da DMD nesses pacientes.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA EM SAÚDE

Elevidys® (delandistrogênio moxeparvoveque) é uma terapia gênica recombinante desenvolvida para atuar na causa da distrofia muscular de Duchenne, sendo a primeira terapia gênica com registro sanitário. Ele funciona utilizando um vetor viral para transportar um gene humano que codifica a microdistrofina-delandistrogênio moxeparvoveque (“microdistrofina”), com o objetivo de substituir a proteína distrofina disfuncional ou ausente no organismo do paciente. Esse tratamento visa restaurar, ainda que de forma parcial, a função muscular em pacientes pediátricos. O medicamento é administrado em uma única dose intravenosa, com a quantidade ajustada de acordo com o peso da criança.

Microdistrofina

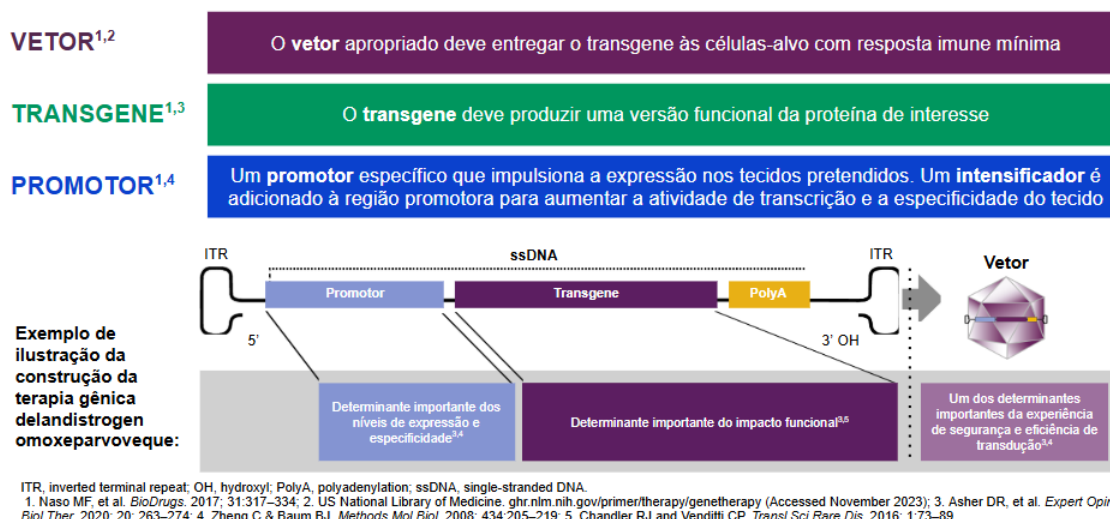
Devido ao tamanho do gene da distrofina, um dos maiores genes humanos, este não pode ser fornecido integralmente por terapia gênica à base de vírus adeno-associado (AAV), uma vez que o AAV normalmente apresenta um limite de tamanho de empacotamento de gene de cinco quilobases (73). Diante disso, o desenvolvimento do delandistrogênio moxeparvoveque baseou-se no desenvolvimento de constructos menores do gene da distrofina, que contenham os elementos essenciais para a manutenção da funcionalidade da distrofina e que possam ser empacotados em um capsídeo AAV.

O programa não clínico investigou sistematicamente diferentes construtos (transgene e promotor), resultando na seleção de delandistrogênio moxeparvoveque para estudos clínicos. O cassete do gene de delandistrogênio moxeparvoveque é diferente de outros avaliados em estudos clínicos, uma vez que contém a terceira repetição semelhante à espectrina e a segunda região de dobradiça, que demonstraram exercer um papel na produção de força (74,75). Essa versão específica da distrofina reduzida foi selecionada com base em sua capacidade de impedir a necrose muscular e aumentar a força muscular.

Mecanismo de ação

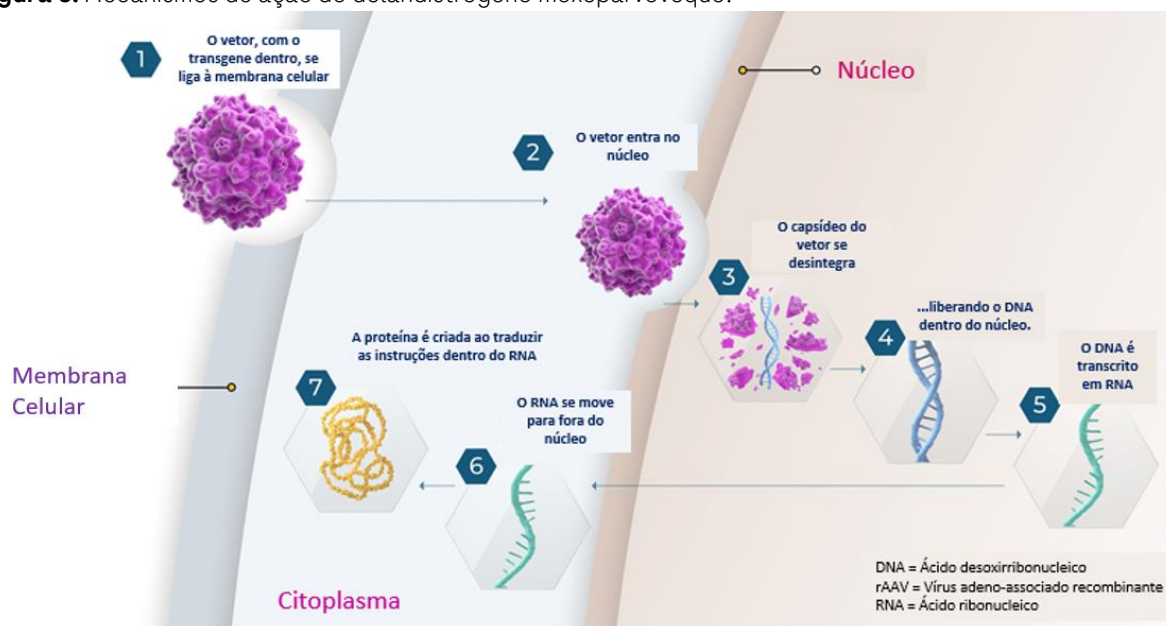
Este produto é composto por três componentes: 1) vetor: um vetor não replicante, recombinante, do vírus adenoassociado sorotipo rh74 (AAVrh74); 2) promotor: um componente regulador do gene MHCK7 que compreende um promotor de creatina quinase 7 e um intensificador de cadeia pesada de α -miosina; 3) transgene, contidos no cassete de expressão de microdistrofina (Figura 4) (76).

Figura 4. Os três componentes do delandistrogênio moxeparvoveque.



Seu mecanismo de ação está baseado na entrega do transgene codificador da proteína microdistrofina, uma versão encurtada e formada por domínios selecionados da distrofina expressa em células musculares normais. A expressão da microdistrofina pode reduzir o dano induzido pela contração muscular à fibra muscular, retardando a degeneração do tecido muscular e, consequentemente, a progressão da doença (Figura 5) (76).

Figura 5. Mecanismos de ação do delandistrogênio moxeparvoveque.



Fonte: Adaptado de Sarepta 2024 (77)

4.1. Ficha técnica

Tipo: Produto de Terapia Avançada.

Princípio ativo: Delandistrogeno moxeparvoveque.

Nome comercial: Elevidys®.

Apresentação: Elevidys® é apresentado em frasco de dose única de 10 mL com suspensão de infusão endovenosa com concentração nominal de $1,33 \times 10^{13}$ gv/mL de delandistrogeno moxeparvoveque. O medicamento é fornecido em kits personalizados contendo entre 10 e 70 frascos de 10mL cada, conforme a dose indicada para o peso do paciente.

Detentor do registro: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

Fabricante: Catalent Maryland Inc.

Número do registro sanitário e validade: Nº 1.0100.0676.001-8, concedido em 02/12/2024, conforme publicação de Diário Oficial da União, com validade até 12/2029 (78).

Indicação aprovada na Anvisa: Pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD) (76).

Mecanismo de ação: Delandistrogeno moxeparvoveque é um produto de terapia gênica recombinante que produz a proteína funcional microdistrofina em pacientes com uma mutação no gene *DMD*. A proteína microdistrofina expressa pelo delandistrogeno moxeparvoveque proporciona uma ligação entre os ambientes intra e extracelulares destinados a estabilizar o sarcolema durante a contração muscular, no intuito de proteger as células musculares de lesão induzida por contração e preservar a função muscular, sendo o objetivo do tratamento melhorar ou estabilizar a distrofia muscular de Duchenne (76).

Posologia e forma de administração: A dose recomendada é determinada pelo peso corporal, sendo recomendada dose de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg em pacientes entre 10 e 70 kg, e dose máxima de $9,31 \times 10^{15}$ gv em pacientes a partir de 70 kg. Delandistrogeno moxeparvoveque é administrado em dose única, sendo uma única infusão intravenosa por meio de cateter venoso periférico, durante uma a duas horas, com velocidade máxima de infusão < 10 mL/kg/h. Previamente à infusão, o paciente deve iniciar ou ajustar o regime de corticoterapia: paciente sem uso de corticosteroides deve iniciar regime uma semana antes, na dose de 1,5 mg/kg/dia de prednisona; paciente em uso de corticosteroides diário ou em dose intermitente deve ajustar regime um dia antes, com dose adicional de 1 mg/kg/dia de prednisona; e paciente em uso de corticosteroides em altas doses por dois dias na semana deve ajustar regime um dia antes, com dose adicional de 1 mg/kg/dia nos dias sem tratamento e manter a dose habitual nos demais dias. Esse regime deve ser mantido por no mínimo 60 dias após a infusão. Após esse período, o paciente pode retornar ao

seu esquema de tratamento pré-infusão, com redução gradual da dose durante duas a quatro semanas, conforme esquema prévio e resposta clínica (76).

Contraindicações: Delandistrogeno moxeparvoveque não deve ser usado em pacientes com mutação de deleção que inclua os éxons 8 e/ou 9 do gene *DMD*, devido ao risco aumentado de miosite imunomediada grave. Além disso, delandistrogeno moxeparvoveque é contraindicado em pacientes com títulos elevados ($>1:400$) de anticorpos IgG de ligação total anti-AAVrh74 (76).

Precauções: Delandistrogeno moxeparvoveque deve ser usado com precaução, após avaliação médica. Deve-se considerar a suspensão da infusão se foram identificadas reações relacionadas à infusão, como reações de hipersensibilidade ou anafilaxia. Maiores informações sobre advertências e precauções, vide bula (76). Delandistrogeno moxeparvoveque deve ser manipulado e administrado em centros de saúde qualificados, considerando a necessidade de capacitar os centros de saúde e profissionais de saúde envolvidos na infusão e acompanhamento do paciente, bem como assegurar que cuidadores e pacientes recebam informações de segurança sobre o tratamento e como reportar eventuais eventos adversos.

Identificação da proposta: Incorporação de nova tecnologia no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne com mutação confirmada do gene *DMD*, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

4.2. Preço aprovado na CMED e preço proposto:

O preço proposto para incorporação no SUS de delandistrogeno moxeparvoveque é R\$ 11.737.756,36, já considerando incidência de impostos, o que representa uma redução de 20% do preço máximo de venda ao governo (PMVG 17%) e 37% de redução frente ao preço fábrica (PF 17%), conforme apresentado na Tabela 2.

Destaca-se que, atualmente, o medicamento delandistrogeno moxeparvoveque não está isento de PIS/COFINS uma vez que não consta no anexo do Decreto Nº 3.803, de 24 de Abril de 2001, estando, portanto, classificado na Lista Negativa para essas Contribuições.

Já no que se refere ao ICMS, há que se esclarecer que, em que pese existir o Convênio ICMS nº 56/2024 (vigente até 30/04/2026) que autoriza os estados e Distrito Federal a concederem isenção do ICMS nas operações com o medicamento destinado a tratamento de distrofia muscular de Duchenne (DMD), é certo que sua aplicação prática depende da autorização interna de cada estado da Federação,

de forma que a isenção (total ou parcial) deste imposto aplicar-se-á ou não a depender do Estado de origem e destino da operação com o medicamento¹.

Assim, diante da não homogeneidade da internalização do Convênio 56/2024 de ICMS nos estados, os preços apresentados estão considerando a incidência do ICMS e PIS/COFINS, em prol da fidedignidade das análises e do valor proposto.

Vale destacar que uma eventual desoneração fiscal (PIS/COFINS e ICMS) do medicamento traria uma redução adicional do valor aqui proposto.

Tabela 2. Apresentação de preço aprovado CMED e preço proposto para incorporação.

Apresentação	PF 17%*	PMVG 17%*	Preço proposto com impostos**
1,3 X 10E13 GV/ML SOL INFUS CT 10 A 70 FR PLAS TRANS X 10 ML	R\$ 18.697.840,53	R\$ 14.672.195,46	R\$ 11.737.756,36

*PF: Preço Fábrica (PF) e PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) aprovado pela CMED (ICMS 17%) lista de preços de 07/01/2025.

**Preço proposto por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A, incluindo impostos (17% ICMS e 12% PIS/COFINS).

¹ Situação da adesão ao Convênio ICMS nº 56/2024 por estado, atualizado em 13/01/2025:

- Estados que aderiram: AM, BA, GO, PB, PR, RS

- Estados que não aderiram: AC, AL, AP, CE, DF, ES, MA, MG, MS, MT, PA, PE, PI, RJ, RN, RO, RR, SC, SE, TO

- Estados com adesão vencida: SP

5. EVIDÊNCIAS SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA

O objetivo desta revisão sistemática da literatura e metanálise é avaliar a eficácia e segurança do delandistrogênio moxeparvoveque no tratamento de pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete (≥ 4 a < 8) anos de idade com distrofia muscular de Duchenne.

5.1. Métodos

5.1.1. Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa, estruturada no formato PICOT (população, intervenção, comparador, desfecho, tipo de estudo) é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOT.

Componente	Descrição
P (população)	Pacientes pediátricos, de 4 a 7 (≥ 4 a < 8) anos de idade, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação no gene <i>DMD</i> confirmada, em fase deambulatória da doença.
I (intervenção)	Delandistrogênio moxeparvoveque.
C (comparador)	Tratamento padrão, associado ou não a placebo, incluindo comparações com coortes externas. Também serão incluídos estudos de intervenção não comparados, ou comparando o período pré e pós uso da terapia.
O (desfecho)	Os desfechos primários são: - Eficácia: função motora (avaliada por escalas como <i>North Star Ambulatory Assessment</i> [NSAA] e/ou testes cronometrados) e expressão da proteína microdistrofina em tecido muscular (incluindo expressão avaliada por <i>western blot</i> , intensidade da expressão avaliada por imunofluorescência e percentual de fibras distrofina-positivas avaliadas por imunofluorescência); - Segurança: eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Outros desfechos de relevância clínica também serão incluídos.
T (tipo de estudo)	Estudos clínicos (incluindo ensaios clínicos de braço único e ensaios clínicos comparados, randomizados ou não) e estudos observacionais.

Fonte: elaboração própria.

5.1.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos avaliando a pergunta PICOT de interesse, publicados no formato de texto completo ou resumo de congresso, em inglês, português ou espanhol. Não foi realizada restrição quanto à data de publicação.

5.1.3. Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada busca nas bases de dados Medline (via PubMed), Embase, Cochrane CENTRAL e LILACS, no dia 12 de dezembro de 2024. A estratégia de busca foi ampla, incluindo apenas termos relacionados à intervenção de interesse (delandistrogênio moxeparvoveque). Não foram incluídos filtros

para delineamento de estudo ou restrições de data, idioma ou tipo de publicação (resumo de congresso ou textos completos). As estratégias de busca completas, para cada base de dados, são apresentadas no Quadro 2.

Quadro 2. Estratégias de busca completas.

Base de dados	Estratégia	Referências
Medline (via PubMed)	(delandistrogene moxeparvovec) OR (delandistrogene moxeparvovec-rokl) OR Elevidys OR (srp 9001) OR srp9001 OR (rg 6356)	39
Embase	'delandistrogene moxeparvovec'/exp OR 'delandistrogene moxeparvovec' OR 'rg 6356' OR 'rg6356' OR 'srp 9001' OR 'srp9001' OR 'elevidys'/exp	131
Cochrane CENTRAL	delandistrogene moxeparvovec OR Elevidys	20
LILACS	delandistrogeno moxeparvoveque OR Elevidys	0

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi realizada busca no portal ClinicalTrials.gov, com estratégia de busca semelhante, incluindo apenas termos relacionados à intervenção (delandistrogeno moxeparvoveque), para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução.

5.1.4. Seleção dos estudos

Após a remoção de duplicatas, realizada com auxílio do software *EndNote*®, os artigos das bases de dados foram inicialmente avaliados por meio da leitura de títulos e resumos usando o gerenciador de referências *Rayyan*®. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram avaliados por meio da análise de texto completo, utilizando tabela de *MS Excel*® desenvolvida para a presente revisão para registro das decisões. O processo de seleção foi realizado por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

5.1.5. Extração de dados

Os estudos incluídos foram apresentados de forma detalhada, e os principais dados de interesse foram sumarizados em quadros e tabelas. Os dados foram extraídos por dois revisores independentes e as discrepâncias foram resolvidas por consenso ou por terceiro revisor.

5.1.6. Análise de dados

Os estudos que compararam o delandistrogeno moxeparvoveque com placebo foram sumarizados por meio de metanálise de pares, para os desfechos primários de eficácia que avaliam a avaliação da função motora: escala NSAA, TTR, 4SC, 10MWR e 100MWR. Os resultados são apresentados

como diferença média entre os grupos na variação média no desfecho, a partir da linha de base, e intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Também foi realizada metanálise de braço único resumizando o efeito de delandistrogênio moxeparvoveque sobre os mesmos desfechos. Para o Estudo 102, foram incluídos nas metanálises dois grupos de pacientes que receberam delandistrogênio moxeparvoveque durante o estudo. O primeiro subgrupo é formado pelos pacientes que receberam a intervenção na Parte 1 do estudo. O segundo subgrupo é formado pelos pacientes que receberam a intervenção na Parte 2 do estudo, após o cruzamento, e que receberam placebo na Parte 1. Para estes pacientes, os resultados utilizados na metanálise são referentes à variação observada no desfecho ao final da Parte 2 do estudo (48 semanas após a intervenção, semana 96 do estudo) e a linha de base da Parte 2 do estudo (semana 48 do estudo). Os resultados são apresentados como variação média no desfecho, a partir da linha de base, e IC 95%.

As metanálises foram realizadas utilizando o modelo de efeitos aleatórios, com o método do inverso da variância e método da máxima verossimilhança restrita para estimativa do tau. As análises foram conduzidas no R, (versão 4.4.0), utilizando o pacote meta (versão 7.0-0).

5.1.7. Avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos foi realizada utilizando a ferramenta apropriada para cada delineamento. Estudos de séries de casos (incluindo ensaios clínicos de braço único) foram avaliados com a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series* (79). Ensaios clínicos randomizados foram avaliados com a ferramenta de risco de viés *Risk of Bias 2* (RoB 2.0)(80).

5.1.8. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por meio da metodologia *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (80), considerando os desfechos de maior relevância clínica: mudança no escore NSAA e no desempenho em testes funcionais (TTR, 4SC, 10MWR e 100MWR) entre 48 e 52 semanas; expressão de microdistrofina no tecido muscular, avaliada por *western blot*; e intensidade da expressão de microdistrofina nas fibras musculares e percentual de fibras distrofina-positivas (PDPF), avaliadas por imunofluorescência, na semana 12; e eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Esta avaliação foi realizada por dois revisores independentes, com discrepâncias resolvidas por consenso ou terceiro revisor.

5.2. Resultados

5.2.1. Seleção e inclusão de estudos

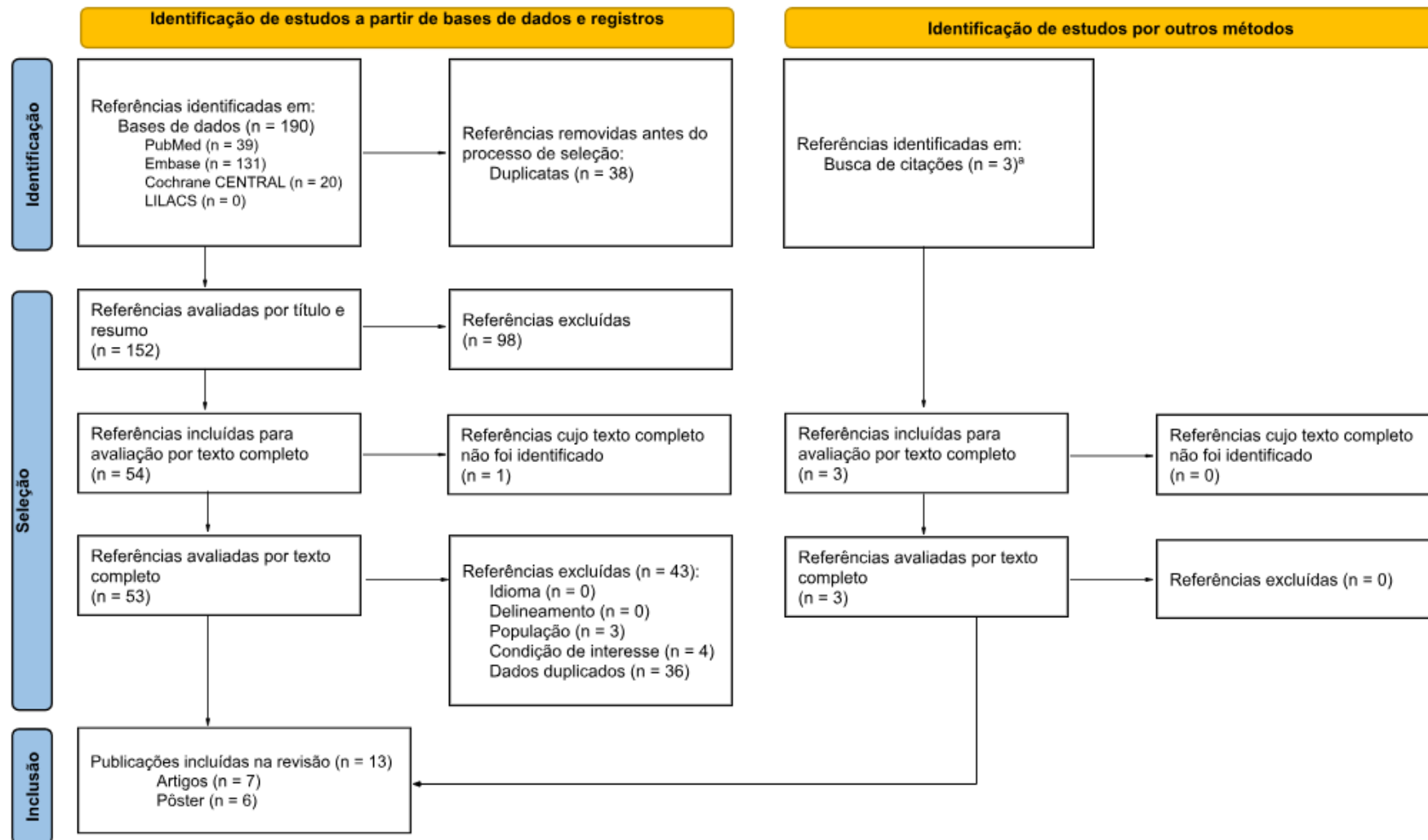
A Figura 6 apresenta o fluxo de seleção dos estudos de acordo com o recomendado pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews And Meta-Analyses* (PRISMA) (81). Em busca nas bases

de dados, foram identificadas 152 referências únicas, das quais 54 foram selecionadas para a avaliação do texto completo. Ao final, quatro estudos (Estudo 101, Estudo 102, ENDEAVOR e EMBARK), reportados em treze publicações (sete artigos publicados em revistas científicas, seis resumos de congresso), foram incluídos na revisão. Esses artigos são descritos em detalhe na Seção 5.2.4.

Em busca no portal *ClinicalTrials.gov*, foram identificados dez protocolos de estudos. Dentre esses, quatro não atenderam aos critérios de elegibilidade. Entre os seis protocolos que atenderam aos critérios de elegibilidade, quatro já haviam sido incluídos na revisão. Os demais são estudos que ainda estão em andamento e não dispõem de resultados publicados, sendo apresentados no Quadro 3.

A lista completa das referências e protocolos de estudos excluídos, com motivo de exclusão, é apresentada no Apêndice 4.

Figura 6. Fluxograma de seleção das evidências.



Fonte: Adaptado de Paige e colaboradores (2021) (81).

Quadro 3. Registros de estudos sobre a eficácia e segurança de delandistrogênio moxeparvoveque identificados no portal ClinicalTrials.gov.

Registro	Questão de pesquisa	Status atual ^a
NCT05967351 (estudo EXPEDITION)	Delineamento: ensaio clínico de fase 3 P: Pacientes masculinos com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação no gene <i>DMD</i> confirmada, que receberam delandistrogênio moxeparvoveque em ensaio clínico anterior I: Delandistrogênio moxeparvoveque ^b C: Sem comparador O: Eventos adversos; desempenho em testes funcionais; e função cardíaca e pulmonar.	Ativo, em fase de recrutamento (data de conclusão prevista: 30/11/2030)
NCT06270719 (estudo ENDURE)	Delineamento: estudo observacional prospectivo de fase 4 P: Pacientes masculinos, com 4 a 5 anos de idade, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação no gene <i>DMD</i> confirmada, em fase deambulatória da doença, em uso ou com indicação de corticoterapia em longo prazo I: Delandistrogênio moxeparvoveque C: Tratamento usual O: Mudança média em relação ao basal em 10MWR; desempenho em demais testes funcionais; função cardíaca e pulmonar; e eventos adversos	Ativo, em fase de recrutamento (data de conclusão prevista: 31/12/2038)

^a Status em dezembro de 2024. ^b Estudo avalia pacientes que receberam intervenção administrada em ensaio clínico anterior; sendo assim, nenhum tratamento novo será administrado no presente estudo. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros ; C: comparador; ECR: ensaio clínico randomizado; I: intervenção; NA: não se aplica; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; O: desfecho (*outcome*); P: população. Fonte: elaboração própria.

5.2.2. Características dos estudos incluídos

As principais características dos estudos primários incluídos estão descritas no Quadro 4.

As características da população avaliada em cada estudo estão descritas na Tabela 3.

Quadro 4. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	Delineamento	População	N	Seguimento	Desfechos
Estudo 101, Coorte B (56,82,83)	Ensaio clínico não comparado, de fase 1/2 ^a	Pacientes masculinos com distrofia muscular de Duchenne entre ≥ 4 e < 8 anos com capacidade deambulatoria e com mutações confirmadas no gene <i>DMD</i> entre os éxons 18 e 58 (inclusos)	4	cinco anos	Desfecho primário: segurança. <u>Desfechos secundários e exploratórios chaves:</u> expressão de microdistrofina em biópsia muscular, por técnica de <i>western blot</i> , na semana 12; mudança, a partir da linha de base, no escore total da escala NSAA, ao longo de 5 anos; mudança, a partir da linha de base, em testes funcionais cronometrados, ao longo de 5 anos.
Estudo 102 (84)	ECR cruzado, controlado por placebo, cego, de fase 2	Pacientes masculinos com distrofia muscular de Duchenne entre ≥ 4 e < 8 anos com capacidade deambulatoria e com mutações confirmadas no gene <i>DMD</i> entre os éxons 18 e 58 (inclusos)	41	260 semanas (dados disponíveis para até 96 semanas de seguimento)	<u>Desfechos primários:</u> mudança, a partir da linha de base, na expressão de microdistrofina em biópsia muscular, por técnica de <i>western blot</i> , na semana 12; mudança, a partir da linha de base, no escore total da escala NSAA, na semana 48. <u>Desfechos secundários e exploratórios chaves:</u> mudança, a partir da linha de base, em testes cronometrados, na semana 48; mudança, a partir da linha de base, na quantidade de microdistrofina expressa em biópsia muscular, avaliada por imunofluorescência (intensidade e percentual de fibras distrofina-positivas), na semana 12; mudança, a partir da linha de base, nos níveis séricos de creatinoquinase, ao longo de 48 semanas.
ENDEAVOR, Coorte 1 (85)	Ensaio clínico não comparado, de fase 1b	Pacientes masculinos com distrofia muscular de Duchenne entre ≥ 4 e < 8 anos com capacidade deambulatoria e com mutações confirmadas no gene <i>DMD</i> entre os éxons 18 e 79 (inclusos)	20	260 semanas (dados disponíveis para 52 semanas)	<u>Desfecho primário:</u> mudança, a partir da linha de base, na expressão de microdistrofina em biópsia muscular, por técnica de <i>western blot</i> , na semana 12. <u>Desfechos secundários e exploratórios chaves:</u> excreção do vetor; imunogenicidade; segurança; mudança, a partir da linha de base, na quantidade de microdistrofina expressa em biópsia muscular, avaliada por imunofluorescência (intensidade e percentual de fibras distrofina-positivas), na semana 12; número de cópias do genoma do vetor; escore total da escala NSAA ao longo de 260 semanas; mudança, a partir da linha de base, nos níveis séricos de creatinoquinase, ao longo de 260 semanas.
EMBARK (54)	ECR cruzado, controlado por placebo, cego, de fase 3	Pacientes masculinos com distrofia muscular de Duchenne entre ≥ 4 e < 8 anos, em fase deambulatoria da doença, com mutações confirmadas no gene <i>DMD</i> entre os éxons 18 e 79 (inclusos)	126	104 semanas (dados disponíveis para 52 semanas)	<u>Desfecho primário:</u> mudança, a partir da linha de base, no escore total da escala NSAA, na semana 52. <u>Desfechos secundários e exploratórios chaves:</u> aquisição ou melhora de atividades motoras na escala NSAA na semana 52; expressão de microdistrofina em biópsia muscular, por técnica de <i>western blot</i> , na semana 12; mudança, a partir da linha de base, em testes funcionais cronometrados, na semana 52; mudança, a partir da linha de base, no escore PROMIS, na semana 52; segurança; mudança, a partir da linha de base, nos níveis séricos de creatinoquinase, ao longo de 52 semanas.

ECR: ensaio clínico randomizado; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PROMIS: Patient Reported Outcomes Measurement Information System. Fonte: elaboração própria.

Tabela 3. Características basais dos pacientes incluídos nos estudos.

Estudo		N	Idade (anos)	Tempo desde o início da corticoterapia (anos)	Escore NSAA	TTR (segundos)	4SC (segundos)	100MWR (segundos)	10MWR (segundos)
Estudo 101, Coorte B (56,82,83)		4	4,8 (1,0)	Variação: 5 a 23 meses	20,5 (3,7)	3,68 (0,5)	3,48 (1,2)	56,43 (8,5)	4,88 (0,5)
Estudo 102 (84)	D P ^a	20	6,29 (1,19)	0,99 (1,07)	19,8 (3,3)	5,10 (2,17)	3,69 (1,46)	61,04 (12,71)	5,35 (1,14)
	P D ^b	21	6,24 (1,13)	1,26 (1,22)	22,6 (3,3)	3,56 (0,65)	3,10 (0,98)	53,86 (8,30)	4,83 (0,72)
ENDEAVOR Coorte 1 (85)		20	5,8 (1,1)	1,0 (0,9)	22,1 (3,0)	4,2 (1,4)	3,6 (1,0)	64,1 (20,7)	5,1 (0,8)
EMBARK (54)	D P ^a	63	5,98 (1,06)	1,07 (0,92)	23,10 (3,75)	3,52 (0,81)	3,17 (1,01)	60,67 (15,55)	4,82 (0,79)
	P D ^b	62	6,08 (1,05)	0,97 (0,83)	22,82 (3,78)	3,60 (0,68)	3,37 (1,09)	63,01 (17,01)	4,92 (0,73)

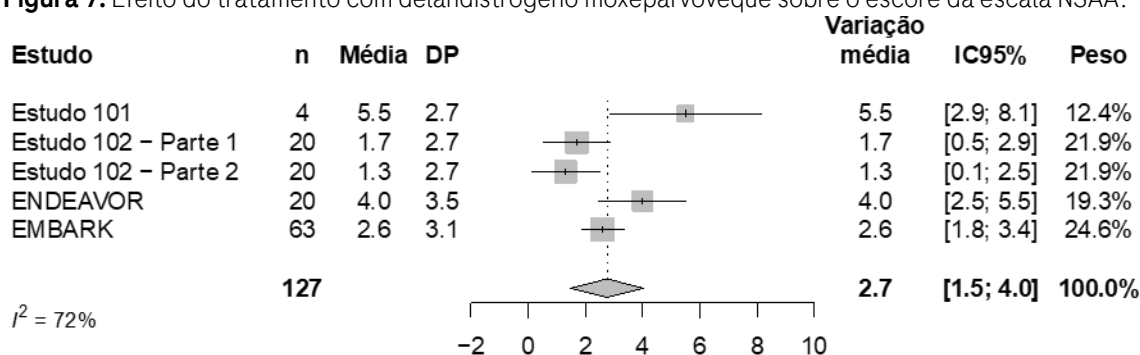
Dados apresentados na forma de média (desvio padrão), exceto quando indicado. ^a Pacientes que receberam delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1 e placebo na Parte 2. ^b Pacientes que receberam placebo na Parte 1 e delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 2. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros; 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros; 4SC: tempo de subir 4 degraus; NR: não reportado; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: elaboração própria

5.2.3. Sumário dos resultados por desfecho

5.2.3.1. Escala NSAA

Quatro estudos, totalizando 127 pacientes, foram incluídos na metanálise, resumizando o efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque no desfecho NSAA. Após 48 a 52 semanas do tratamento, os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram aumento médio de 2,7 pontos no escore NSAA (IC 95% 1,5 a 4,0; Figura 7). Além disso, no Estudo 101, observou-se manutenção do benefício do tratamento após cinco anos de seguimento, com aumento médio de 7,5 pontos (DP 2,4) no escore NSAA nos pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque (56).

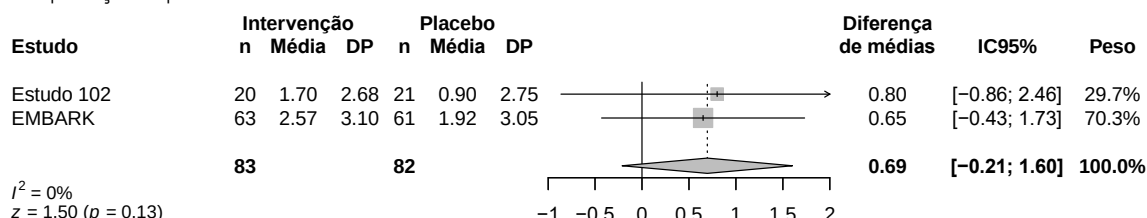
Figura 7. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore da escala NSAA.



No Estudo 102, o valor 2,7 na Parte 2 foi reportado como erro padrão; entretanto, por questão de plausibilidade, entende-se que esta é a estimativa do desvio padrão. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: elaboração própria.

Dois estudos, totalizando 165 pacientes, foram incluídos na metanálise avaliando o efeito do tratamento em comparação ao placebo para a escala NSAA. Após 48 a 52 semanas do tratamento, em comparação a placebo, o uso de delandistrogeno moxeparvoveque está associado a aumento médio de 0,69 pontos no escore NSAA em comparação a placebo, porém sem significância estatística (IC 95% -0,21 a 1,60; $p = 0,13$; Figura 8).

Figura 8. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore NSAA, em comparação a placebo.

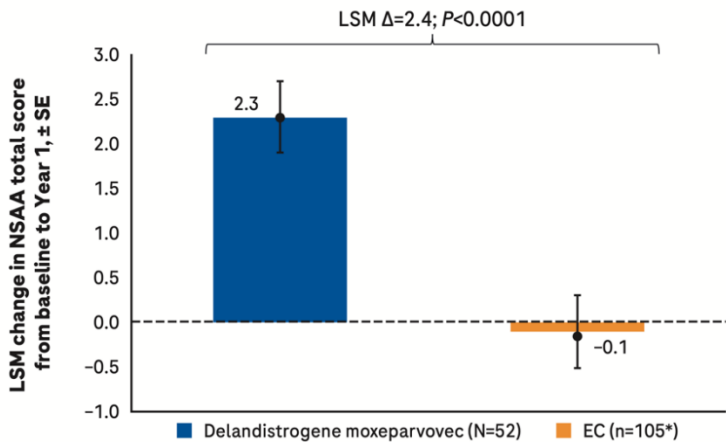


DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: elaboração própria.

O benefício do tratamento é corroborado pela análise que agrupou os resultados dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR e comparou com coorte externa de controles ponderados por

escore de propensão: após 52 semanas do tratamento, pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram aumento de 2,3 pontos na escala NSAA, com comparação à redução de 0,1 pontos no grupo controle, com uma diferença significativa entre os grupos de 2,4 pontos ($p < 0,0001$; Figura 9).

Figura 9. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o escore NSAA, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controles externos.

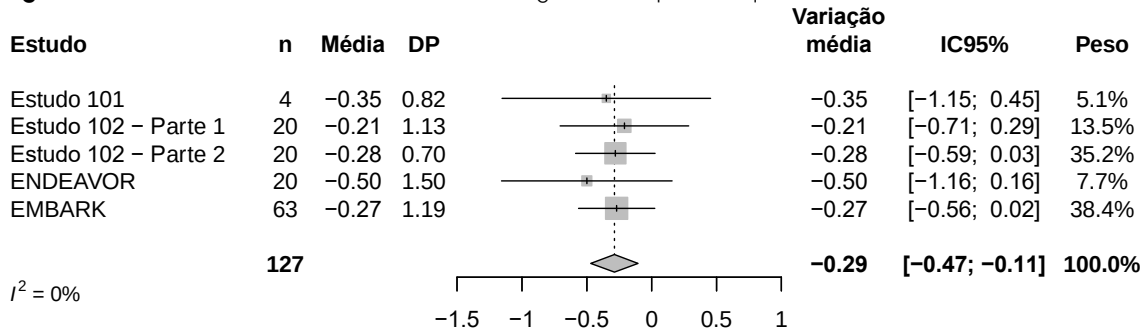


EC: coorte de controles externos (*external control*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SE: erro padrão (*standard error*). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2022 (86).

5.2.3.2. Tempo para se levantar do chão (TTR)

Quatro estudos, totalizando 127 pacientes, foram incluídos na metanálise, resumindo o efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque no desfecho TTR. Após 48 a 52 semanas do tratamento, delandistrogeno moxeparvoveque está associado a redução média de 0,29 segundos (IC 95% -0,47 a -0,11) no tempo necessário para executar o teste (Figura 10). Além disso, no Estudo 101, observou-se manutenção do benefício do tratamento após quatro anos de seguimento, com redução média de 0,1 segundos (DP 0,6) (56).

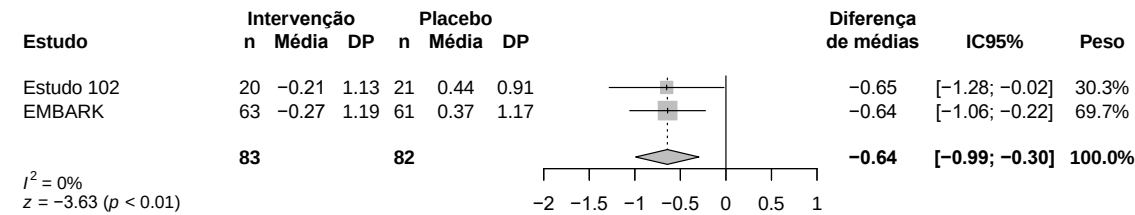
Figura 10. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste TTR.



Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: elaboração própria.

Dois estudos, totalizando 165 pacientes, foram incluídos na metanálise avaliando o efeito do delandistrogeno moxeparvoveque em comparação ao placebo no teste TTR. Após 48 a 52 semanas do tratamento, em comparação a placebo, o uso de delandistrogeno moxeparvoveque está associado a redução média de 0,64 segundos no tempo necessário para executar o teste, sendo este resultado estatisticamente significativo, indicando benefício do tratamento (IC 95% - 0,99 a -0,30; $p < 0,01$; Figura 11).

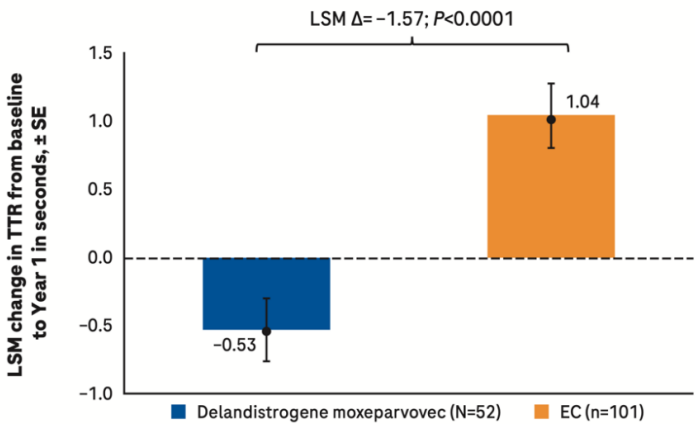
Figura 11. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste TTR, em comparação a placebo.



Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: elaboração própria.

Estes resultados indicam benefício do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque e são corroborados pela análise que agrupou os resultados dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR e comparou com coorte externa de controles ponderados por escore de propensão: após 52 semanas do tratamento, pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram redução de 0,53 segundos no TTR, em comparação a aumento de 1,04 segundos no grupo controle, com uma diferença significativa entre os grupos de -1,57 segundos ($p < 0,0001$; Figura 12).

Figura 12. Efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque sobre o teste cronometrado TTR, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controle externo.

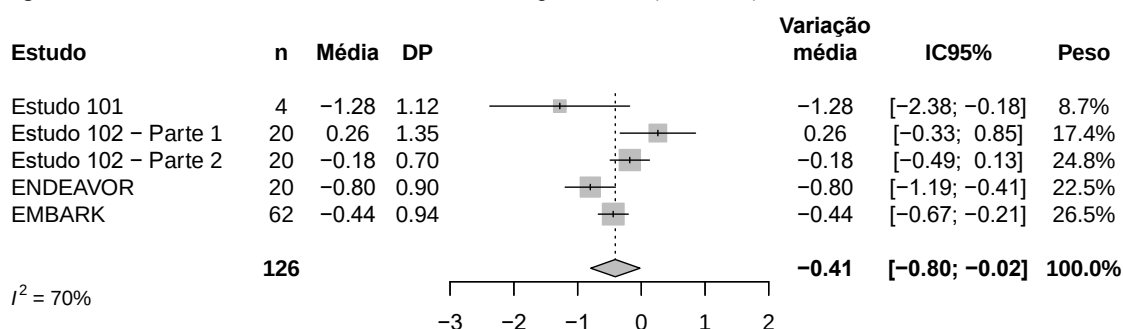


Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. EC: coorte de controles externos (*external control*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); SE: erro padrão (*standard error*); TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2022 (86).

5.2.3.3. Tempo de subir 4 degraus (4SC)

Quatro estudos, totalizando 126 pacientes, foram incluídos na metanálise, resumizando o efeito do delandistrogênio moxeparvoveque sobre o desfecho 4SC. Após 48 a 52 semanas do tratamento, uso de delandistrogênio moxeparvoveque está associado a redução média de 0,41 segundos (IC 95% -0,80 a -0,02) no tempo necessário para executar o teste (Figura 13). Além disso, no Estudo 101, observou-se manutenção do benefício do tratamento após quatro anos de seguimento, com redução média de 1,1 segundos (DP 1,4) (56).

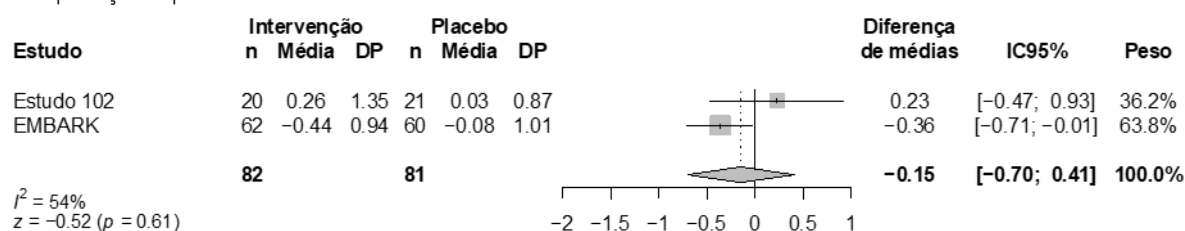
Figura 13. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o teste 4SC.



Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 4SC: tempo de subir 4 degraus. Fonte: elaboração própria.

Dois estudos, totalizando 163 pacientes, foram incluídos na metanálise avaliando o efeito do delandistrogênio moxeparvoveque em comparação ao placebo no teste 4SC. Após 48 a 52 semanas do tratamento, em comparação a placebo, o uso de delandistrogênio moxeparvoveque está associado a redução média de 0,15 segundos no tempo necessário para executar o teste, porém sem significância estatística (IC 95% -0,70 a 0,41; $p = 0,61$; Figura 14).

Figura 14. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o teste 4SC, em comparação a placebo.



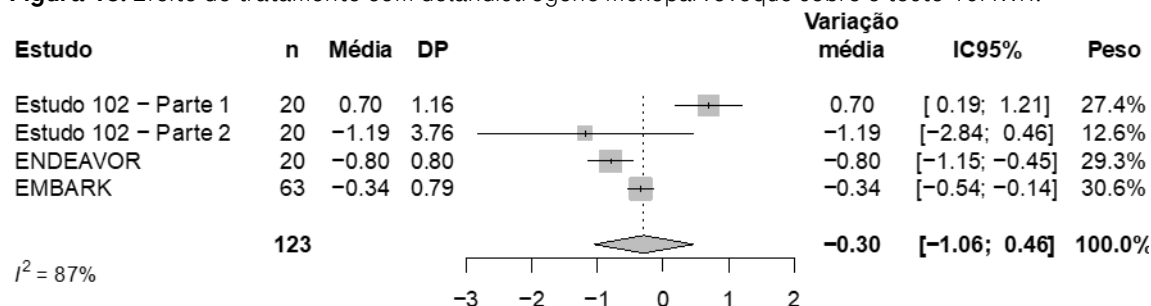
Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 4SC: tempo de subir 4 degraus. Fonte: elaboração própria.

5.2.3.4. Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR)

Três estudos, totalizando 123 pacientes, foram incluídos na metanálise, resumizando o efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque no desfecho 10MWR. Após 48 a 52

semanas do tratamento, delandistrogênio moxeparvoveque está associado a redução média de 0,30 segundos (IC 95% -1,06 a 0,46) no tempo necessário para executar o teste, porém sem significância estatística (Figura 15).

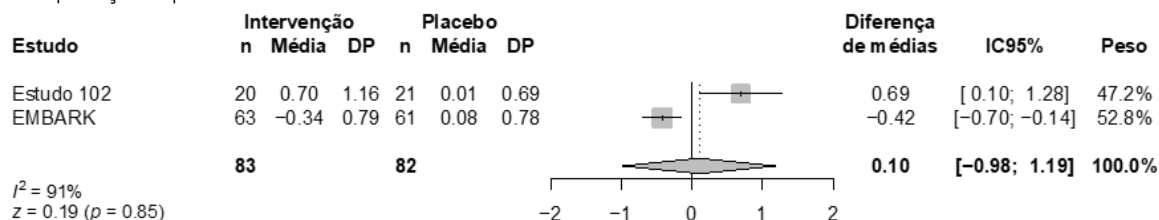
Figura 15. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o teste 10MWR.



Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros. Fonte: elaboração própria.

Dois estudos, totalizando 165 pacientes, foram incluídos na metanálise avaliando o efeito do delandistrogênio moxeparvoveque em comparação ao placebo no teste cronometrado 10MWR. Após 48 a 52 semanas do tratamento, em comparação a placebo, o uso de delandistrogênio moxeparvoveque está associado a aumento médio de 0,10 segundos no tempo necessário para executar o teste, sem significância estatística (IC 95% -0,98 a 1,19; $p = 0,85$; Figura 16).

Figura 16. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o teste 10MWR, em comparação a placebo.

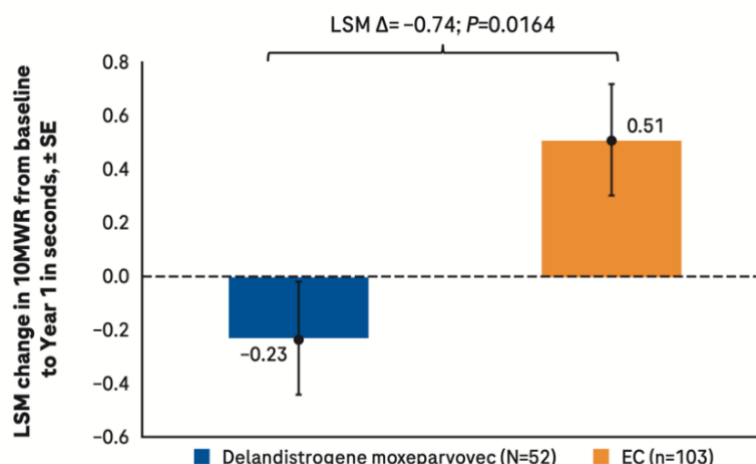


Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros.

Fonte: elaboração própria.

O benefício do tratamento é corroborado pela análise que agrupou os resultados dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR e comparou com coorte externa de controles ponderados por escore de propensão: após 52 semanas do tratamento, pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram redução de 0,23 segundos no 10MWT, em comparação a aumento de 0,51 segundos no grupo controle, com uma diferença significativa entre os grupos de -0,74 segundos ($p = 0,0164$; Figura 17).

Figura 17. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o tempo cronometrado 10MWR, de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação com coorte de controles externos.

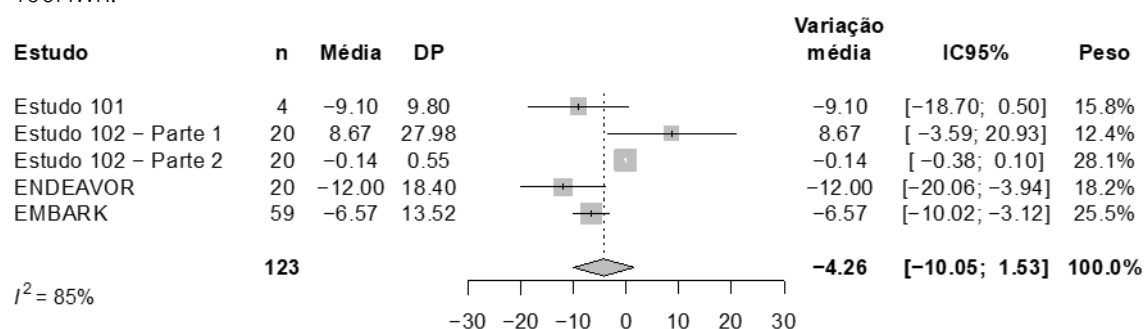


Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); EC: coorte de controles externos (*external control*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); SE: erro padrão (*standard error*). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2022 (86).

5.2.3.5. Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR)

Quatro estudos, totalizando 123 pacientes, foram incluídos na metanálise, resumindo o efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque no desfecho 100MWR. O uso de delandistrogênio moxeparvoveque está associado à redução média de 4,26 segundos para executar o teste, após 48 a 52 semanas do tratamento, porém sem significância estatística (IC 95% -10,05 a 1,53; Figura 18). Além disso, no Estudo 101, observou-se manutenção do benefício do tratamento após 4 anos de seguimento, com redução média de 7,0 segundos (DP 6,0) no 100MWR (56).

Figura 18. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o tempo cronometrado 100MWR.

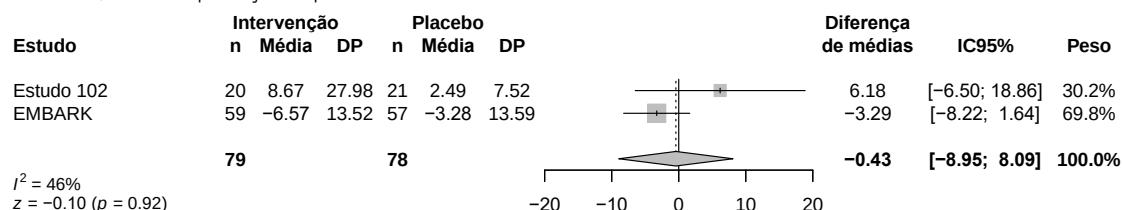


Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros. Fonte: elaboração própria.

Dois estudos, totalizando 157 pacientes, foram incluídos na metanálise avaliando o efeito do delandistrogênio moxeparvoveque em comparação ao placebo no teste 100MWR. Após 48 a 52

semanas do tratamento, em comparação a placebo, o uso de delandistrogênio moxeparvoveque está associado a redução média de 0,43 segundos no tempo necessário para executar o teste, porém sem significância estatística (IC 95% -8,95 a 8,09; $p = 0,92$; Figura 19).

Figura 19. Efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque sobre o tempo cronometrado 100MWR, em comparação a placebo.



Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. DP: desvio padrão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros. Fonte: elaboração própria.

5.2.3.6. Expressão de microdistrofina por western blot

Todos os estudos incluídos avaliaram a expressão da microdistrofina por *western blot*, em biópsia muscular 12 semanas após o tratamento.

No Estudo 101, foi observada expressão média de 74,3% do nível de expressão normal de microdistrofina, sem ajuste para gordura ou fibrose, ou 95,8% quando ajustada.

No Estudo 102, os pacientes que receberam delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram aumento de 23,82% (DP 39,79) na expressão de microdistrofina em comparação a aumento marginal de 0,14% (DP 1,24) no grupo placebo, resultando em uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,0001$). Na Parte 2 do estudo, após o cruzamento, os pacientes inicialmente tratados com placebo receberam delandistrogênio moxeparvoveque; 12 semanas após o tratamento foi observado aumento de 39,64% (DP 31,79) na expressão de distrofina, uma diferença significativa ($p < 0,0001$) em relação à linha de base.

No estudo ENDEAVOR, foi observado aumento médio de 54,2% (DP 42,6) na expressão de microdistrofina no tecido muscular na semana 12, em relação ao basal.

No estudo EMBARK, a expressão de microdistrofina foi de 34,29% (DP 41,04) no grupo delandistrogênio moxeparvoveque. No grupo placebo, os valores ficaram abaixo do limite inferior de detecção.

5.2.3.7. Intensidade de expressão de microdistrofina por imunofluorescência

Os estudos 101, 102 e ENDEAVOR avaliaram a intensidade da expressão de microdistrofina pela técnica de imunofluorescência em biópsia muscular 12 semanas após o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque.

No estudo 101, foi observada intensidade média de expressão de microdistrofina em tecido muscular de 96,0% (DP 44).

No Estudo 102, os pacientes que receberam delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram aumento de 25,81% (DP 46,23) na intensidade de expressão da microdistrofina em comparação a redução de 0,48% (DP 6,29) no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0002$). Na Parte 2 do estudo, após o cruzamento, os pacientes inicialmente tratados com placebo receberam delandistrogênio moxeparvoveque; 12 semanas após o tratamento foi observado aumento de 74,09% (DP 47,69), uma diferença significativa ($p < 0,0001$) em relação à linha de base.

No estudo ENDEAVOR, foi observado aumento médio de 66,5% (DP 64,1) na expressão de microdistrofina no tecido muscular na semana 12, em relação ao basal.

5.2.3.8. Percentual de fibras microdistrofina-positivas, por imunofluorescência

Os estudos 101, 102 e ENDEAVOR avaliaram o percentual de fibras microdistrofina-positivas pela técnica de imunofluorescência em biópsia muscular 12 semanas após o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque.

No estudo 101, foi observado que 81,2% (DP 10) das fibras musculares eram positivas para microdistrofina 12 semanas após o tratamento.

No Estudo 102, os pacientes que receberam delandistrogênio apresentaram aumento de 23,88% (DP 25,58) no percentual de fibras microdistrofina-positivas, em comparação a aumento marginal de 5,09% (DP 12,96) no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,0056$). Na Parte 2 do estudo, após o cruzamento, os pacientes inicialmente tratados com placebo receberam delandistrogênio moxeparvoveque; 12 semanas após o tratamento foi observado aumento de 78,92% (DP 22,47), uma diferença significativa ($p < 0,0001$) em relação à linha de base.

No estudo ENDEAVOR, foi observado aumento médio de 48,3% (DP 25,4) no percentual de fibras microdistrofina-positivas no tecido muscular na semana 12, em relação ao basal.

5.2.3.9. Segurança

Delandistrogênio moxeparvoveque apresentou um perfil de segurança e tolerabilidade consistente entre os quatro estudos incluídos. A maior parte dos eventos adversos apresentaram intensidade leve ou moderada, ocorreram nos primeiros noventa dias após o tratamento e foram manejáveis, incluindo os eventos adversos sérios. Os principais eventos adversos observados foram

vômito, náusea e redução do apetite. Em nenhum estudo houve descontinuação por evento adverso ou óbito.

Em análise agrupada de 84 pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque nos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, 82 pacientes (97,6%) reportaram eventos adversos emergentes ao tratamento. Os mais frequentes (incidência > 25%) foram: vômito (61,9%), redução do apetite (47,6%), náusea (40,5%), infecção do trato respiratório superior (40,5%), dor em extremidades (28,6%), dor abdominal em quadrante superior (27,4%), irritabilidade (27,4%) e dor associada ao procedimento (26,2%). A maioria dos eventos foi de intensidade leve ou moderada, e ocorreu durante os primeiros 90 dias de tratamento. Dez pacientes (11,9%) reportaram eventos adversos graves; destes, 9 eventos, reportados por 7 pacientes (8,3%) foram categorizados como relacionados ao tratamento. Estes eventos foram: vômito, nível elevado de transaminase e rabdomiólise (dois eventos cada) e lesão hepática, miosite mediada pelo sistema imunológico e miocardite (um evento cada).

No estudo EMBARK, durante a Parte 1 (antes do cruzamento), 62 pacientes (98,4%) reportaram eventos adversos emergentes ao tratamento, sendo os mais comuns: vômito (54%), náusea (32%) e redução do apetite (27%). Eventos adversos graves foram reportados por 14 pacientes (22%); em 7 pacientes (11%), 10 eventos foram classificados como relacionados ao tratamento, sendo estes: elevação de gama-glutamil transferase, elevação de enzimas hepáticas, elevação de transaminase, hepatotoxicidade, lesão hepática, miocardite, náusea, vômito, pirexia e rabdomiólise (um evento cada).

5.2.4. Descrição dos estudos primários e os resultados

Nesta seção estão descritos os estudos incluídos no presente documento: Estudo 101 (NCT03375164), descrito em cinco publicações: Mendell e colaboradores (2020) (82), Mendell e colaboradores (2023) (56) e Mendell e colaboradores (2024) (87) referente à análise após um, quatro e cinco anos de seguimento, respectivamente, Willcocks e colaboradores (2021) (83), referente a estudo de caso-controle e Willcocks e colaboradores (2024) (88), referente a cinco anos de seguimento; Estudo 102 (NCT03769116) descrito na publicação de Mendell e colaboradores (2023) (84); Estudo ENDEAVOR (NCT04626674), na publicação de Zaidman e colaboradores (2023) (85); Estudo EMBARK (NCT05096221), descrito em quatro publicações: Mendell e colaboradores (2024) (54), McDonald e colaboradores (2024) (89), Vandenborne e colaboradores (2024) (90) e Walter e colaboradores (2024) (91).

Além disso, também foram descritos os resultados de análise integrada dos dados dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, a partir dos resumos de congresso de Proud e colaboradores, 2023 (92) e Zaidman e colaboradores, 2022 (86).

A descrição das publicações referentes a estes estudos primários encontram-se no Apêndice 5.

5.2.4.1. Estudo 101 (NCT03375164)

O Estudo 101 (56,82,83,87,88) foi um ensaio clínico não comparado de fase 1/2a, conduzido nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2017 e 2018, com o objetivo de avaliar a segurança e a tolerabilidade de delandistrogênio moxeparvoveque em pacientes com DMD.

O estudo previu o recrutamento de pacientes do sexo masculino, com mutações confirmadas no gene *DMD* resultando em mudança no quadro de leitura (deleção ou duplicação) ou mutação de códon de parada prematura, entre os éxons 18 e 58, com níveis elevados de creatinoquinase (> 1000 U/L) e com capacidade de deambular. Os pacientes incluídos deviam ter ≥ 4 a < 8 anos de idade, com desempenho no teste de 10MWR abaixo da média (definido como $\leq 80\%$ do tempo predito) e em uso de dose estável de corticosteróides por pelo menos 12 semanas antes da inclusão no estudo. Foram excluídos pacientes com níveis de anticorpos contra o vetor viral (rAAVrh74) com titulações superiores a 1:400 no recrutamento.

Todos os pacientes incluídos receberam uma dose única de delandistrogênio moxeparvoveque a $1,33 \times 10^{13}$ gv/kg por infusão venosa periférica em um período entre 1,25 e 1,50 horas, em unidade de cuidado intensivo pediátrica.

Os desfechos avaliados foram: segurança, como desfecho primário; níveis de creatinoquinase como desfecho secundário exploratório; níveis de distrofina e identificação de colágeno e de outras características dos tecidos, como avaliação complementar. A função muscular foi avaliada usando a escala NSAA e os desfechos funcionais incluíram TTR, 4SC, 100MWR e dinamometria para extensores e flexores do joelho e extensores e flexores do cotovelo.

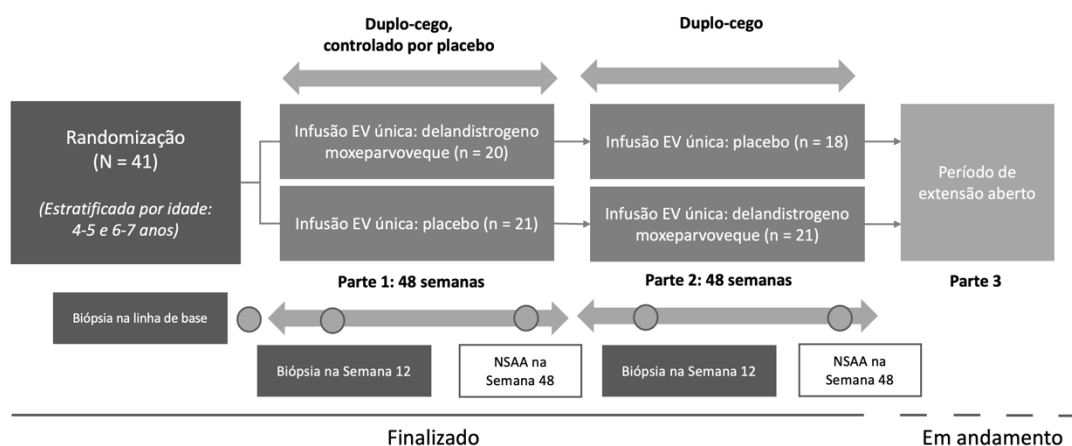
A expressão de microdistrofina medida por *western blot* (70,52%), intensidade da fibra por imunofluorescência (IF) (93,59%) e PDPF por IF (81,18%) aumentou (melhora) no Dia 90 após a terapia gênica. De maneira semelhante, o número de cópias de vetores genômicos por núcleo por ddPCR aumentaram (5,71) no Dia 90 após a terapia gênica, o que demonstra transdução eficiente do genoma viral (ou seja, do transgene da microdistrofina) nas células musculoesqueléticas no Dia 90 após a terapia gênica. Os níveis de CK reduziram (15.133,0, 11.345,5, 9.037,0, 11.623,3 U/L e 9.309,5 nos Anos 1, 2, 3, 4 e 5, respectivamente) após a terapia gênica.

Foram observadas melhoras nos desfechos funcionais nos quatro participantes após a terapia gênica, conforme demonstrado pelo aumento na pontuação total da NSAA; e redução do tempo nos testes cronometrados 100MWR, 4SCs, TTR e 10MWR. A melhora nesses desfechos funcionais foi observada em um ano e mantida por até cinco anos após a terapia gênica. Quando os resultados do Estudo 101 foram comparados com a trajetória da história natural da DMD, todos os participantes mantiveram as suas melhoras na pontuação total da NSAA e ganharam percentis ao longo de cinco anos, apoiando ainda mais uma mudança na trajetória de progressão da doença pelo tratamento.

5.2.4.2. Estudo 102 (NCT03769116)

O Estudo 102 (84) foi um ensaio clínico randomizado, cruzado, controlado por placebo, cegado, de fase 2, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do delandistrogênio moxeparvoveque em pacientes com DMD com ≥ 4 a < 8 anos de idade. O estudo foi conduzido nos EUA a partir de 2018. O desenho do estudo foi dividido em duas etapas de 48 semanas cada (Partes 1 e 2), seguidas por uma terceira etapa de extensão aberta (Parte 3), ainda em andamento (Figura 20).

Figura 20. Desenho do Estudo 102.



EV: endovenoso; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: imagem adaptada de Mendell e colaboradores, 2023 (84).

Foram incluídos pacientes com DMD com mutações confirmadas no gene *DMD* resultando em mudança no quadro de leitura (deleção ou duplicação) ou formação de códon de parada prematura, entre os éxons 18 e 58, em fase deambulatória da doença, com níveis elevados de creatinoquinase (> 1.000 U/L), desempenho no teste 100MWR abaixo de 95% do tempo predito, e em uso de doses estáveis de corticosteróides por pelo menos 12 semanas antes do recrutamento. Foram excluídos pacientes com níveis de anticorpos contra o vetor viral (rAAVrh74) com titulações superiores a 1:400 no recrutamento.

Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1, com randomização estratificada conforme os subgrupos etários (≥ 4 e ≤ 5 ou ≥ 6 e ≤ 7 anos de idade). Nas primeiras 48 semanas (Parte 1), aproximadamente metade dos pacientes receberam delandistrogênio moxeparvoveque e os demais receberam placebo. Após 48 semanas, na Parte 2 do estudo, houve cruzamento dos pacientes: todos aqueles que haviam recebido placebo na Parte 1 receberam delandistrogênio moxeparvoveque, e aqueles que haviam recebido delandistrogênio moxeparvoveque receberam placebo, para manter o cegamento.

Todos os pacientes tratados na Parte 1 receberam delandistrogênio moxeparvoveque a $2,0 \times 10^{14}$ gv/kg, conforme determinado por reação em cadeia da polimerase quantitativa (PCRq) superenrolado padrão. Posteriormente foi descoberto que essa dose era equivalente a $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg por PCRq linearizado padrão. A análise retrospectiva por PCRq linearizado padrão revelou que 40% dos pacientes na Parte 1 receberam a dose de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg, 30% receberam $8,94 \times 10^{13}$ gv/kg e 30% receberam $6,29 \times 10^{13}$ gv/kg. Todos os pacientes tratados na Parte 2 receberam a dose de $1,33 \times 10^{14}$, como determinado pelo PCRq linearizado padrão.

Os desfechos primários do estudo foram a mudança na expressão de microdistrofina (avaliada por *western blot*) na semana 12, em relação ao basal (Parte 1); e a mudança no escore NSAA na semana 48, em relação ao basal (Parte 1). Os desfechos secundários foram: mudança no desempenho dos testes funcionais cronometrados (10MWR, 100MWR, 4SC e TTR) na semana 48, em relação ao basal (Parte 1); e mudança na expressão de microdistrofina em biópsia muscular (medida de intensidade e PDPF por imunofluorescência) na semana 12, em relação ao basal (Parte 1). A segurança do tratamento foi avaliada pela ocorrência de eventos adversos e mudanças em parâmetros laboratoriais. Desfechos exploratórios incluíram a mudança na expressão de microdistrofina na semana 12, em relação ao basal (Parte 2) e a avaliação do número de cópias do genoma do vetor por reação em cadeia da polimerase (PCR) para confirmação do sucesso da expressão de microdistrofina, na semana 12 (Partes 1 e 2).

Além disso, foi realizada comparação dos resultados da Parte 2 do estudo com coorte de controle externo, obtida por meio de análise com ponderação por escore de propensão. O escore de propensão foi calculado com base nos principais fatores prognósticos para a DMD, incluindo idade, escore NSAA e desempenho em testes funcionais cronometrados na linha de base. A coorte de controles externos foi originada a partir de pacientes dos seguintes estudos: *Cooperative International Neuromuscular Research Group DMD Natural History Study* (CINRG/DNHS; NCT00468832), estudo prospectivo da história natural da doença; *Finding the Optimum Regimen*

for *DMD* (FOR-DMD; NCT01603407), estudo comparativo duplo-cego que avalia diferentes regimes de corticoterapia amplamente utilizados; e *Lilly Tadalafil Study* (H6D-MC-LVJJ; NCT01865084), estudo de fase 3 controlado por placebo. Para assegurar a semelhança da coorte de controlos externos em relação aos pacientes incluídos no presente estudo, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: idade ≥ 4 e < 8 anos; escore NSAA ≥ 13 e ≤ 30 ; TTR $\leq 10,4$ segundos; 10MWR $\leq 9,1$ segundos; e uso estável de corticosteróides por pelo menos 12 semanas. Esta análise foi conduzida antes da abertura dos dados, e teve como objetivo principal contextualizar os achados da Parte 2 do estudo, considerando que, devido ao cruzamento dos pacientes, todos haviam sido expostos ao tratamento.

A expressão da proteína microdistrofina na semana 12 após a infusão foi de 28,1% (40,1) e se manteve após 60 semanas de tratamento.

Na parte 1, a diferença na pontuação total de NSAA entre os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque e placebo não foi estatisticamente significativa ($p=0,373$) 48 semanas após a infusão em comparação à linha de base. No entanto, a alteração média desde a linha de base na pontuação total da NSAA foi numericamente maior em todos os pontos de tempo para o grupo tratado com delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com o grupo placebo, mostrando um aumento médio de 1,7 pontos em 48 semanas (SE: 0,6) em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com 0,9 (SE: 0,6) pontos em pacientes do grupo placebo.

Na Parte 2, os pacientes do grupo placebo na Parte 1 e então tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram um aumento médio desde a linha de base da Parte 2 até a Semana 48 na pontuação total da NSAA de 1,3 pontos (DP: 2,7). Para os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1, a pontuação total média da NSAA permaneceu estável com uma alteração desde a linha de base até a Semana 96 de 0,1 (DP: 6,6).

5.2.4.3. Estudo ENDEAVOR (NCT04626674)

O estudo ENDEAVOR (85) é um ensaio clínico não comparado de fase 1b, com objetivo de avaliar a expressão de microdistrofina, a segurança e a função motora de pacientes masculinos a partir de 2 anos de idade, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene *DMD*, após a administração de delandistrogeno moxeparvoveque. O estudo foi iniciado em novembro de 2020 e possui previsão de encerramento em julho de 2026.

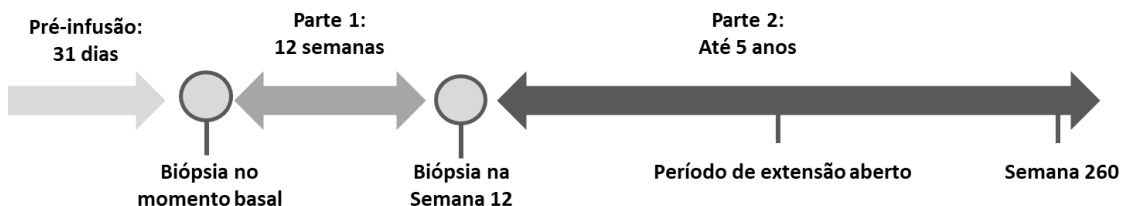
O estudo prevê o recrutamento de 58 pacientes, os quais irão compor sete coortes: Coorte 1 ($n = 20$): pacientes ≥ 4 a < 8 anos de idade, em fase deambulatória da doença e com mutação no

gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos); Coorte 2 (n = 7): pacientes ≥ 8 a < 18 anos de idade, em fase deambulatória da doença e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos); Coorte 3 (n = 6): pacientes em fase não-deambulatória e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos); Coorte 4 (n = 7): pacientes ≥ 3 a < 4 anos de idade, em fase deambulatória da doença e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos); Coorte 5: 5a (n = 6): pacientes ≥ 4 a < 9 anos de idade, em fase deambulatória da doença e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17, exceto aqueles com mutação entre os éxons 9 e 13; 5b (n = 2): pacientes em fase não-deambulatória da doença e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17, exceto aqueles com mutação entre os éxons 9 e 13; Coorte 6 (n = 6): pacientes ≥ 2 a < 3 anos de idade, em fase deambulatória da doença e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos); Coorte 7 (n = 4 a 6): pacientes em fase não deambulatória e com mutação no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 (inclusos).

Adicionalmente, pacientes das coortes 1, 2, 3, 5 e 7 devem estar fazendo uso de corticoterapia oral em dose estável por pelo menos 12 semanas antes do recrutamento. Nesses pacientes, espera-se que a dose do medicamento se mantenha constante, à exceção de ajustes necessários conforme variação ponderal do paciente, durante o primeiro ano do estudo. Em contrapartida, para os pacientes das coortes 4 e 6 não é requerido que estejam em uso de corticoterapia no momento do recrutamento. Pacientes expostos à terapia gênica em qualquer tempo ou a qualquer outro tratamento desenvolvido para aumentar a expressão de distrofina em até 6 meses antes da administração da terapia gênica são excluídos. É importante ressaltar que para o presente dossiê o enfoque é na Coorte 1 do estudo, que incluiu pacientes para o qual delandistrogeno moxeparvoveque está aprovado para uso no país.

O estudo tem duração total prevista de 264 semanas, sendo dividido em período de pré-infusão, de até 31 dias; dia 1, quando é realizada a infusão de delandistrogeno moxeparvoveque; e período de seguimento pós-tratamento, de até 260 semanas (5 anos). Os pacientes recebem delandistrogeno moxeparvoveque em dose única de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg por via intravenosa. A partir de então, inicia-se o período de seguimento, subdividido em Parte 1, que compreende do dia 1 após a infusão até a semana 12; e Parte 2, que compreende a partir da semana 12 até a semana 260. O desenho do estudo está ilustrado na Figura 21.

Figura 21. Desenho do estudo ENDEAVOR.



Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

O desfecho primário do estudo é a mudança na expressão de microdistrofina, medida pela técnica de *western blot*, na semana 12, em relação ao basal. Desfechos secundários incluíram: eliminação do vetor na saliva, urina e fezes, avaliada por PCR; segurança, avaliada a partir da incidência de eventos adversos, eventos adversos sérios, ou anormalidades em exames laboratoriais ou em sinais vitais clinicamente relevantes; e mudança na intensidade de expressão de microdistrofina nas fibras musculares, avaliada por imunofluorescência, e no PDPF na semana 12, em relação ao basal. Adicionalmente, avaliações de segurança incluíram a monitorização de anormalidades clinicamente significativas por meio de eletrocardiograma e ecocardiograma. Por fim, desfechos exploratórios incluíram: quantificação do número de cópias do genoma do vetor de delandistrogeno moxeparvoveque em biópsia de músculo esquelético, avaliada por PCR; e impacto do tratamento na função motora, avaliada pela escala NSAA e por testes funcionais cronometrados (TTR, 4SC, 100MWR e 10MWR). A avaliação funcional foi conduzida por fisioterapeutas e esforços foram feitos para permitir que cada paciente fosse avaliado sequencialmente pelo mesmo profissional e durante o mesmo período do dia, buscando padronização nas avaliações.

Os dados disponíveis dos 20 participantes da Coorte 1, mostraram um aumento (melhora) na pontuação da NSAA (média de 4,0 e mediana de 5,0 pontos), juntamente com uma melhora no tempo para levantar-se e na 10MWR (tempo necessário para caminhar ou correr 10 metros) na Semana 52 em relação à linha de base.

A melhora da pontuação total da NSAA como resultado do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque foi observada nos participantes da Coorte 1 logo na Semana 4 após a terapia gênica. A pontuação total da NSAA continuou a aumentar até a Semana 8 e foi mantida até a Semana 52.

Melhoras nos desfechos funcionais foram observadas nos participantes da Coorte 1 após a terapia gênica, conforme demonstrado pela redução no tempo do teste 100MWR, 4SCs, TTR e 10MWR. Uma melhora foi observada logo na Semana 4 após a terapia gênica em todos os testes funcionais cronometrados, e foi mantida até a Semana 52.

A melhora nestes desfechos funcionais foi mantida por até 52 semanas após a terapia com delandistrogênio moxeparvoveque e foi consistente, se não melhor, com a melhora observada no Estudo 101 e 102.

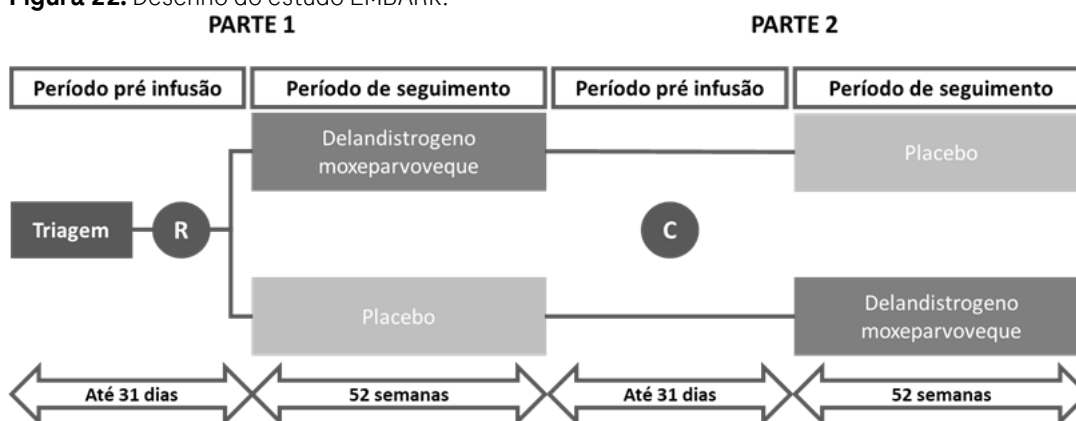
5.2.4.4. Estudo EMBARK (NCT05096221)

O estudo EMBARK (54,89–91) é um ensaio clínico randomizado cruzado, controlado por placebo, cegado, de fase 3, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do delandistrogênio moxeparvoveque em 125 pacientes com distrofia muscular de Duchenne com ≥ 4 a < 8 anos de idade. O estudo é multicêntrico, conduzido em nove países, e ainda está em andamento.

Foram incluídos pacientes com DMD do sexo masculino, com ≥ 4 a < 8 anos de idade e mutação confirmada no gene *DMD* resultando em mudança no quadro de leitura (deleção ou duplicação) ou mutação de códon de parada prematura, entre os éxons 18 e 79, em fase deambulatória de doença, com escore NSAA > 16 e < 29 , e em uso de dose diária estável de corticosteroide por pelo menos 12 semanas anteriores à inclusão no estudo. Foram excluídos pacientes com mutações no éxon 45 e aqueles com níveis de anticorpos contra o vetor viral (rAAVrh74) com titulações superiores a 1:400 no recrutamento.

O estudo prevê duração de 108 semanas, incluindo período pré-infusão, de 4 semanas, seguido das Partes 1 e 2, ambas de 52 semanas de duração cada (Figura 22). Entre as Partes 1 e 2 ocorreu o cruzamento dos participantes, de forma que pacientes inicialmente alocados para receber o tratamento na Parte 1 receberam placebo na Parte 2, e vice-versa. A intervenção consistiu na administração de delandistrogênio moxeparvoveque em dose única de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg por via endovenosa.

Figura 22. Desenho do estudo EMBARK.



C: cruzamento; R: randomização. Fonte: Mendell e colaboradores (2024) (54).

O desfecho primário foi a mudança no escore NSAA na semana 52 (Parte 1), em relação ao basal. Os desfechos secundários de eficácia incluíram: aquisição ou melhora de habilidades

motoras, conforme escore NSAA, na semana 52 (Parte 1); expressão de microdistrofina no tecido muscular, avaliado pela técnica de *western blot*, na semana 12 (Parte 1); mudança no desempenho em testes funcionais cronometrados (TTR, 100MWR, 4SC, 10MWR e velocidade da marcha - percentil 95 [*stride velocity 95th centile*; SV95C]), e no *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) na semana 52 (Parte 1), em relação ao basal. A aquisição de habilidade motoras foi definida como alteração média na NSAA > 0 na semana 52 em item da escala com pontuação média igual a 0 no momento basal. A melhora de habilidades motoras foi definida como pontuação média NSAA na semana 52 superior à pontuação média do mesmo item > 0 no momento basal.

Os desfechos exploratórios de eficácia incluíram: expressão de microdistrofina no tecido muscular, avaliado por técnica de *western blot*, na semana 12 (Parte 2); intensidade de expressão de microdistrofina, avaliada por IF, e PDPF nas semanas 12 (Partes 1 e 2); número de cópias do genoma do vetor; mudança, em relação ao basal, nos níveis séricos de CK nas semanas 52 (Partes 1 e 2); mudança, em relação ao basal, em achados cardíacos e musculoesqueléticos de ressonância magnética nas semanas 52 (Partes 1 e 2); e mudança, em relação ao basal de variáveis de deambulação mensuradas por dispositivo portátil (*wearable device*), incluindo número de degraus subidos por hora, velocidade ao subir degraus, distância percorrida em uma hora e comprimento da passada, nas semanas 52 (Partes 1 e 2).

Os desfechos de segurança incluíram a incidência de eventos adversos, eventos adversos emergentes ao tratamento, eventos adversos relacionados ao tratamento e eventos adversos sérios, além de alterações laboratoriais, sinais vitais e achados de exame físico.

As análises dos desfechos de eficácia consideraram a população por intenção de tratar modificada, consistindo em todos os pacientes que receberam infusão conforme grupo alocado na randomização. As análises dos desfechos de segurança consideraram todos os pacientes que receberam a intervenção, à despeito do grupo inicialmente alocado na randomização. Um paciente não foi incluído nas análises primárias, por não ter completado um ano de seguimento na data de corte para análise dos dados.

Na semana 52, o desfecho primário, alteração em relação à linha de base no escore NSAA, não foi atingido (média dos mínimos quadrados de 2,57 no grupo de landistrogeno moxeparvoveque *versus* 1,92 no grupo placebo, com uma diferença entre os grupos de 0,65 ponto, IC95% = -0,45, 1,74; $p = 0,2441$). O desfecho secundário de expressão de microdistrofina na semana 12 mostrou 34,29% de expressão nos pacientes tratados *versus* 0,00% no placebo. Na semana 52, a diferença

entre os grupos tratado e placebo (IC 95%) foi de -0,64 s (-1,06; -0,23 s) no TTR, -0,42 s (-0,71; -0,13 s) no 10MWR, de 0,10 s (0,00; 0,19 s) no SV95C, de -3,29 s (-8,28; 1,70 s) no 100MWR, e -0,36 s (-0,71; -0,01 s) no 4SC. Estes testes TFCs podem ser utilizados como fatores prognósticos capazes de prever a perda de habilidades funcionais que marcam de forma significativa a progressão da doença, sendo o tempo para levantar-se do chão um forte preditor da perda da capacidade de deambulação (93,94), conforme discutido no item 3.6.2. Adicionalmente, embora a NSAA seja uma ferramenta específica para avaliar a evolução da DMD, a pontuação por escores atesta apenas a capacidade de execução do movimento, enquanto a medida do tempo de execução (testes cronometrados) permite identificar mudanças de desempenho entre pacientes capazes de realizar o mesmo teste e que, portanto, receberiam o mesmo escore. Dessa forma, as medidas temporais revelam-se como um instrumento adicional com maior sensibilidade à melhora ou piora das habilidades motoras do paciente durante o curso da doença e em resposta ao tratamento.

No total, foram registrados 674 eventos adversos com delandistrogeno moxeparvovec e 514 com placebo. Não houve morte, descontinuação ou eventos adversos clinicamente significativos mediados por complemento; sete pacientes (11,1%) experimentaram 10 eventos adversos graves relacionados ao tratamento. A segurança foi manejável e consistente com os ensaios anteriores de delandistrogeno moxeparvovec.

5.2.4.5. Análise integrada – Estudo 101, Estudo 102, ENDEAVOR

Proud e colaboradores (2023) (92) e Zaidman e colaboradores (2022) (86) reportaram análise integrada dos dados de 52 pacientes de ≥ 4 a ≤ 8 anos de idade que receberam delandistrogeno moxeparvovec $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg por via endovenosa no Estudo 101 (n = 4), Estudo 102 (n = 28) e ENDEAVOR (n = 20). Esses dados foram comparados a dados de coorte de controles externos (n = 105) ponderados por escore de propensão, representativos da história natural da doença e comparáveis aos pacientes incluídos nos três estudos. O desfecho primário compreendeu mudança no escore NSAA na semana 52 em relação à linha de base. Desfechos exploratórios incluíram o desempenho nos testes funcionais cronometrados TTR e 10MWR na semana 52. Além disso, dados de segurança agregados dos três estudos também foram apresentados, como descrito na seção 5.2.3.9.

As principais características basais dos pacientes incluídos nos dois grupos (delandistrogeno moxeparvovec e coorte de controles externos) estavam equilibradas na linha de base, e são apresentadas na Tabela 4.

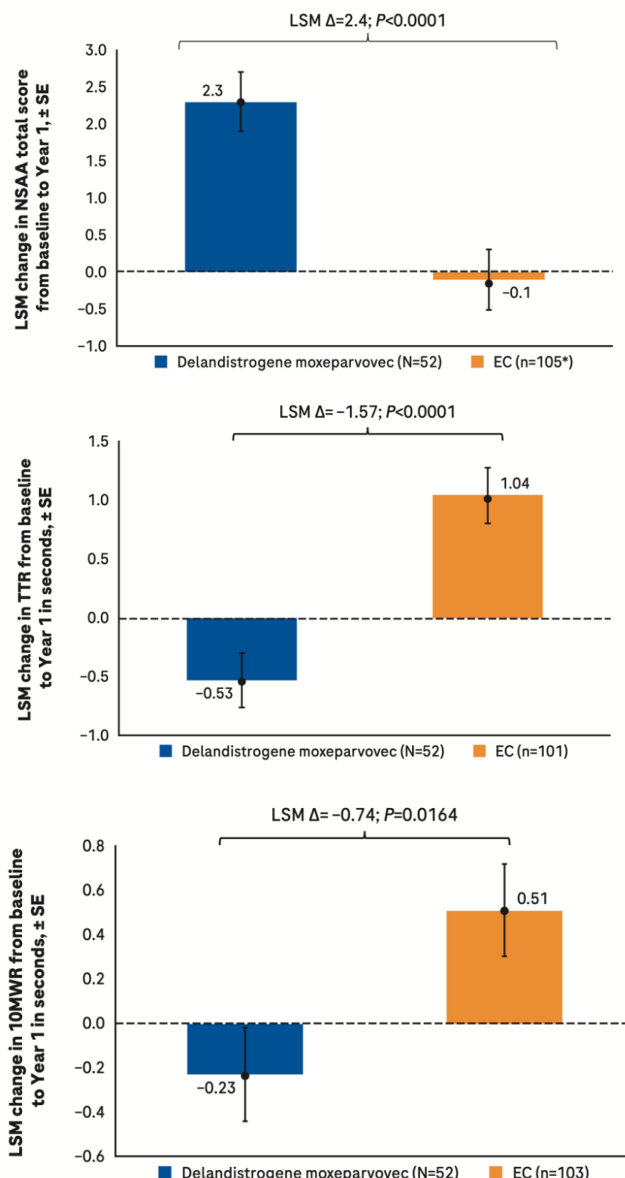
Tabela 4. Características basais dos pacientes incluídos em análise integrada dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2022.

	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 52)	Coorte de controles externos (n = 105)
Idade (anos)	6,44 (1,32)	6,67 (0,68)
Escore NSAA	22,1 (3,8)	21,4 (3,1)
TTR (segundos)	4,48 (1,8)	4,49 (1,2)
10MWR (segundos)	5,14 (1,1)	5,17 (0,7)

Dados apresentados na forma de média (desvio padrão). 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: Zaidman e colaboradores (2022) (86).

Na semana 52 foi identificada diferença estatisticamente significativa de 2,4 pontos ($p < 0,0001$) na mudança do escore NSAA em relação ao basal, em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque em comparação à coorte de controles externos (Figura 23). Em relação ao desempenho em testes funcionais cronometrados, foi identificada mudança média de -0,53 segundos no TTR e de -0,23 segundos no 10MWR nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque, o que representa uma diferença de -1,57 segundos ($p < 0,0001$; Figura 23) e -0,74 segundos ($p = 0,0164$; Figura 23) em comparação à coorte de controles externos, respectivamente.

Figura 23. Resultados de eficácia (escore NSAA, TTR e 10MWR) após 52 semanas do tratamento de acordo com os dados agrupados do Estudo 101, Estudo 102 e ENDEAVOR, em comparação coorte de controlos externos, publicados por Zaidman e colaboradores, 2022.



Para os desfechos TTR e 10MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); EC: coorte de controlos externos (*external control*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SE: erro padrão (*standard error*); TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2022. (86)

Os resultados dos desfechos de segurança são apresentados na Tabela 5. Foram reportados 7 eventos adversos sérios relacionados ao tratamento em pacientes que receberam delandistrogene moxeparvoveque: vômito (2 casos), elevação de transaminases (2 casos), rabdomiólise (2 casos), lesão hepática (1 caso), miocardite (1 caso) e miosite imunomediada (1 caso). Esse último foi identificado como um caso isolado dentre os estudos de delandistrogene moxeparvoveque e levou a alteração de protocolos de estudo, levando à exclusão de pacientes

com mutação entre os éxons 1 e 17. A miocardite ocorreu em paciente inicialmente internado para tratamento de náusea e vômito, e o aumento em troponinas foi um achado incidental durante a investigação; o paciente não apresentava sinais ou sintomas de disfunção sistólica, e a função cardíaca estava preservada em ecocardiografia e ressonância magnética. O paciente foi tratado com metilprednisolona por três dias. Após um mês, ressonância magnética mostrou função cardíaca normal e resolução parcial da miocardite. Após quatro meses, ecocardiografia mostrou função sistólica normal.

Tabela 5. Resultados de segurança da análise integrada dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2022.

	Pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque	
	Em dose alvo ^a (n = 72)	Todos os pacientes (n = 84)
Eventos adversos	70 (97,2%) 865 eventos	82 (97,6%) 1190 eventos
Eventos adversos emergentes ao tratamento	70 (97,2%) 826 eventos	82 (97,6%) 1139 eventos
Vômito	45 (62,5%)	52 (61,9%)
Redução de apetite	35 (48,6%)	40 (47,6%)
Náusea	31 (43,1%)	34 (40,5%)
Infecção do trato respiratório superior	23 (31,9%)	34 (40,5%)
Dor em extremidade	16 (22,2%)	24 (28,6%)
Dor abdominal em quadrante superior	18 (25,0%)	23 (27,4%)
Irritabilidade	17 (23,6%)	23 (27,4%)
Dor associada ao procedimento	14 (19,4%)	22 (26,2%)
Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento	63 (87,5%) 326 eventos	73 (86,9%) 364 eventos
Eventos adversos sérios	6 (8,3%) 7 eventos	10 (11,9%) 12 eventos
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	5 (6,9%) 6 eventos	7 (8,3%) 9 eventos
Descontinuação por evento adverso	0	0
Óbitos	0	0

Para a análise integrada dos desfechos de segurança, foram adotadas as datas de corte de 26 de abril de 2022 para o Estudo 101; 1 de abril de 2022 para o Estudo 102; e 6 de abril de 2022 para o ENDEAVOR. ^a Dose alvo: 1,33 x 10¹⁴ gv/kg de delandistrogênio moxeparvoveque. Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2022 (86).

5.2.5. Conclusão de eficácia e segurança

O conjunto de evidências clínicas indicam que delandistrogênio moxeparvoveque, em adição aos cuidados multidisciplinares preconizados, tem o potencial de preservar a integridade

das células musculares e consequentemente a função motora, modificando assim o curso natural da doença (82,95-98). A modificação do curso natural da DMD foi demonstrada por desfechos funcionais que precedem desfechos como a perda da capacidade deambulatoria, um grande marco na progressão da doença.

Primeiramente, é importante ressaltar que os estudos clínicos demonstram que há transfecção e expressão bem sucedidas da microdistrofina em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque. Além disso, por meio de imunofluorescência, foi possível observar aumento do percentual de fibras microdistrofina-positivas, e observa-se também que a microdistrofina apresentou localização correta e foi associada ao aumento do nível de expressão de outras proteínas do complexo de proteínas associadas à distrofina, indicando a sua capacidade de restauração e reconstituição do complexo proteico, essencial para a preservação do tecido muscular.

Resultados de estudos clínicos de fases 1 e 2 demonstraram que pacientes tratados apresentaram preservação da função motora em até cinco anos de seguimento em estudos clínicos, o que sugere que a microdistrofina que passa a ser expressa nas células musculares dos pacientes atenua a perda de células musculares, contribuindo para a preservação da qualidade das fibras musculares, reduzindo danos e com o potencial de estabilizar ou reduzir a velocidade de progressão motora da DMD (56,84,99). Vale destacar que cinco anos após a administração de delandistrogênio moxeparvoveque, os pacientes do Estudo 101 mostraram um aumento sustentado nas medidas funcionais e mantiveram a capacidade de deambulação (54,87).

No estudo clínico de Fase 3 EMBARK, os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque demonstraram um aumento na pontuação da escala NSAA em comparação ao placebo, embora o desfecho primário não tenha sido estatisticamente significativo em um ano pós-infusão. Os principais desfechos secundários funcionais, TTR e 10MWR, apresentaram resultados promissores para um estudo de curta duração em uma doença crônica de longa evolução. De forma geral, a magnitude de efeito observada com o uso de delandistrogênio moxeparvoveque supera os valores considerados como diferença clínica minimamente relevante, indicando que a melhora nos testes se reflete em melhora perceptível na vida do paciente.

Da mesma forma, os resultados de ressonância magnética demonstraram objetivamente uma clara piora da saúde muscular durante o período de acompanhamento de 52 semanas nos pacientes do grupo placebo, consistente com o desempenho deste grupo nos principais desfechos secundários, mas não evidente no desfecho primário de alteração na NSAA. Já os pacientes

tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram pouca ou nenhuma piora da saúde muscular. Os estudos de ressonância magnética musculoesquelética forneceram evidências objetivas relevantes e consistentes sobre o efeito terapêutico do delandistrogeno moxeparvoveque. As alterações nas medidas de ressonância magnética correlacionam-se fortemente com as medidas de deambulação, como os testes funcionais cronometrados, podendo, inclusive, ser mais sensíveis e precederem declínios funcionais. Além disso, independem de fatores como crescimento, maturação e motivação dos pacientes, aumentando a objetividade dos seus resultados.

Além disso, delandistrogeno moxeparvoveque apresentou um perfil de segurança e tolerabilidade consistente entre os estudos clínicos, independentemente da idade, peso ou estágio da doença. A maior parte dos eventos foram leves ou moderados, ocorreram nos primeiros 90 dias após o tratamento e foram manejáveis, incluindo os eventos adversos graves. Os principais eventos adversos foram vômito, náusea e redução do apetite. Em nenhum estudo houve descontinuação por evento adverso ou morte. Embora não haja indícios de que novos riscos de segurança associados ao delandistrogeno moxeparvoveque ocorram a longo prazo, os pacientes incluídos nos estudos continuam em acompanhamento, permitindo o monitoramento da segurança do tratamento em maior prazo.

Desta forma, considerando os resultados do desenvolvimento clínico de delandistrogeno moxeparvoveque, conclui-se que a proteína microdistrofina dispõe do potencial de alterar a velocidade de progressão motora da DMD, modificando assim a trajetória da doença juntamente com os cuidados multidisciplinares individualizados (56,84,99,100).

5.2.6. Risco de viés dos estudos primários

5.2.6.1. Avaliação dos estudos Estudo 101 e ENDEAVOR

A avaliação do risco de viés do Estudo 101 e do estudo ENDEAVOR foi realizada de acordo com a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series*, por se tratar de estudos clínicos de braço único, sem grupo controle. A avaliação está apresentada no Quadro 5. As questões originais foram traduzidas para o português. Em geral, os estudos podem ser classificados com baixo risco de viés. Entende-se que o não detalhamento do processo de inclusão dos participantes, avaliados nas questões 4 e 5, representa limitações relacionadas ao relato do estudo, porém não de risco de viés, visto que não há indicativos de viés de seleção em ambos os estudos. Além disso, cabe ressaltar que o não detalhamento das informações demográficas dos

locais de recrutamento, avaliado na questão 9, não avalia a validade interna e o risco de viés do estudo, e sim questões de validade externa e aplicabilidade dos dados.

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do Estudo 101 e ENDEAVOR, a partir da ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series*.

Questão	Estudo 101	ENDEAVOR
1. Havia critérios claros para determinar a inclusão dos participantes na série de casos?	Sim	Sim
2. A condição de interesse foi mensurada de forma padronizada e confiável em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim
3. Métodos validados para identificação da condição de interesse foram utilizados em todos os participantes incluídos na série de casos?	Sim	Sim
4. A série de casos realizou a inclusão dos participantes de forma consecutiva?	Incerto ^a	Sim
5. A série de casos realizou inclusão completa de todos os participantes?	Incerto ^a	Incerto ^a
6. As características demográficas dos participantes incluídos no estudo foram reportadas de forma clara?	Sim	Sim
7. As informações clínicas dos participantes foram reportadas de forma clara?	Sim	Sim
8. Os desfechos e resultados de seguimento dos casos foram reportados de forma clara?	Sim	Sim
9. As informações demográficas dos locais de recrutamento dos casos foram reportadas de forma clara?	Não ^b	Não ^c
10. A análise estatística empregada está apropriada?	Sim	Sim

^aNão está claramente reportado. ^bAutores reportam inclusão de participantes a partir de um único centro de recrutamento (Nationwide Children's Hospital em Columbus, Ohio, Estados Unidos da América), mas não apresentam nenhuma informação demográfica específica desses locais. ^cAutores reportam inclusão de participantes a partir de quatro centros de recrutamento, todos localizados nos Estados Unidos da América, contudo não apresentam nenhuma informação demográfica específica desses locais. Fonte: elaboração própria.

5.2.6.2. Avaliação dos estudos Estudo 102 e EMBARK

A avaliação do risco de viés do Estudo 102 e EMBARK foi realizada de acordo com a ferramenta RoB 2.0 para ensaios clínicos randomizados cruzados e considerou os seguintes desfechos de eficácia: expressão de microdistrofina no tecido muscular por técnica de *western blot*; intensidade de expressão de microdistrofina por IF; PDPF; e desempenho funcional (score NSAA e testes funcionais cronometrados). Além disso, foram considerados os seguintes desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos emergentes do tratamento, eventos adversos relacionados e emergentes do tratamento, e eventos adversos graves. Para todos os desfechos, em ambos os estudos, todos os domínios foram avaliados como baixo risco de viés. A avaliação está apresentada na Figura 24.

Figura 24. Avaliação do risco de viés do Estudo 102 e EMBARK, a partir da ferramenta RoB 2.0 para ensaios clínicos cruzados.

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Study 102_Expressão de microdistrofina no tecido muscular	+	+	+	+	+	+
Study 102_Escore NSAA	+	+	+	+	+	+
Study 102_Intensidade da expressão de microdistrofina	+	+	+	+	+	+
Study 102_PDPF	+	+	+	+	+	+
Study 102_TTR	+	+	+	+	+	+
Study 102_100MWR	+	+	+	+	+	+
Study 102_4SC	+	+	+	+	+	+
Study 102_10MWR	+	+	+	+	+	+
EMBARK_Expressão de microdistrofina no tecido muscular	+	+	+	+	+	+
EMBARK_Escore NSAA	+	+	+	+	+	+
EMBARK_TTR	+	+	+	+	+	+
EMBARK_100MWR	+	+	+	+	+	+
EMBARK_4SC	+	+	+	+	+	+
EMBARK_10MWR	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
+ Low

10MWR: tempo de caminhada/corrida ou de 10 metros; 100MWR: tempo de caminhada/ corrida de 100 metros; 4SC: tempo de subir 4 degraus; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; PDPF: percentual de fibras distrofina-positivas; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: elaboração própria.

5.2.7. Avaliação da certeza da evidência

A avaliação da certeza da evidência foi realizada através da metodologia GRADE, considerando os desfechos de eficácia com maior relevância clínica. A avaliação da certeza da evidência está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Avaliação da certeza da evidência de acordo com a metodologia GRADE da comparação delandistrogeno moxeparvoveque e placebo.

N de pacientes (N de estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Sumário da evidência (delandistrogeno moxeparvoveque vs. placebo)	Certeza da evidência
Escore NSAA (48-52 semanas)							
165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	não detectado	+0, pontos (IC95% -0,21 a 1,60)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Tempo para se levantar do chão (TTR) (48-52 semanas)							
165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	-0,64 segundos (IC95% -0,99 a -0,30)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Tempo de subir 4 degraus (4SC) (48-52 semanas)							
163 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	não detectado	-0,15 segundos (IC95% -0,70 a 0,41)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR) (48-52 semanas)							
165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	não detectado	0,10 segundos (IC95% -0,98 a 1,19)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR) (48-52 semanas)							
157 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	muito grave ^a	não detectado	-0,43 segundos (IC95% -8,95 a 8,09)	⊕⊕⊕⊕ BAIXA
Expressão de microdistrofina no tecido muscular avaliada por <i>western blot</i> (12 semanas)							

165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	- Estudo 102 (Parte 1): +23,82% (DP 39,76) no grupo intervenção vs. +0,14% (DP 1,24) no grupo placebo ($p < 0,0001$ para diferença entre grupos) - EMBARK: 34,29% (DP 41,01) no grupo intervenção vs. não quantificável no grupo placebo ($p < 0,0001$)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Intensidade da expressão de microdistrofina nas fibras musculares avaliada por imunofluorescência (12 semanas)							
165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	- Estudo 102 (Parte 1): +25,81% (DP 46,23) no grupo intervenção vs. -0,48% (DP 6,29) no grupo placebo ($p = 0,0002$ para diferença entre grupos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Percentual de fibras distrofina-positivas avaliado por imunofluorescência (12 semanas)							
165 pacientes (1 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	- Estudo 102 (Parte 1): +23,88% (DP 25,58) no grupo intervenção vs. +5,09% (DP 12,96) no grupo placebo ($p = 0,0056$ para diferença entre grupos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento							
165 pacientes (2 estudos)	não grave	não grave	não grave	não grave	não detectado	- Estudo 102 (Parte 1): 3 pacientes (4 eventos - rabdomiólise [$n = 2$], elevação de transaminase [$n = 1$] e lesão hepática [$n = 1$]) no grupo intervenção vs. 1 paciente (1 evento - rabdomiólise [$n = 1$]) no grupo placebo - EMBARK (Parte 1): 7 pacientes (10 eventos - elevação de gama-glutamyl transferase [$n = 1$], elevação de enzimas hepáticas [$n = 1$], elevação de transaminases [$n = 1$], hepatotoxicidade [$n = 1$], injúria hepática [$n = 1$], miocardite [$n = 1$], náusea [$n = 1$], vômito [$n = 1$], pirexia [$n = 1$], rabdomiólise [$n = 1$],) no grupo intervenção vs. 0 pacientes (0 eventos) no grupo placebo	⊕⊕⊕⊕ ALTA

^a Imprecisão foi classificada como muito grave devido a amplitude do intervalo de confiança, que inclui resultados com diferentes implicações clínicas. Os valores médios e de mudança média do Estudo 101 nos testes funcionais cronometrados foram estimados a partir dos dados individuais dos pacientes. Para os desfechos TTR, 4SC, 10MWR e 100MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. IC95%: intervalo de confiança de 95%; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*. Fonte: elaboração própria.

6. AVALIAÇÕES POR OUTRAS AGÊNCIAS REGULATÓRIAS E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Delandistrogeno moxeparvoveque tem aprovação regulatória nos Estados Unidos da América, Israel, Emirados Árabes Unidos, Catar, Kuwait, Omã e Bahrein. Adicionalmente, foi submetido ao *European Medicines Agency* (EMA) em maio de 2024. Até o presente momento, não há avaliação do delandistrogeno moxeparvoveque pelas agências de avaliação de tecnologia em saúde.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1. Objetivo

A presente avaliação econômica tem como objetivo avaliar a custo-utilidade de delandistrogênio moxeparvoveque no tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne com mutação confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400 no contexto do SUS. Para o desenvolvimento desta avaliação econômica, foram utilizadas as recomendações da diretriz metodológica do Ministério da Saúde (101).

7.2. Métodos

7.2.1. Racional clínico para a análise econômica

A distrofia muscular de Duchenne é uma condição rara, degenerativa e progressiva, cuja evolução se estende por várias décadas. A história natural da doença está bem definida a partir de diversas coortes, descrita na seção 3.5, permitindo uma compreensão robusta da sua progressão. Tradicionalmente, a DMD é classificada em quatro estágios – deambulatório precoce, deambulatório tardio, não deambulatório precoce e não deambulatório tardio (19,33). Além disso, Broomfield e colaboradores (2023) (102) desenvolveram um modelo da doença a partir de informações obtidas do banco de dados D-RSC (*Critical Path Institute Duchenne Regulatory Science Consortium*) complementadas por revisão da literatura e colaboração entre diversos atores, caracterizando estados intermediários da doença e apresentando probabilidades de transições entre os diferentes estágios, obtidos a partir de coortes de história natural da doença.

A partir desta estrutura, considerou-se a eficácia do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque e seu impacto na modificação da evolução natural da doença a partir da sua magnitude de efeito em relação ao cuidado padrão.

Nesse contexto, é importante considerar que, por tratar-se de uma doença rara e devido à escassez de terapias disponíveis, estudos controlados de longo prazo enfrentam limitações éticas e de equipolência, uma vez que não se justifica manter pacientes sem acesso a uma terapia promissora (103). Nos dois estudos randomizados de delandistrogênio moxeparvoveque, os participantes do grupo controle puderam receber a terapia gênica após o período de 48 ou 52 semanas (54,84), o que não permite a avaliação de desfechos duros, como a perda de deambulação, de forma comparativa. Para alcançar tais desfechos, seria necessário um

delineamento eticamente impraticável, que mantivesse pacientes no grupo controle por um longo período, como cinco a 10 anos, apesar das melhorias já observadas em desfechos intermediários. Além disso, considerando que pacientes com DMD em geral, perdem a capacidade de deambulação entre os oito e 12 anos de idade (16), espera-se que os efeitos do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque na população de pacientes com quatro a sete anos de idade sejam observados no longo prazo.

Ainda, conforme exposto na seção 3.6.2, vale destacar que o desfecho cronometrado de TTR é reconhecido como um dos principais preditores de perda da capacidade deambulatoria, havendo relação entre o aumento do TTR e a idade de perda de deambulação de acordo com Zambon e colaboradores (2022) (93). Adicionalmente, a idade de perda da deambulação correlaciona-se à progressão da perda de habilidades motoras, a complicações ortopédicas (contraturas e escoliose, por exemplo) e à insuficiência respiratória.

Nesse sentido, em cinco anos de acompanhamento dos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque no estudo 101, nenhum dos quatro pacientes perdeu a capacidade de levantar do chão da posição supina e a capacidade de deambular. Além disso, observou-se diferença clinicamente e estatisticamente significativa no desfecho de TTR nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque em comparação à coorte de controle externo após cinco anos (87).

Assim, destacam-se alguns aspectos sobre a eficácia de delandistrogênio moxeparvoveque, que merecem adequada contextualização para a presente análise:

- Ausência de progressão da doença em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque: até o presente momento, nenhum paciente do estudo EMBARK (54) (n=63, 52 semanas de acompanhamento) e do estudo 101 (87) (n=4, cinco anos de acompanhamento) perdeu a capacidade deambulatoria;
- Redução no TTR, com melhora em relação à linha de base e ganho estatisticamente significativo em relação ao placebo:
 - Após 48 a 52 semanas do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque, observou-se redução de média de 0,29 segundo no tempo necessário para executar o teste em relação à linha de base (conforme metanálise apresentada na Seção 5.2.3.2).

- Em comparação com o braço placebo, esta redução foi de 0,64 segundo no estudo EMBARK e 0,65 no estudo 102, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (conforme metanálise apresentada na Seção 5.2.3.2).
- A comparação agrupada dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR com coorte de controles externos ponderados por escore de propensão indica que, 52 semanas após o tratamento, pacientes tratados apresentaram redução média de 0,53 segundo no TTR, em comparação a aumento de 1,04 segundos no grupo controle, com uma diferença significativa de -1,57 segundos entre os grupos (86).
- Após cinco anos de acompanhamento no estudo 101 (87) foi observada diferença entre os grupos de -8,8 segundos a favor do delandistrogênio moxeparvoveque em comparação ao controle externo ($p=0,0198$), indicando manutenção e amplificação do benefício do tratamento.

Desta forma, uma vez que delandistrogênio moxeparvoveque reduz significativamente o TTR, reconhecido preditor de perda da capacidade deambulatoria, que por sua vez está relacionada à progressão da perda de habilidades motoras, complicações ortopédicas e insuficiência respiratória, entende-se que, consequentemente, é possível basear a estimativa de efeito do tratamento neste desfecho.

7.2.2. Questão de pesquisa

A questão de pesquisa é definida como: “Qual é a custo-utilidade de delandistrogênio moxeparvoveque no tratamento de pacientes com distrofia muscular de Duchenne deambuladores, com idade entre 4 a 7 (≥ 4 a < 8) anos, no contexto do SUS?” A questão de pesquisa está estruturada no Quadro 6.

Quadro 6. Componentes da questão de pesquisa.

P (população)	Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção envolvendo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.
I (intervenção)	Delandistrogênio moxeparvoveque, associado aos cuidados padrão.
C (comparador)	Cuidado padrão, consistindo em uso de corticosteroides sistêmicos, acompanhamento multiprofissional, e manejo de intercorrências e complicações.
O (desfechos)	Custos (em R\$) Anos de vida Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) Razão de custo-utilidade incremental (RCUI)

Fonte: elaboração própria.

7.2.2.1. População

A população da análise de custo-utilidade (ACU) foi definida de acordo com a indicação pleiteada, sendo pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção envolvendo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à IgG total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

7.2.2.2. Intervenção

Delandistrogeno moxeparvoveque, em dose única, associado aos cuidados padrão. Desta forma, após sua administração, o paciente deve seguir com os cuidados padrão, da mesma forma que o grupo comparador.

De acordo com a bula de delandistrogeno moxeparvoveque (76), é necessário realizar os seguintes exames laboratoriais antes da infusão: gama glutamil transferase (GGT), bilirrubina total, contagem plaquetária, troponina-I e anticorpos anti-AAVrh74. Todos estes exames foram inseridos no modelo como custo do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque, à exceção do teste de anticorpos totais anti-AAVrh74, visto que este exame será fornecido pelo fabricante do medicamento, sem custos adicionais ao SUS.

Após a infusão do medicamento, o acompanhamento e monitoramento dos pacientes inclui a realização dos seguintes exames: GGT, bilirrubina total, contagem plaquetária e troponina-I. Todos devem ser realizados semanalmente, no período de três meses para exames de função hepática (GGT, bilirrubina total), dois meses para contagem plaquetária e um mês para troponina-I. Da mesma forma, estes custos foram refletidos no modelo (76).

De acordo com a bula de delandistrogeno moxeparvoveque (76), é recomendado um regime de corticosteroides peri-infusão do medicamento e por um período mínimo de 60 dias após a infusão, com o objetivo de reduzir o risco associado a uma resposta imunológica ao vetor AAVrh74, sendo a dose recomendada de corticosteroides dependente da dosagem basal já em uso pelo paciente.

A dose basal de prednisona foi calculada considerando 21 kg como média de peso corporal para pacientes com seis anos de idade (idade média de entrada no modelo), de acordo com a Caderneta do Raro (104). Desta forma, com base na posologia de 0,75 mg/kg, conforme recomendação do Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne (32), a dose recomendada seria de 15,75 mg. No entanto, para simplificação e de forma conservadora, foi

assumida, por arredondamento, uma dose basal de 20 mg por dia, considerando que o paciente receberá um comprimido de 20 mg, sem fracionamento. Este tratamento foi mantido ao longo de todo o modelo, tanto para o cuidado padrão quanto para delandistrogeno moxeparvoveque.

Em relação à dose de corticosteroides peri-infusão de delandistrogeno moxeparvoveque, assumiu-se que os pacientes faziam uso de corticoides previamente à infusão, considerando a idade média de entrada no modelo e recomendações do Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne (32). Deste modo, a dose de corticosteroides peri-infusão é de 1 mg/kg/dia, iniciando um dia antes da infusão, com duração de 60 dias (76). Considerando o peso médio corporal dos pacientes na entrada do modelo (21 kg) (104), esta dose adicional será de aproximadamente 20 mg, totalizando dose de 40 mg/dia (20 mg da dose basal + 20 mg adicional). De forma conservadora, foi considerada manutenção da dose de 40 mg/dia durante todo o período de corticoterapia adicional, sem considerar a redução gradual da dose que deve ser realizada nas últimas duas semanas de tratamento.

Vale ressaltar que, no braço de pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque, a manutenção dos cuidados padrão também foi considerada.

7.2.2.3. Comparador

O comparador consiste em cuidados padrão disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com DMD, incluindo o uso de corticosteroides sistêmicos, atenção multiprofissional, e suporte de complicações da doença. Entre os itens principais, destacamos:

- Uso de corticosteroide sistêmico, sendo considerado o uso de prednisona de 0,75 mg/kg por dia, conforme recomendação do Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne (32).
- Acompanhamento clínico multiprofissional, incluindo médicos neurologistas, pediatras, pneumologistas, cardiologistas, endocrinologistas e ortopedistas, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e nutricionistas.
- Fornecimento de dispositivos como muletas, andadores e cadeiras de rodas.
- Fornecimento de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva.

Apesar de registrado na ANVISA, ataluren não é considerado como comparador uma vez que este medicamento não se encontra incorporado ao SUS e é indicado apenas para os pacientes com mutação *nonsense*, presente em cerca em 12,8% dos pacientes no Brasil (2). Além disso, não há, no Brasil, aprovação regulatória de outros tratamentos específicos para a DMD. Digno de nota,

uma potencial inclusão de outras terapias específicas para distrofia muscular de Duchenne (como atalurenou ou oligonucleotídeos antisentido) no modelo provavelmente seria benéfica à avaliação de delandistrogeno moxeparvoveque, considerando que estas são terapias com alto custo e de uso contínuo.

7.2.3. Estrutura do modelo

O modelo consiste em uma coorte de Markov, com ciclos mensais, seguindo a história natural da doença. O resultado principal do modelo é a razão de custo-utilidade incremental (RCUI), expressa como R\$/AVAQ. Como desfechos secundários, são apresentados custo por ano de vida ganho, custos totais e incrementais, anos de vida totais e incrementais e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) totais e incrementais. Foi considerado no modelo, o horizonte de tempo de vida em linha com a expectativa de vida da população masculina brasileira (105) (considerando 70 anos de acompanhamento), com censura aos 76 anos de idade. Foi aplicada correção para metade de ciclo no modelo, e a taxa de desconto aplicada é de 5% para custos e para efetividade, conforme recomendações contidas na diretriz de avaliação econômica do Ministério da Saúde (101). Análises de sensibilidade determinística univariada, determinística de cenário e probabilística foram realizadas de forma a avaliar as principais incertezas paramétricas do modelo.

A estrutura do modelo foi desenvolvida com base no projeto HERCULES, descrito por Broomfield e colaboradores (2023) (102), um projeto de pesquisa internacional e colaborativo envolvendo diferentes partes interessadas (pesquisadores, clínicos, pacientes, cuidadores e especialistas em avaliação de tecnologias em saúde) que tem como um dos objetivos desenvolver um modelo abrangente da história natural da distrofia muscular de Duchenne, permitindo a estimativa da trajetória da doença ao longo da vida dos pacientes sob o padrão atual de cuidado. Ademais, de acordo com os autores, esse modelo da história natural da doença visa subsidiar avaliações econômicas, contribuindo para a padronização na análise de custo-efetividade de novas tecnologias voltadas para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

Assim, no presente modelo, foram utilizados os estados de saúde e as matrizes de transição entre os estados propostos pelo projeto HERCULES, conforme descrito no Quadro 7.

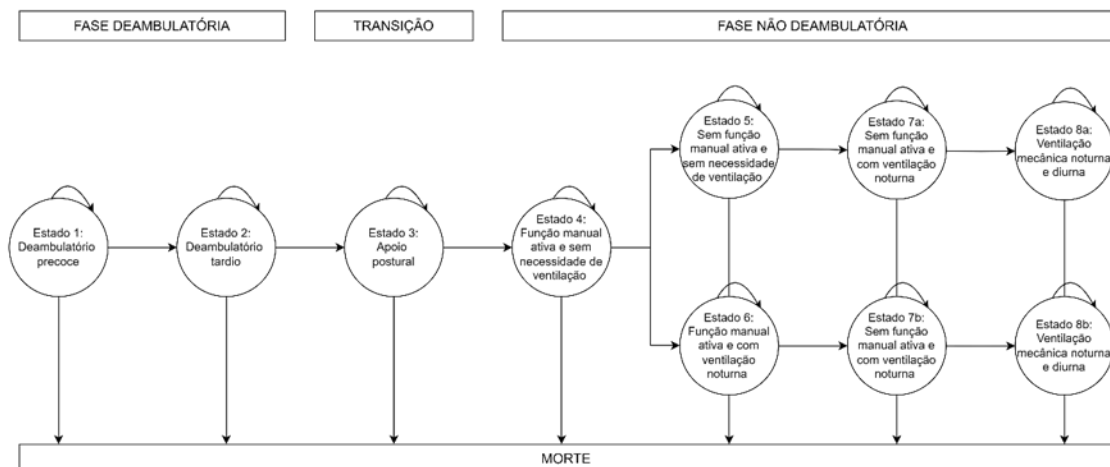
Quadro 7. Estados de saúde considerados no modelo.

Fase	Estado de saúde	Definição
Fase deambulatória	1. Deambulatório precoce	O paciente é capaz de se levantar da posição supina e andar ou correr uma distância de 10 metros.
	2. Deambulatório tardio	O paciente não consegue mais se levantar da posição supina, mas ainda mantém a capacidade de andar ou correr 10 metros.
Transição	3. Apoio postural	O paciente perdeu a capacidade de andar ou correr 10 metros, mas ainda consegue permanecer em pé por 3 segundos (NSAA item 1 – ficar em pé: pontuação 1 ou 2).
Fase não deambulatória	4. Função manual ativa e sem necessidade de ventilação	O paciente não consegue mais permanecer em pé por 3 segundos (NSAA item 1 – ficar em pé: pontuação 0). Ainda possui função mão-à-boca (pontuação Brooke ≤ 4) e não requer ventilação (CVF% $\geq 50\%$).
	5. Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação	O paciente não possui mais função mão-à-boca (pontuação Brooke > 4) e não necessita de ventilação (CVF% $\geq 50\%$).
	6. Função manual ativa e com ventilação noturna	O paciente ainda possui função mão-à-boca (pontuação Brooke ≤ 4) e requer ventilação noturna ($30\% \leq \text{CVF\%} < 50\%$).
	7. Sem função manual ativa e com ventilação noturna	O paciente perdeu a função mão-à-boca (pontuação Brooke > 4) e necessita de ventilação noturna ($30\% \leq \text{CVF\%} < 50\%$).
	8. Ventilação mecânica noturna e diurna	O paciente perdeu a função mão-à-boca (pontuação Brooke > 4) e requer ventilação mecânica em tempo integral (CVF% $< 30\%$).
Morte	9. Morte	Estado absortivo

CVF%: Capacidade Vital Forçada percentual; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: adaptado de Broomfield e colaboradores., 2023 (106).

As transições entre os estados são apresentadas na Figura 25. Os pacientes entram no modelo no estado deambulatório precoce e evoluem conforme a história natural da doença, não havendo regressão no período. O diferencial entre os tratamentos (delandistrogênio e moxeparvoveque e cuidados padrão) é o efeito da intervenção em retardar a evolução da doença.

Figura 25. Transições entre os estados de saúde no modelo de custo-efetividade.



Fonte: adaptado de Broomfield e colaboradores, 2023 (106).

Na fase não deambulatória, o paciente inicia com função manual ativa (habilidade de levar a mão à boca) e sem necessidade de ventilação, representada pelo estado 4 da doença. Nesse estado, o paciente pode evoluir primeiramente para a perda da função manual ativa (estado 5) ou para a necessidade de suporte ventilatório noturno (estado 6). A partir desses estados, o paciente evolui concomitantemente para a ausência de função manual ativa e necessidade de ventilação noturna, sendo representados pelos estados 7a e 7b. Estes estados são idênticos em termos de custos e de utilidade, apenas possuindo diferentes probabilidades de transição a partir do estado anterior. A partir de então, pacientes podem evoluir para a necessidade de ventilação mecânica diurna e noturna, representada pelo estado 8a e 8b, com esses também sendo idênticos entre si, à exemplo do modelado com os estados 7a e 7b. Em todos os estados, o paciente pode evoluir para óbito.

No Quadro 8, apresenta-se de forma resumida os principais componentes do modelo.

Quadro 8. Principais componentes do modelo econômico.

Característica	Definição
Tipo de avaliação econômica	Custo-utilidade
Tipo de modelo	Modelo de Markov, com ciclos mensais
Intervenções	• Terapia gênica com delandistrogênio moxeparvoveque, associado a cuidado padrão. • Cuidado padrão.
Estados de saúde	Oito estados de saúde, além da morte (estado absorvivo), estando divididos em três fases principais: • Fase deambulatória: inclui os estados deambulatório precoce e tardio, com base em testes de mobilidade como o levantamento da posição supina e caminhada/corrida de 10 metros. • Fase de transição: representa a perda da capacidade de caminhar, mas com a habilidade em ficar em pé com apoio. • Fase não deambulatória: abrange a perda progressiva de funções manuais e respiratórias, culminando no uso de ventilação mecânica noturna ou contínua.
Horizonte temporal	Tempo de vida (<i>lifetime</i>), sendo considerado horizonte temporal de 70 anos, com censura aos 76 anos.
Contexto e local	Brasil, Sistema Único de Saúde.
Perspectiva de custos	Sistema Único de Saúde.
Taxa de desconto	5% para custos e para efetividade.
Resultados	• Custos (em R\$) para cada intervenção. • Anos de vida totais para cada intervenção. • Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) para cada intervenção. • Custos incrementais com o uso do delandistrogênio moxeparvoveque. • Anos de vida ganhos (AVG) com o uso do delandistrogênio moxeparvoveque. • AVAQs incrementais com o uso do delandistrogênio moxeparvoveque. • Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do delandistrogênio moxeparvoveque em relação aos cuidados usuais. • Razão de custo-utilidade incremental (RCUI) do delandistrogênio moxeparvoveque em relação aos cuidados usuais.
Análise de sensibilidade	Análises de sensibilidade determinística univariada, determinística de cenário e probabilística, de forma a avaliar as principais incertezas paramétricas do modelo.

Fonte: elaboração própria.

7.2.4. Parâmetros do modelo

7.2.4.1. Descrição do caso base

Para o caso base, considerou-se seis anos de idade como idade de entrada do modelo, em linha com a idade média da população do estudo EMBARK (54) e com a idade média de diagnóstico observada em estudo retrospectivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (6), que avaliou 27 pacientes ($6,2 \pm 2,7$ anos)

Dada a história natural da doença, considera-se que todos os pacientes iniciam no estágio 1 do modelo (fase deambulatória precoce), uma vez que este é o estágio da doença esperado para um paciente aos seis anos de idade, sendo corroborado pelo que foi observado nos pacientes incluídos no estudo EMBARK (54), todos no estado deambulatório precoce ($TTR < 5$ segundos).

Adicionalmente, não foi considerado o impacto na desutilidade do cuidador, em linha com recomendações das diretrizes brasileiras para o uso de utilidades em avaliações econômicas em saúde (107). Este parâmetro será explorado como análise de sensibilidade do modelo. Além disso, o horizonte temporal considerado foi de tempo de vida (com 70 anos de duração) e taxa de desconto de 5% para custos e para efetividade, conforme o Quadro 8.

7.2.4.2. Parâmetros clínicos e demográficos

7.2.4.2.1. História natural da doença (progressão entre estados e mortalidade)

As probabilidades de transições entre os diferentes estágios da doença foram utilizadas a partir das probabilidades apresentadas no projeto HERCULES, conforme descrito por Broomfield e colaboradores (2023), apresentadas na Tabela 7 (106).

Em detalhes, as probabilidades de transição entre os diferentes estados foram definidas combinando-se as informações obtidas do banco de dados D-RSC (*Critical Path Institute Duchenne Regulatory Science Consortium*) com dados adicionais provenientes de uma etapa de elicitação de especialistas, necessária para cobrir os estados mais avançados (3, 4, 5 e 6), que apresentavam escassez de observações. Em primeiro lugar, foram estimadas as transições observadas diretamente no D-RSC (abrangendo sobretudo os estados iniciais), ao passo que, para os estados mais avançados, utilizaram-se questionários aplicados a médicos, cuidadores e familiares, a fim de determinar a idade média de entrada e saída de cada estado. A partir dessas idades, construiu-se uma base simulada de dados individuais, posteriormente combinada com as observações reais do D-RSC para permitir as estimativas das probabilidades de transição.

Adicionalmente, observou-se no D-RSC uma frequência muito baixa (1,2%) de transições “para trás” (ou seja, melhora funcional), o que, aliado à opinião de especialistas de que a evolução

da doença é essencialmente progressiva, justificou a suposição de irreversibilidade no modelo de história natural. Dessa forma, sempre que houvesse um registro de retrocesso no estado funcional, considerou-se que o indivíduo permanecia no mesmo estado anterior, sem efetivamente regredir na trajetória clínica.

As probabilidades de mortalidade foram determinadas a partir de uma revisão sistemática e metanálise que reuniu dados de 14 estudos, totalizando 2283 pacientes e 1050 óbitos (25). Para cada faixa etária, as taxas de óbito foram estimadas por meio de um modelo de sobrevivência paramétrico assumindo função de risco constante por intervalos (*piecewise constant hazard*), estratificada por coortes de nascimento (antes de 1970, entre 1970–1990 e após 1990). Como houve melhora na sobrevida dos pacientes nascidos depois de 1990, utilizou-se essa coorte na análise de base. A partir das idades médias para cada estado da doença, associaram-se as taxas de mortalidade correspondentes, resultando assim em um conjunto consistente de probabilidades de transição e óbito para os diferentes estágios.

Tabela 7. Probabilidades anuais de transição entre estados de saúde, conforme história natural da doença.

De/Para		Estágio final											
		1	2	3	4	5	7a	8a	6	7b	8b	9(<30a)	9(≥ 30 a)
Estágio Inicial	1	83,6%	16,4%	0	0	0	0	0	0	0	0	0,01%	0,01%
	2	0	70,8%	28,9%	0	0	0	0	0	0	0	0,13%	0,13%
	3	0	0	34,8%	65,0%	0	0	0	0	0	0	0,11%	0,11%
	4	0	0	0	41,5%	29,1%	0	0	28,0%	0	0	0,66%	0,66%
	5	0	0	0	0	77,5%	19,8%	0	0	0	0	1,35%	1,35%
	7a	0	0	0	0	0,0%	53,6%	40,2%	0	0	0	3,09%	3,09%
	8a	0	0	0	0	0	0	88,2%	0	0	0	3,91%	7,86%
	6	0	0	0	0	0	0	0	75,8%	18,3%	0	2,94%	2,94%
	7b	0	0	0	0	0	0	0	0	42,2%	50,4%	3,69%	3,69%
	8b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	88,4%	3,86%	7,77%
	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100%	100%

Fonte: adaptado de Broomfield e colaboradores., 2023 (tabela 4 do material suplementar) (106).

As probabilidades anuais de transição da história natural da doença representam as probabilidades de transição do grupo de cuidado padrão no presente modelo. Essas taxas foram convertidas em probabilidades mensais e utilizadas na transição a cada ciclo do modelo.

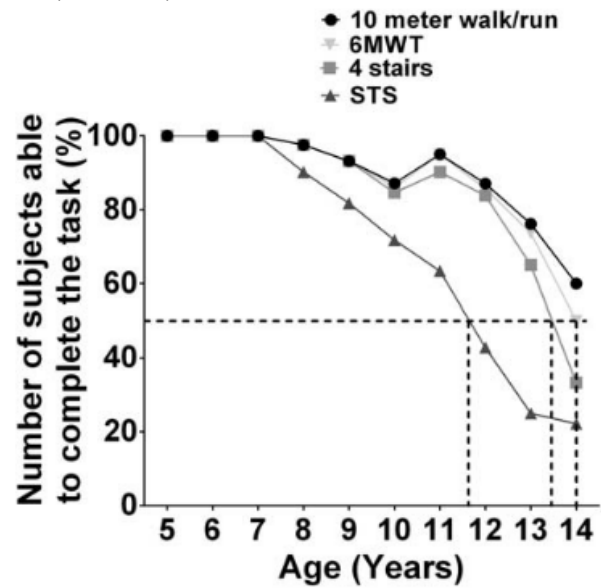
7.2.4.2.2. Eficácia da intervenção

Conforme exposto anteriormente, em cinco anos de acompanhamento dos quatro pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvovec no estudo 101, nenhum paciente perdeu a capacidade de deambular. Além disso, observou-se diferença clinicamente e estatisticamente significativa no desfecho de TTR nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvovec no estudo 101 e em análises combinadas de pacientes dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR em comparação à coorte de controle externo (86,87).

Conforme exposto no racional clínico para a presente análise, o teste cronometrado de TTR é reconhecido como preditor de perda de deambulação. Adicionalmente, a idade de perda da deambulação correlaciona-se à progressão da perda de habilidades motoras, a complicações ortopédicas (contraturas e escoliose, por exemplo) e à insuficiência respiratória (108). Nesse sentido, McDonald e colaboradores (2018) mostraram que o tratamento com glicocorticoides, que retarda a progressão para a perda de ambulação, também apresenta efeito positivo na perda de funções significativas dos membros superiores e no atraso da progressão para limiares críticos de função pulmonar, os quais demonstraram ser preditivos de aumento do risco de mortalidade (94). Tal abordagem, utilizando marcos de progressão da doença, permite que análises de tempo até o evento mostrem o impacto de tratamentos em uma gama mais ampla de funções na distrofia muscular de Duchenne.

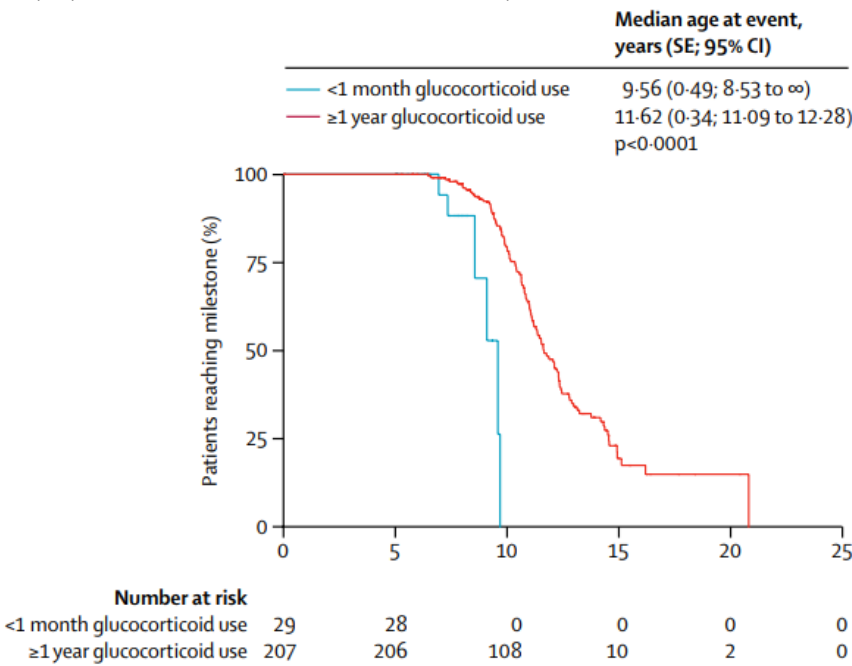
Ainda, a literatura demonstra que a perda da habilidade de realizar os testes cronometrados é previsível e sequencial, sendo o TTR o primeiro deles a ser perdido na história natural da doença (Figura 26 e Figura 27), e com a perda da deambulação tendendo a ocorrer posteriormente (idade mediana de perda da habilidade de se levantar do chão: 11,62; idade mediana de perda de deambulação: 13,40; Figura 27 e Figura 28) (57,94). Além disso, a idade de perda de deambulação também demonstrou correlação com a idade de progressão para CVF absoluta menor que 1L (um preditor de mortalidade subsequente; $p < 0,0001$; Figura 29), corroborando a correlação entre a perda de deambulação e evolução subsequente da doença, como insuficiência respiratória (94).

Figura 26. Número de participantes capazes de realizar testes cronometrados de acordo com a idade.



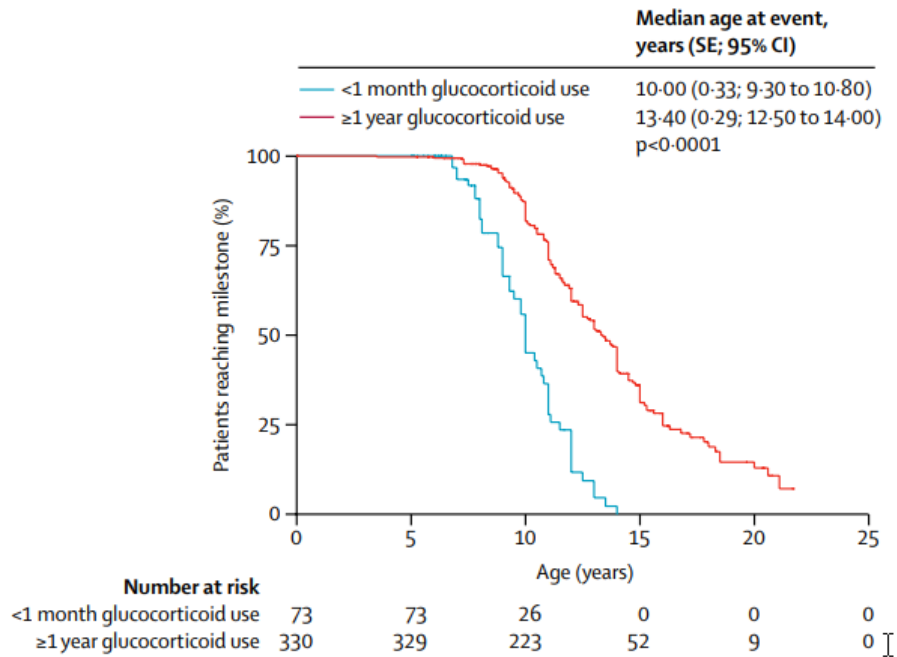
10 meter walk/run: Tempo de caminhada/corrida de 10 metros; 6MWT: teste de caminhada de 6 minutos; 4 stairs: Tempo de subir 4 degraus; STS: Levantar do chão da posição supina (ou decúbito dorsal), equivalente ao Tempo para se levantar do chão (TTR).
Fonte: Arora 2018 (57).

Figura 27. Tempo para marcos deambulatórios - Idade de perda da habilidade de se levantar do chão.



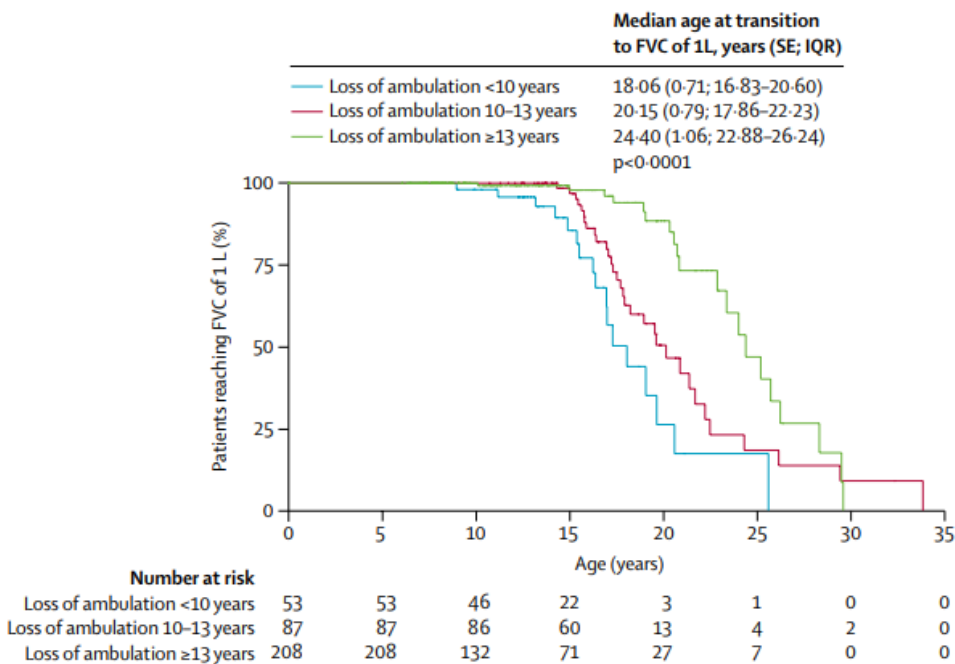
SE: erro padrão; CI: intervalo de confiança. Fonte: McDonald 2017 (94).

Figura 28. Tempo para marcos deambulatórios - Idade de perda de deambulação.



SE: erro padrão; CI: intervalo de confiança. Fonte: McDonald 2017 (94).

Figura 29. Curva de Kaplan-Meier comparando tempo para capacidade vital forçada de 1L por ano de perda de deambulação.



SE: erro padrão; FVC: capacidade vital forçada (CVF); IQR: intervalo interquartil. Fonte: McDonald 2017 (94).

Desta forma, foi desenvolvido um modelo de predição inicial para estimar o efeito de tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque em comparação ao placebo ao longo do tempo a partir dos dados de TTR obtidos em um ano de acompanhamento do estudo EMBARK (109). Vale destacar que este é um modelo desenvolvido inicialmente, podendo vir a ser complementado e atualizado, conforme novos dados do programa de desenvolvimento clínico de delandistrogênio

moxeparvoveque estejam disponíveis. Adicionalmente, espera-se que, com o tempo, seja possível capturar benefícios adicionais de delandistrogeno moxeparvoveque na perda de deambulação e demais marcos da história natural da doença.

A partir deste modelo, foi possível calcular o risco relativo para perda da capacidade de se levantar do chão entre os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque e cuidado padrão, obtendo-se o *hazard ratio* (HR) de 0,62 (IC 95% 0,47 a 0,79).

Considerando o exposto anteriormente em relação às correlações entre TTR e perda de deambulação, assim como da idade de perda da deambulação à progressão da perda de habilidades motoras, complicações ortopédicas e insuficiência respiratória, esta razão de risco foi então assumida como magnitude de efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque e aplicada como HR para a transição entre os demais estados de saúde do modelo.

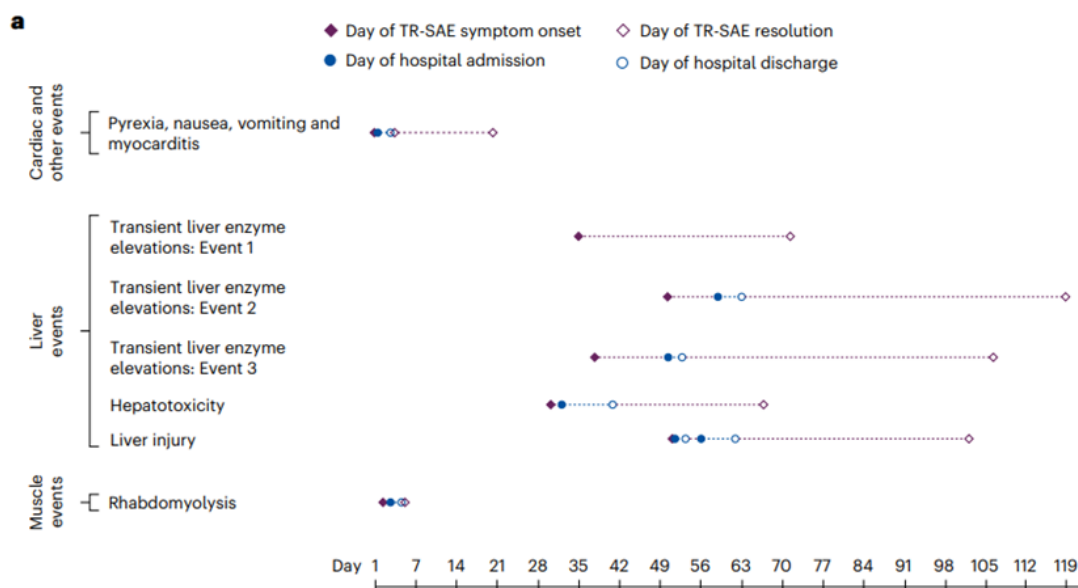
Por fim, conservadoramente, não foi contabilizado qualquer impacto adicional na mortalidade que não estivesse relacionado à redução de progressão entre os estados de saúde, de forma que o HR para óbito foi 1,00.

7.2.4.2.3. Eventos adversos

Em relação à segurança das intervenções, foram considerados no modelo apenas os eventos adversos graves relacionados ao tratamento, obtidos a partir do estudo EMBARK. Neste estudo, entre os 63 pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1, foram observados eventos adversos graves relacionados ao tratamento em sete pacientes no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e em nenhum no grupo placebo (Figura 30) (54). Assim, não foram considerados eventos adversos associados ao braço comparador de cuidado padrão exclusivo.

Em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque, foram considerados os seguintes eventos adversos e incidências associadas: hepatotoxicidade (7,94% - somatória dos eventos relacionados à lesão hepática), rabdomiólise (1,59%) e miocardite (1,59%). Conforme observado no estudo EMBARK e descrito na bula do delandistrogeno moxeparvoveque, estes eventos ocorreram principalmente nas primeiras semanas de tratamento, desta forma, a taxa de incidência foi dividida entre os dois primeiros ciclos do modelo.

Figura 30. Eventos adversos graves observados no estudo EMBARK.



TR-SAE: evento adverso grave relacionado ao tratamento. Fonte: Mendell e colaboradores., 2024 (54).

7.2.4.3. Valores de utilidade

7.2.4.3.1. Utilidade dos pacientes

Os valores de utilidade para os estados de saúde do modelo são baseados na recente revisão sistemática de Do e colaboradores (2024) (110). Os valores de utilidade identificados foram obtidos majoritariamente a partir do instrumento *Health Utility Index* (HUI). Nesse estudo, a utilidade média foi de 0,73 (DP 0,02) para o estado deambulatório precoce, de 0,64 (DP 0,02) para deambulatório tardio, de 0,21 (DP 0,02) para não deambulatório precoce e de 0,18 (DP 0,02) para não deambulatório tardio (DP 0,02) (110).. Atribuiu-se o valor de utilidade de deambulatório precoce para o estado 1 do modelo, o valor de deambulatório tardio para os estados 2 e 3, o valor de não deambulatório precoce para os estados sem necessidade de ventilação noturna (estados 4 e 5), e o valor de não deambulatório tardio para os pacientes com necessidade de ventilação noturna (estados 6 e 7). Para o estado de ventilação mecânica diurno e noturno (estado 8), utilizou-se a estimativa de Langfeldt e colaboradores (2017) de 0,051 (DP 0,01) (111), também obtida a partir do HUI.

Vale ressaltar que, ainda que cada estado de saúde reflita uma fase clínica específica, podem existir diferentes perfis de gravidade entre os pacientes de um mesmo estado, resultando em variações de qualidade de vida. Assim, presume-se que, em um mesmo estágio, aqueles que recebem delandistrogeno moxeparvovec apresentem melhor qualidade de vida em comparação aos que não recebem a terapia, conforme observado no estudo EMBARK. Neste estudo, após 52 semanas de acompanhamento (avaliadas pelo EQ-5D-5L), observou-se uma utilidade de 0,904 (IC

95% 0,876 a 0,932) no grupo tratado com delandistrogeno moxeparvoveque, em comparação a 0,883 (IC 95% 0,855 a 0,912) no grupo placebo, com uma diferença média de 0,021 (IC 95% -0,019 a 0,061) a favor da intervenção (Tabela 8) (112). Este impacto observado nas utilidades a depender do tratamento foi aplicado a todos os estados de saúde do modelo.

Tabela 8. Valores de utilidade observados no estudo EMBARK.

Visita	Tratamento	N	Utilidade	Erro padrão
Semana 24	Placebo	50	0,893	0,013
Semana 24	Delandistrogeno moxeparvoveque	53	0,887	0,013
Semana 36	Placebo	48	0,892	0,013
Semana 36	Delandistrogeno moxeparvoveque	51	0,900	0,012
Semana 52	Placebo	48	0,883	0,014
Semana 52	Delandistrogeno moxeparvoveque	52	0,904	0,014

Fonte: Dados fornecidos pela Roche Global, com base em análise do estudo EMBARK (112).

Os valores de utilidade por estado de saúde são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Valores de utilidade para os estados de saúde utilizados no modelo.

Fase	Estado	Delandistrogeno moxeparvoveque ¹	Cuidado padrão	Fonte
Deambulatória precoce	1. Deambulatório precoce	0,751	0,730	Do 2024 (110)
Deambulatória tardia	2. Deambulatório tardio	0,661	0,640	Do 2024 (110)
	3. Apoio postural	0,661	0,640	Do 2024 (110)
Não deambulatória precoce	4. Função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,231	0,210	Do 2024 (110)
	5. Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,231	0,210	Do 2024 (110)
Não deambulatória tardia	6. Função manual ativa e com ventilação noturna	0,201	0,180	Do 2024 (110)
	7. Sem função manual ativa e com ventilação noturna	0,201	0,180	Do 2024 (110)
	8. Ventilação mecânica noturna e diurna	0,072	0,051	Landfeldt 2017 (111)

¹Considerando diferenças entre tratamentos observadas nos valores de utilidade no estudo EMBARK, conforme Tabela 8. Fonte: elaboração própria

7.2.4.3.2. Utilidade dos cuidadores

A desutilidade dos cuidadores foi considerada na análise de cenário, não sendo incluída no caso base. Os valores de desutilidade foram calculados a partir de estudo de Langfeldt e colaboradores (2016) (31), em que a utilidade média (conforme instrumento EQ-5D) foi de 0,85 para cuidadores de pacientes no estado deambulatório precoce, de 0,83 para deambulatório tardio, de 0,77 para não deambulatório precoce e de 0,79 para não deambulatório tardio.

Importante salientar que esse estudo avaliou a utilidade de cuidadores em quatro países (Alemanha, EUA, Itália e Reino Unido), nos quais as normas populacionais são superiores ao Brasil (média de utilidade da população geral com EQ-5D-3L – Alemanha: 0,938; EUA: 0,867; Itália: 0,947; Reino Unido: 0,856; média ponderada conforme proporção de cuidadores no estudo de Langfeldt 2016: 0,8929)(113). Considerando a utilidade média conforme instrumento EQ-5D-3L sendo de 0,824 (114), a fórmula abaixo foi aplicada para padronizar os valores de utilidade para a população brasileira:

$$\text{Valor padronizado} = \text{valor observado no estudo} \times \frac{0,824}{0,8929}$$

Ademais, à exemplo do descrito para a utilidade dos pacientes na seção 7.2.4.3.1, presume-se que, em um mesmo estado de saúde, aqueles que recebem delandistrogênio moxeparvoveque apresentem melhor apresentação clínica do que os que não receberam o tratamento, resultando em maior utilidade para o cuidador. No estudo EMBARK, após 52 semanas de acompanhamento (avaliadas pelo EQ-5D-5L), observou-se uma utilidade de 0,926 (IC 95% 0,901 a 0,952) para os cuidadores de pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque, em comparação a 0,909 (IC95% 0,882 a 0,936) no grupo controle, com uma diferença média de 0,018 (IC95% -0,020 a 0,055) a favor da intervenção (112). Este incremento foi aplicado a todos os estados de saúde do modelo. Ademais, considerou-se um cuidador por paciente para os estados de saúde deambulantes e dois cuidadores para os estados não deambulantes no modelo.

Os valores de desutilidade para os cuidadores estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Valores de desutilidade do cuidador para os estados de saúde utilizados no modelo (considerada apenas para análise de sensibilidade de cenário).

Fase	Estado	Valor observado ¹	Valor padronizado ²	Desutilidade cuidador – cuidado padrão ³	Desutilidade cuidador – delandistrogeno moxeparvoveque ⁴
Deambulatória precoce	1.Deambulatório precoce	0,85	0,784	-0,040	-0,022
Deambulatória tardia	2.Deambulatório tardio	0,83	0,766	-0,058	-0,040
	3. Apoio postural	0,83	0,766	-0,058	-0,040
Não deambulatória precoce	4. Função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,77	0,711	-0,113	-0,095
	5. Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,77	0,711	-0,113	-0,095
Não deambulatória tardia	6. Função manual ativa e com ventilação noturna	0,79	0,729	-0,0950	-0,077
	7. Sem função manual ativa e com ventilação noturna	0,79	0,729	-0,0950	-0,077
	8. Ventilação mecânica noturna e diurna	0,79	0,729	-0,0950	-0,077

1 Conforme Langfeldt 2016 (31); 2 Padronizado utilizando norma populacional brasileira de 0,824 (114);3 Calculado a partir da diferença do valor padronizado com a norma populacional brasileira;4 Acrescido valor de 0,018 para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque, devido a melhores valores de utilidade intra-estágio;Fonte: elaboração própria.

7.2.4.3.3. Desutilidade devido a eventos adversos

Conforme descrito na seção 7.2.4.2.3, assume-se a ocorrência de eventos adversos graves conforme observado no estudo EMBARK. A duração do evento foi baseada no estudo EMBARK, sendo atribuído 60 dias como a duração de evento de hepatotoxicidade, 21 dias como duração de miocardite e 7 dias como duração de rabdomiólise (Figura 30). Na ausência de valores de desutilidade por evento, assumimos de forma conservadora um valor de desutilidade bastante

elevado, sendo atribuído desutilidade de -0,30 por evento durante a duração do mesmo. Os valores de desutilidade e o cálculo de AVAQs perdidos por evento estão apresentados na Tabela 11.

Tabela 11. Desutilidade e AVAQs perdidos com eventos adversos ao tratamento.

Evento	Desutilidade	Duração do evento ^a	AVAQs perdidos
Hepatotoxicidade	-0,3	60 dias	-0,049
Rabdomiólise	-0,3	7 dias	-0,006
Miocardite	-0,3	21 dias	-0,017

a Duração do evento estimada a partir de dados do estudo EMBARK (54). AVAQ: anos de vida ganhos ajustados pela qualidade. Fonte: elaboração própria.

Conforme exposto anteriormente, os eventos adversos foram contabilizados apenas para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque, não sendo aplicados ao grupo de cuidados padrão exclusivo.

7.2.4.4. Parâmetros de uso de recursos e custos

A estimativa de custos foi realizada utilizando metodologia de microcusteio *top-down*, na qual os recursos em saúde necessários para cada estado, transição entre estados, ou eventos em saúde (por exemplo, consultas, exames, tratamentos e internações) são estimados com base na literatura ou através de opinião de especialistas. A partir dessas estimativas de uso de recursos foi realizada busca por parâmetros de custos em saúde nas seguintes fontes:

- Sistema de Informações Ambulatoriais / Autorização de Internação Hospitalar (SIA/AIH) (utilizando microdados do Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde [DATASUS] referente ao período de janeiro a outubro de 2024): custos de internações.
- Banco de preços em saúde (utilizando valor mediano de compras praticado em 2024): custo de medicamentos.
- Tabela Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP): custos de procedimentos, exames e equipamentos, quando disponíveis.
- Painel de preços em saúde: custo de equipamentos não contemplados na tabela SIGTAP.
- Relatórios prévios da Conitec: custo específico relacionado à ventilação mecânica domiciliar.

Os valores cujas fontes eram anteriores a 2024 foram ajustados ao valor presente (30 de novembro de 2024) conforme Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA). Além disso,

de forma conservadora, não foi aplicado o fator de correção de 2,8 para valores oriundos da tabela SIGTAP e AIH, sendo esse ajuste realizado apenas em análise determinística de cenário.

7.2.4.4.1. Custos do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque

Foram considerados os custos específicos referentes à administração e ao acompanhamento do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque, não sendo aplicados ao grupo de cuidado padrão.

Custos de tratamentos não específicos ao uso do delandistrogênio moxeparvoveque foram considerados nos estados de saúde correspondentes do modelo, sendo idênticos entre o grupo intervenção e o grupo de cuidados padrão para um mesmo estado de saúde. Dados detalhados referentes ao custo de tratamento estão apresentados no Apêndice 6, estando sumarizados na Tabela 12.

Tabela 12. Composição de custos específicos referentes ao uso do delandistrogênio moxeparvoveque.

Etapa	Item	Quantidade	Valor unitário	Valor total
Custo do medicamento	Delandistrogênio moxeparvoveque	1	R\$ 11.737.756,36	R\$ 11.737.756,36
	Consulta médica	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
Custos pré-infusionais	Hemograma (com plaquetas)	1	R\$ 4,11	R\$ 4,11
	Bilirrubinas	1	R\$ 2,01	R\$ 2,01
	GGT	1	R\$ 3,51	R\$ 3,51
	Troponinas	1	R\$ 9,00	R\$ 9,00
	anti-AAVrh74	1	NA	NA
	Prednisona 20mg	1	R\$ 0,15	R\$ 0,15
	Subtotal			R\$ 28,78
Custos da infusão	Consulta médica	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00
	Consulta enfermagem	1	R\$ 6,30	R\$ 6,30
	Administração do medicamento	1	R\$ 0,63	R\$ 0,63
	Prednisona 20mg	1	R\$ 0,15	R\$ 0,15
	Subtotal			R\$ 17,08
Acompanhamento pós-infusão (mês 1)	Consulta médica	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00
	Hemograma (com plaquetas)	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44
	Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04

	GGT	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
	Troponinas	4	R\$ 9,00	R\$ 36,00
	Prednisona 20mg	30	R\$ 0,15	R\$ 4,50
	Subtotal			R\$ 119,02
Acompanhamento pós-infusão (mês 2)	Consulta médica	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00
	Hemograma (com plaquetas)	4	R\$ 4,11	R\$ 16,44
	Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04
	GGT	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
	Prednisona 20mg	30	R\$ 0,15	R\$ 9,00
	Subtotal			R\$ 83,02
Acompanhamento pós-infusão (mês 3)	Consulta médica	4	R\$ 10,00	R\$ 40,00
	Bilirrubinas	4	R\$ 2,01	R\$ 8,04
	GGT	4	R\$ 3,51	R\$ 14,04
	Subtotal			R\$ 62,08
Total				R\$ 11.738.066,34

Fonte: elaboração própria.

7.2.4.4.2. Custos com eventos adversos

Os custos referentes aos eventos adversos são atribuídos exclusivamente ao tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque, não sendo contabilizados para cuidado padrão. Assumiu-se a gravidade dos casos em linha com o observado no estudo EMBARK, no qual quatro dos cinco pacientes que apresentaram hepatotoxicidade necessitaram de hospitalização, além dos pacientes com miocardite e rabdomiólise (54). Além das hospitalizações, considera-se, para cada evento, necessidade de consulta na emergência, duas consultas clínicas específicas para acompanhamento e exames complementares.

O manejo destes eventos adversos pode variar consideravelmente na prática clínica, sendo majoritariamente baseado no aumento da dose de corticosteroides e na observação clínica da evolução do quadro do paciente. De forma conservadora, assumiu-se que todos os pacientes que experienciam um desses eventos adversos graves serão tratados com dose adicional de prednisona de 1 mg/kg/dia pelo tempo de duração do evento (60 dias como a duração de evento de hepatotoxicidade, 21 dias como duração de miocardite e 7 dias como duração de rabdomiólise - Figura 30)(76).

Dados detalhados referentes ao custo dos eventos adversos estão apresentados no Apêndice 6, estando sumarizados na Tabela 13.

Tabela 13. Custos com eventos adversos.

Evento adverso	Custo do evento
Hepatotoxicidade	R\$ 1.155,21
Rabdomiólise	R\$ 551,73
Miocardite	R\$ 2.575,33

Fonte: elaboração própria.

7.2.4.4.3. Custos com estados de saúde e transições entre estados

Para cada estado de saúde do modelo, foi realizada estimativa dos recursos necessários durante o acompanhamento dos pacientes. Estas informações foram obtidas a partir de um estudo observacional transversal realizado com dez médicos neurologistas que atendem pacientes com DMD no SUS. Foi utilizado o método Delphi para obtenção de consenso sobre questões relacionadas ao diagnóstico, tratamento e necessidades não atendidas de pacientes com DMD atendidos no SUS. Os resultados deste estudo estão em revisão final pelos autores para subsequente submissão à revista científica.

No estudo, foram avaliados os recursos necessários para o cuidado dos pacientes com DMD considerando quatro estados de saúde – deambulatório precoce, deambulatório tardio, não deambulatório precoce e não deambulatório tardio. Considerando que o presente modelo possui oito estados de saúde, foi realizada extrapolação dos dados considerando a mesma necessidade de recursos para alguns dos estados de saúde. Assim, atribuiu-se os recursos de saúde do estado deambulatório precoce ao estado 1 do modelo, os recursos do estado deambulatório tardio aos estados 2 e 3 do modelo, os custos do estado não deambulatório precoce aos estados 4 e 5 do modelo, e os custos do estado não deambulatório tardio aos estados 6, 7 e 8 do modelo (com a diferença que para o estado 8 foi incluído o custo de ventilação mecânica domiciliar, cujos custos foram obtidos a partir do Relatório nº 346/2018 da Conitec) (115).

Os custos foram atribuídos aos estados de saúde, sendo idênticos aos pacientes em tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque e com cuidado padrão. Dados detalhados referentes ao custo dos estados de saúde estão apresentados no Apêndice 6, estando sumarizados na Tabela 14.

Tabela 14. Custos e principais componentes dos estados de saúde do modelo.

Estado de saúde	Principais componentes	Custo anual
Estado 1 (deambulatório precoce)	Tratamento de base com corticosteroides, consultas com equipe multidisciplinar, exames laboratoriais e de imagem.	R\$ 952,68
Estado 2 e 3 (deambulatório tardio e apoio postural)	Tratamento de base com corticosteroides, aumento na frequência de consultas com equipe multidisciplinar, exames laboratoriais e de imagem. Risco de hospitalização anual de 5%.	R\$ 1.387,38
Estados 4 e 5 (não deambulatório, sem necessidade de ventilação noturna)	Tratamento de base com corticosteroides, aumento na frequência de consultas com equipe multidisciplinar, exames laboratoriais e de imagem. Risco de hospitalização anual de 20%.	R\$ 2.762,52
Estados 6, 7a e 7b (não deambulatório, com necessidade de ventilação noturna)	Tratamento de base com corticosteroides, consultas com equipe multidisciplinar, exames laboratoriais e de imagem. Custos associados à ventilação mecânica não-invasiva. Risco de hospitalização anual de 44%.	R\$ 14.094,48
Estados 8a e 8b (ventilação diurna e noturna)	Tratamento de base com corticosteroides, consultas com equipe multidisciplinar, exames laboratoriais e de imagem. Custos associados à ventilação mecânica invasiva. Risco de hospitalização anual de 44%.	R\$ 37.546,12

Fonte: elaboração própria.

Com base no mesmo documento, foram estimados os custos de transição entre estados. Esses custos acontecem apenas uma vez no modelo, ocorrendo quando o paciente progride, de forma a contabilizar custos específicos de aquisição com mudanças de estados de saúde, como por exemplo o caso de compra de cadeira de rodas na transição para a fase não deambulatoria da doença.

Os custos foram atribuídos a cada transição entre os estados de saúde, sendo idênticos aos pacientes em tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque e com cuidados usuais. Dados detalhados referentes ao custo das transições entre estados estão apresentados no Apêndice 6, estando sumarizados na Tabela 15.

Tabela 15. Custos e principais componentes dos estados de saúde do modelo.

Transição	Componentes	Custo anual
Estado 1 para 2 (deambulatório tardio)	Muletas e andador	R\$ 209,95
Estado 2 para 3 (deambulatório tardio e apoio postural)	Cadeira de rodas para banho	R\$ 485,00
Estado 3 para 4 (perda da deambulação)	Cadeira de rodas manual e almofada de assento	R\$ 907,98
Estado 4 para 5 / Estado 6 para 7b (perda da função manual ativa)	Cadeira de rodas motorizada e almofada de assento	R\$ 5.611,03
Estado 4 para 6 / Estado 5 para 7a (necessidade de ventilação noturna)	Ventilador mecânico não-invasivo	R\$ 2.535,55

Fonte: Elaboração própria.

Por fim, também foram contabilizados os custos de final de vida, atribuindo o custo de uma internação com CID-10 de DMD (CIDs G71 e G71.0), ao valor de R\$ 3.312,00, conforme valor médio conforme SIA/AIH, com base em 515 internações entre janeiro e outubro de 2024.

7.2.5. Análises de cenário e sensibilidade

Vale ressaltar que delandistrogeno moxeparvoveque obteve aprovação regulatória pela ANVISA em 02 de dezembro de 2024 (78), tendo seu preço aprovado pela CMED em 20 de dezembro de 2024. Em linha com o compromisso absoluto por parte da Roche com o acesso dos pacientes brasileiros, a presente submissão para avaliação de incorporação no SUS é realizada menos de 30 dias após a disponibilização do produto. Prezando pela celeridade e compromisso das partes em priorizar as instâncias técnicas, apresenta-se o modelo econômico inicialmente desenvolvido, ciente das possibilidades de evolução em relação às evidências e publicações, conforme novos dados do programa de desenvolvimento clínico de delandistrogeno moxeparvoveque estejam disponíveis.

A fim de minimizar o impacto destas limitações, e em linha com o compromisso de transparência absoluta, elaborou-se em uma análise de cenário principal aplicando outra metodologia adequada para estimativa de efeito do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque considerando a expressão de microdistrofina, assim como em análises de cenário complementares variando parâmetros e premissas assumidas no caso base do modelo econômico.

7.2.5.1. Análise de cenário principal: progressão com base em níveis de distrofina/microdistrofina

Conforme exposto anteriormente, o mecanismo de ação de delandistrogeno moxeparvoveque está baseado na entrega do transgene codificador da proteína microdistrofina, uma versão encurtada e formada por domínios selecionados da distrofina expressa em células musculares normais. A expressão da microdistrofina pode reduzir o dano induzido pela contração muscular à fibra muscular, retardando a degeneração do tecido muscular e, conseqüentemente, a progressão da doença (76,116).

O programa não clínico investigou sistematicamente diferentes construtos (transgene e promotor), resultando na seleção de delandistrogeno moxeparvoveque para estudos clínicos, sendo que essa versão específica da distrofina reduzida foi selecionada com base em sua capacidade de impedir a necrose muscular e aumentar a força muscular (74,75)

Desta forma, é possível estimar o efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvovec a partir da premissa de produção de microdistrofina promovida pelo tratamento, conforme estudo de custo-efetividade publicado por Klimchak e colaboradores (2023) (117).

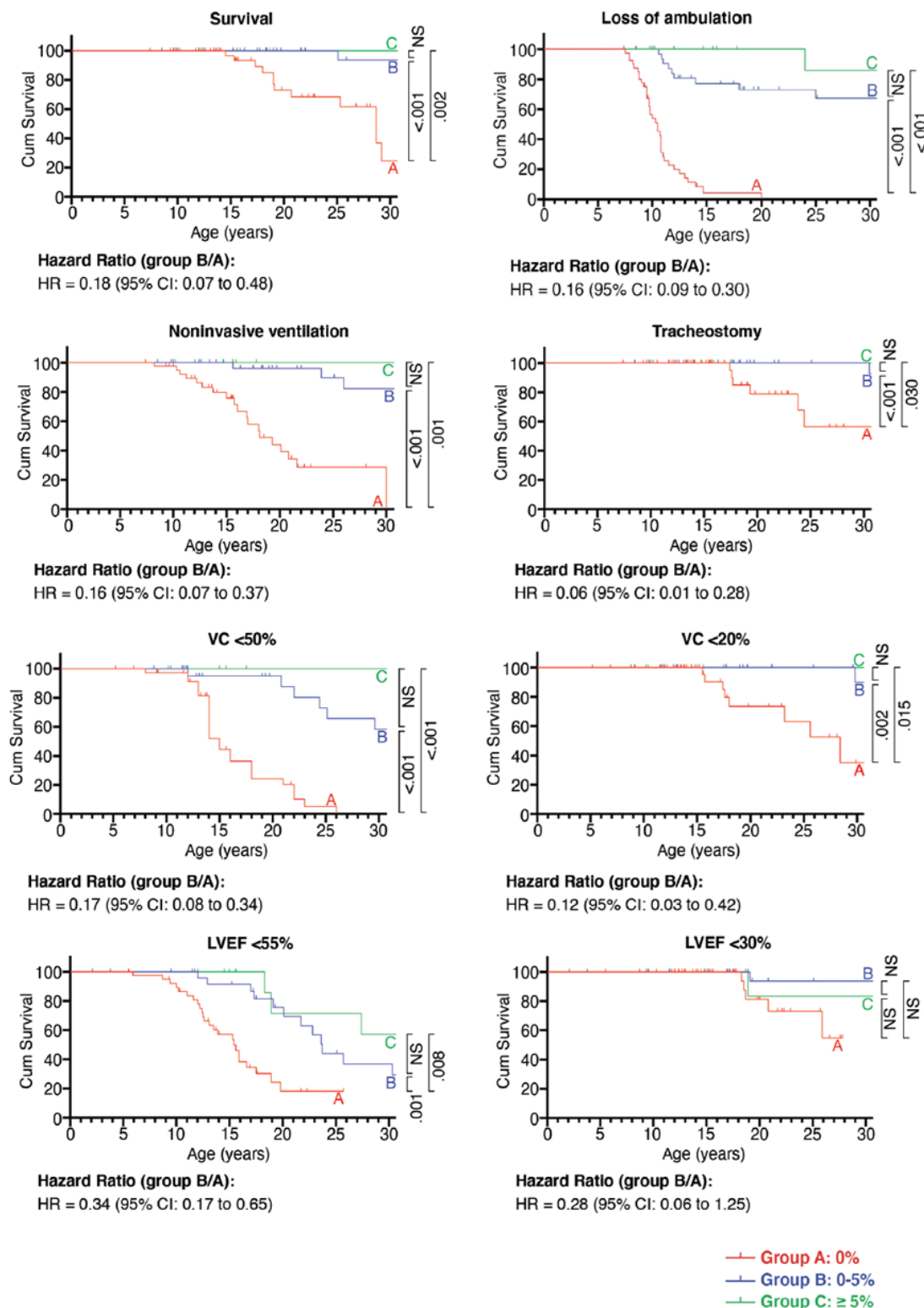
A associação entre níveis de distrofina, mensurados por *western blot*, e o risco de eventos clínicos (por exemplo, perda de deambulação, necessidade de ventilação mecânica e morte) está bem estabelecida na literatura (118). Nesse contexto, Feraudy e colaboradores (2021) (118) avaliaram a associação dos níveis de distrofina – em especial a existência de distrofina residual – em pacientes com distrofinopatias, com diversos desfechos clínicos, como apresentado na Tabela 16 e na Figura 31.

Tabela 16. Associação entre distrofina residual e desfechos clínicos.

Desfecho	Comparação	Medida de associação
Perda de deambulação	Distrofina: > 0% vs. sem distrofina	HR 0,05 (IC 95% 0,02 a 0,12)
Perda de deambulação	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,16 (IC 95% 0,09 a 0,30)
Ventilação não invasiva	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,16 (IC 95% 0,07 a 0,37)
Capacidade vital < 50%	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,17 (IC 95% 0,08 a 0,34)
Capacidade vital < 20%	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,12 (IC 95% 0,03 a 0,42)
Traqueostomia	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,06 (IC 95% 0,01 a 0,28)
Sobrevida	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,18 (IC 95% 0,07 a 0,48)
Fração de ejeção < 55%	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,34 (IC 95% 0,17 a 0,65)
Fração de ejeção < 30%	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,28 (IC 95% 0,06 a 1,25)
Artrodese de coluna	Distrofina: > 0% a 5% vs. sem distrofina	HR 0,08 (IC 95% 0,04 a 0,17)

Fonte: Feraudy e colaboradores., 2021 (118).

Figura 31. Associação entre distrofina residual e desfechos clínicos.



Grupo A: distrofina = 0%; grupo B: distrofina > 0% e < 5%; grupo C: distrofina ≥ 5%. VC: capacidade vital; LVEF: fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Fonte: adaptada de Feraudy e colaboradores., 2021 (118).

Resumidamente, Feraudy e colaboradores (2021) (118) observaram que pacientes com até 5% de distrofina residual, quando comparados àqueles sem distrofina mensurável, apresentaram:

- 84% de redução no risco de perda de deambulação (HR 0,16; IC95% 0,09 a 0,30);

- 84% de redução no risco de evoluir para ventilação não invasiva (HR 0,16; IC95% 0,07 a 0,37);
- 88% de redução no risco de ter capacidade vital <20% (HR 0,12; IC95% 0,03 a 0,42);
- 82% de redução no risco de mortalidade (HR 0,18; IC95% 0,07 a 0,48).

Além disso, conforme o mesmo estudo, o risco de perda de deambulação foi 95% inferior em pacientes com distrofina residual (qualquer nível) em relação a quem não possuía distrofina (HR 0,05; IC95% 0,02 a 0,12) (118).

Por sua vez, delandistrogênio moxeparvovec apresentou aumento relevante na expressão de microdistrofina (avaliada por *western blot*) em todos os estudos avaliados:

- No estudo 101, foi observada expressão média de 74,3% do nível de expressão normal de microdistrofina, sem ajuste para gordura ou fibrose, ou 95,8% quando ajustada (82);
- No Estudo 102, os pacientes que receberam delandistrogênio moxeparvovec apresentaram aumento de 23,82% na expressão de microdistrofina em comparação a aumento marginal de 0,14% no grupo placebo. Na Parte 2 do estudo, os pacientes inicialmente tratados com placebo receberam delandistrogênio moxeparvovec; 12 semanas após o tratamento foi observado aumento de 39,64% na expressão de distrofina (84);
- No estudo ENDEAVOR, foi observado aumento médio de 54,2% na expressão de microdistrofina em relação ao basal (85);
- No estudo EMBARK, a expressão de microdistrofina foi de 34,29% no grupo delandistrogênio moxeparvovec; grupo placebo, os valores ficaram abaixo do limite inferior de detecção (54).

A partir desses resultados e do entendimento de que a microdistrofina mantém grande parte da funcionalidade da distrofina, é possível atribuir esta diferença de risco de progressão observada como um efeito direto da terapia gênica. Desta forma, propõe-se um cenário alternativo no qual o efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvovec é estimado a partir do grau de restauração dos níveis de distrofina, seguindo o mesmo racional aplicado por Klimchak e colaboradores (2023), que avaliaram a custo-efetividade do delandistrogênio moxeparvovec no contexto norte-americano (117).

Nesta abordagem, assume-se, de forma conservadora, que a expressão da distrofina se manteria até 5% com o uso do delandistrogeno moxeparvoveque. Esta é uma estimativa conservadora, uma vez que os níveis observados de expressão variaram – em média – entre 30 e 50% nos ensaios clínicos do medicamento. Com isso, obtém-se um HR de 0,16 para perda de deambulação, ou seja, progressão até o estado 4 (início da fase não deambulatória). Este mesmo HR foi assumido para a perda da função manual ativa (ou seja, progressão do estado 4 para 5 ou 6 para 7b). A partir das análises deste estudo, também foram obtidos os HR para a necessidade de ventilação noturna (HR 0,16) e necessidade de ventilação noturna e diurna (a partir do desfecho de capacidade vital <20%, HR 0,12). Tais estimativas estão sumarizadas na Tabela 17. De forma conservadora, não foi contabilizado qualquer impacto adicional na mortalidade que não estivesse relacionado à redução de progressão entre os estados de saúde, de forma que o HR para óbito foi 1,00.

Tabela 17. Eficácia da intervenção no cenário alternativo.

Desfecho considerado	Progressão	Hazard ratio
Perda de deambulação	Estado 1 para 2 Estado 2 para 3 Estado 3 para 4	HR 0,16
Perda da função manual ativa	Estado 4 para 5 Estado 6 para 7b	HR 0,16 ^a
Necessidade de ventilação noturna	Estado 5 para 7a Estado 4 para 6	HR 0,16
Necessidade de ventilação noturna e diurna	Estado 7a para 8a Estado 7b para 8b	HR 0,12
Mortalidade	Qualquer estado para morte	HR 1,00

^a Assumido a partir do HR para perda de deambulação. HR: hazard ratio. Estimativa de efeito conforme Feraudy e colaboradores., 2021 (118). Fonte: Elaboração própria.

7.2.5.2. Análise de cenários complementares

Adicionalmente, realizaram-se quatro análises de cenários complementares, variando pressupostos gerais do modelo:

- Desconsiderando taxa de desconto para custos e para efetividade;
- Considerando desutilidade do cuidador;
- Desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com terapia gênica;
- Considerando fator de correção SIGTAP de 2,8 vezes.

7.2.5.3. Análise de sensibilidade determinística univariada

De forma a avaliar as principais fontes de incerteza paramétrica do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada. Sempre que disponível, foram assumidos valores de dispersão com base nos intervalos de confiança de 95% para os parâmetros, não sendo utilizados valores arbitrários (exceto para custos assistenciais, incidência e desutilidade de eventos adversos, nos quais foi assumida uma variação de 50% em relação ao valor base). Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada, assim como os valores mínimo e máximo de variação, estão apresentados na Tabela 18.

Tabela 18. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Cenário base	Mínimo	Máximo	Fonte
Taxa de desconto	5%	0%	10%	Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica (101).
Idade	6	4	7	Bula delandistrogênio moxeparvoveque (76)
Horizonte temporal	70	50	80	Definição do modelo
HR com delandistrogênio moxeparvoveque: perda da deambulação	0,62	0,47	0,79	(109)
HR com delandistrogênio moxeparvoveque: perda da função manual ativa	0,62	0,47	0,79	(109)
HR com delandistrogênio moxeparvoveque: necessidade de ventilação noturna	0,62	0,47	0,79	(109)
HR com delandistrogênio moxeparvoveque: necessidade de ventilação noturna e diurna	0,62	0,47	0,79	(109)
Incidência de hepatotoxicidade (delandistrogênio moxeparvoveque)	7,94%	3,97%	11,90%	Assumido (50%)
Incidência de rabdomiólise (delandistrogênio moxeparvoveque)	1,59%	0,79%	2,38%	Assumido (50%)
Incidência de miocardite (delandistrogênio moxeparvoveque)	1,59%	0,79%	2,38%	Assumido (50%)
Utilidade - estado 1	0,73	0,70	0,76	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 2	0,64	0,61	0,67	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 3	0,64	0,61	0,67	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 4	0,21	0,18	0,24	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 5	0,21	0,18	0,24	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 6	0,18	0,15	0,21	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 7	0,18	0,15	0,21	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 8	0,05	0,03	0,07	Langfeldt 2016 (31)

Ganho de utilidade intra-estado (delandistrogeno moxeparvoveque)	0,021	-0,019	0,061	(112)
Desutilidade: hepatotoxicidade	-0,30	-0,15	-0,45	Assumido (50%)
Desutilidade: rabdomiólise	-0,30	-0,15	-0,45	Assumido (50%)
Desutilidade: miocardite	-0,30	-0,15	-0,45	Assumido (50%)
Variação de custos assistenciais	0%	-50%	50%	Assumido (50%)

Fonte: Elaboração própria.

7.2.6. Análise de sensibilidade probabilística

De forma complementar, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, com variação aleatória - seguindo distribuição previamente definida - dos parâmetros clínicos e de custos do modelo. Sempre que disponível, foram assumidos valores de dispersão com base nos intervalos de confiança de 95% para os parâmetros, não sendo utilizados valores arbitrários (exceto para custos assistenciais, incidência e desutilidade de eventos adversos, nos quais foi assumida uma variação de 50% em relação ao valor base). Os parâmetros utilizados na análise de sensibilidade probabilística estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Valor original	Mínimo	Máximo	Distribuição	Média	Variância	Erro padrão	Alfa	Beta	Fonte
Idade	6	4	7	Uniforme	---	---	---	---	---	Bula de landirogênio moxeparvoveque (76)
HR com landirogênio moxeparvoveque: perda da deambulação	0,62	0,47	0,79	Log Normal	-0,47804	---	0,132477	---	---	(109)
HR com landirogênio moxeparvoveque: perda da função manual ativa	0,62	0,47	0,79	Log Normal	-0,47804	---	0,132477	---	---	(109)
HR com landirogênio moxeparvoveque: necessidade de ventilação noturna	0,62	0,47	0,79	Log Normal	-0,47804	---	0,132477	---	---	(109)
HR com landirogênio moxeparvoveque: necessidade de ventilação noturna e diurna	0,62	0,47	0,79	Log Normal	-0,47804	---	0,132477	---	---	(109)
Utilidade - estado 1	0,73	0,7	0,76	Beta	0,73	0,0003	---	478,88	177,12	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 2	0,64	0,61	0,67	Beta	0,64	0,0003	---	490,88	276,12	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 3	0,64	0,61	0,67	Beta	0,64	0,0003	---	490,88	276,12	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 4	0,21	0,18	0,24	Beta	0,21	0,0003	---	115,92	436,08	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 5	0,21	0,18	0,24	Beta	0,21	0,0003	---	115,92	436,08	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 6	0,18	0,15	0,21	Beta	0,18	0,0003	---	88,38	402,62	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 7	0,18	0,15	0,21	Beta	0,18	0,0003	---	88,38	402,62	Do 2024 (110)
Utilidade - estado 8	0,051	0,032	0,07	Beta	0,051	0,00012	---	20,4616	380,7462	Langfeldt 2016 (31)

Ganho de utilidade intra - estado (delandistrogeno moxeparoveque)	0,021	-0,019	0,061	Normal	0,021	---	0,020409	---	---	(112)
Incidência de hepatotoxicidade (delandistrogeno moxeparoveque)	7,94%	3,97%	11,90%	Beta	0,079365	0,000525	---	10,96825	127,2317	Assumido (50%)
Incidência de rabdomiólise (delandistrogeno moxeparoveque)	1,59%	0,79%	2,38%	Beta	0,015873	2,1E-05	---	11,79365	731,2063	Assumido (50%)
Incidência de miocardite (delandistrogeno moxeparoveque)	1,59%	0,79%	2,38%	Beta	0,015873	2,1E-05	---	11,79365	731,2063	Assumido (50%)
Desutilidade: hepatotoxicidade	-0,30	-0,15	-0,45	Normal	-0,3	---	0,076532	---	---	Assumido (50%)
Desutilidade: rabdomiólise	-0,30	-0,15	-0,45	Normal	-0,3	---	0,076532	---	---	Assumido (50%)
Desutilidade: miocardite	-0,30	-0,15	-0,45	Normal	-0,3	---	0,076532	---	---	Assumido (50%)
Variação de custos	0%	-50%	50%	Normal	0	---	0,255107	---	---	Assumido (50%)

Fonte: Elaboração própria.

7.3. Resultados

7.3.1. Caso base

Os custos totais observados foram de R\$ 12.231.536 para delandistrogeno moxeparvoveque e de R\$ 571.316 para cuidados padrão. A sobrevida total com o uso de delandistrogeno moxeparvoveque é de 36,22 anos e com cuidados padrão é de 29,71 anos, com um ganho incremental de 6,52 anos de vida. Ajustando para qualidade de vida, os AVAQs são de 14,04 para delandistrogeno moxeparvoveque e 8,67 para cuidados padrão, representando um ganho incremental de 5,37 AVAQs totais.

Considerando taxa de desconto de 5% para efetividade e para custos, os custos foram de R\$ 11.865.067 com delandistrogeno moxeparvoveque e R\$ 186.936 com cuidados padrão, representando um custo incremental de R\$ 11.678.132. Os anos de vida totais foram de 15,94 para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque e de 14,57 para cuidados padrão, com a terapia promovendo o ganho de 1,37 anos de vida. Assim, a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 8.539.551/AVG. Os AVAQs totais foram de 8,06 para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque e de 5,85 para cuidados padrão, representando um ganho de 2,22 AVAQs com a terapia gênica. Assim, a relação de custo-utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 5.264.618/AVAQ (Tabela 20).

Nestes resultados, é possível observar o impacto da aplicação da taxa de desconto neste modelo, penalizando o tratamento com a terapia gênica, uma vez que os custos de delandistrogeno moxeparvoveque são majoritariamente contabilizados no presente, enquanto o benefício do mesmo é predominantemente futuro.

Tabela 20. Resultado da análise de custo-utilidade para o caso base.

	Cuidados padrão	Delandistrogeno moxeparvoveque	Incremental
Sem considerar taxa de desconto			
Custos (R\$)	R\$ 571.316	R\$ 12.231.536	R\$ 11.660.220
AVAQs	8,67	14,04	5,37
RCUI			R\$ 2.169.797 /AVAQ
Considerando taxa de desconto (5% em custos e benefícios)			
Custos descontados (R\$)	R\$ 186.936	R\$ 11.865.067	R\$ 11.678.132
AVAQs descontados	5,85	8,06	2,22
RCUI			R\$ 5.264.618 /AVAQ

AVAQ: anos de vida ganho ajustados pela qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Elaboração própria.

7.3.2. Análises de sensibilidade

7.3.2.1. Análise de cenário principal: progressão com base em níveis de distrofina/microdistrofina

Considerando o pressuposto de que os resultados de redução do risco de progressão clínica também podem ser extrapolados a partir da expressão de microdistrofina, observa-se uma maior efetividade com o tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque do que o observado no caso base.

Os custos totais observados foram de R\$ 11.928.042 para delandistrogeno moxeparvoveque e de R\$ 571.316 para cuidados padrão. A sobrevida total com o uso de delandistrogeno moxeparvoveque é de 62,78 anos e com cuidados padrão é de 29,71 anos, com um ganho incremental de 33,08 anos de vida. Ajustando para qualidade de vida, os AVAQs são de 37,50 para delandistrogeno moxeparvoveque e 8,67 para cuidados padrão, representando um ganho incremental de 28,83 AVAQs totais.

Considerando taxa de desconto de 5%, os custos foram de R\$ 11.772.007 com delandistrogeno moxeparvoveque e R\$ 186.936 com cuidados padrão, representando um custo incremental de R\$ 11.585.072. Os AVAQs totais foram de 12,97 para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque e de 5,85 para cuidados padrão, representando um ganho de 7,13 AVAQs com a terapia gênica. Assim, a RCUI foi de R\$ 1.625.168/AVAQ (Tabela 21).

Da mesma forma que observado no cenário base, ressalta-se o impacto da aplicação da taxa de desconto neste modelo, penalizando o tratamento com a terapia gênica, uma vez que os custos de delandistrogeno moxeparvoveque são majoritariamente contabilizados no presente, enquanto o benefício do mesmo é predominantemente futuro.

Tabela 21. Resultado da análise de custo-utilidade para a análise de cenário principal.

	Cuidados padrão	Delandistrogeno moxeparvoveque	Incremental
Sem considerar taxa de desconto			
Custos (R\$)	R\$ 571.316	R\$ 11.928.042	R\$ 11.356.725
AVAQs	8,67	37,50	28,83
RCUI			R\$ 393.870 /AVAQ
Considerando taxa de desconto (5% em custos e benefícios)			
Custos descontados (R\$)	R\$ 186.936	R\$ 11.772.007	R\$ 11.585.072
AVAQs descontados	5,85	12,97	7,13
RCUI			R\$ 1.625.168/AVAQ

AVAQ: anos de vida ganho ajustados pela qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Elaboração própria.

7.3.2.2. **Análise de cenários complementares**

Foram avaliados quatro cenários adicionais, conforme exposto na seção 7.2.5.2, cujos resultados estão apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Análises de cenários complementares - em relação ao caso base.

Cenário	AVAQs incrementais	Custos incrementais	RCUI
Cenário base	2,22	R\$ 11.678.132	R\$ 5.264.618 /AVAQ
Sem aplicar taxa de desconto	5,37	R\$ 11.660.220	R\$ 2.169.797 /AVAQ
Considerando desutilidade do cuidador	2,74	R\$ 11.678.132	R\$ 4.264.384 /AVAQ
Desconsiderando ganho de utilidade intra-estágio com terapia gênica	1,88	R\$ 11.678.132	R\$ 6.202.343 /AVAQ
Considerando fator de correção de custos SIGTAP de 2,8	2,22	R\$ 11.674.220	R\$ 5.262.854 /AVAQ

AVAQ: anos de vida ganho ajustados pela qualidade; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. Fonte: Elaboração própria.

Com base nos cenários avaliados, vale ressaltar o resultado obtido sem aplicar a taxa de desconto, no qual o número de AVAQs incrementais passa para 5,37, com os custos incrementais mantendo-se relativamente estáveis. Isso se dá devido ao fato de que os custos do delandistrogênio moxeparvoveque são majoritariamente contabilizados no presente, enquanto o benefício do mesmo é predominantemente futuro. Neste cenário, a RCUI é de R\$ 2.169.797 /AVAQ.

Vale também ressaltar o cenário considerando a desutilidade do cuidador. Embora a aplicação deste parâmetro seja controversa, no contexto da DMD é importante ponderar a importante carga sobre os familiares, com impacto físico, mental e financeiro das famílias. Nesse cenário, observa-se um ganho de 2,74 AVAQs, com uma RCUI de R\$ 4.264.384/AVAQ.

7.3.2.3. **Análise de sensibilidade determinística univariada**

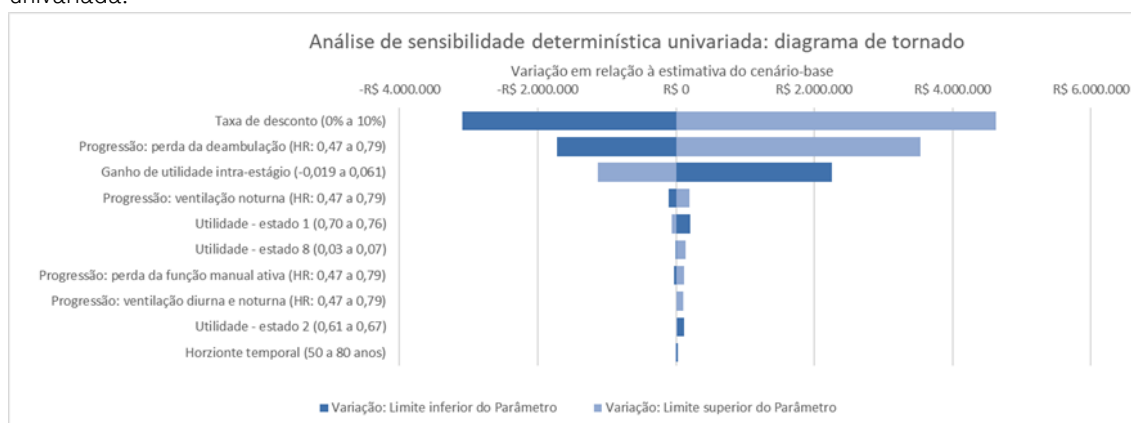
Na análise de sensibilidade determinística univariada, apenas três variáveis apresentaram impacto relevante no modelo: taxa de desconto, redução do risco de perda da deambulação com o uso da terapia gênica, e ganho de utilidade intra-estágio com o uso da terapia gênica. Os resultados para as dez variáveis de maior impacto estão apresentados na Tabela 23 e Figura 32.

Tabela 23. Resultados da análise de sensibilidade determinística univariada.

Parâmetro	Limite inferior	Limite superior
Taxa de desconto (0% a 10%)	R\$ 2.169.797 /AVAQ	R\$ 9.888.450 /AVAQ
Progressão: perda da deambulação (HR: 0,47 a 0,79)	R\$ 3.546.006 /AVAQ	R\$ 8.793.070 /AVAQ
Ganho de utilidade intra-estágio (-0,019 a 0,061)	R\$ 7.393.906 /AVAQ	R\$ 4.087.503 /AVAQ
Progressão: ventilação noturna (HR: 0,47 a 0,79)	R\$ 5.102.063 /AVAQ	R\$ 5.391.394 /AVAQ
Utilidade - estado 1 (0,70 a 0,76)	R\$ 5.401.895 /AVAQ	R\$ 5.134.144 /AVAQ
Utilidade - estado 8 (0,03 a 0,07)	R\$ 5.190.490 /AVAQ	R\$ 5.340.893 /AVAQ
Progressão: perda da função manual ativa (HR: 0,47 a 0,79)	R\$ 5.180.712 /AVAQ	R\$ 5.325.815 /AVAQ
Progressão: ventilação diurna e noturna (HR: 0,47 a 0,79)	R\$ 5.208.292 /AVAQ	R\$ 5.307.219 /AVAQ
Utilidade - estado 2 (0,61 a 0,67)	R\$ 5.311.305 /AVAQ	R\$ 5.218.744 /AVAQ
Horizonte temporal (50 a 80 anos)	R\$ 5.294.494 /AVAQ	R\$ 5.262.981 /AVAQ

Fonte: Elaboração própria.

Figura 32. Diagrama de tornado: variação na RCEI com a análise de sensibilidade determinística univariada.



Fonte: Elaboração própria.

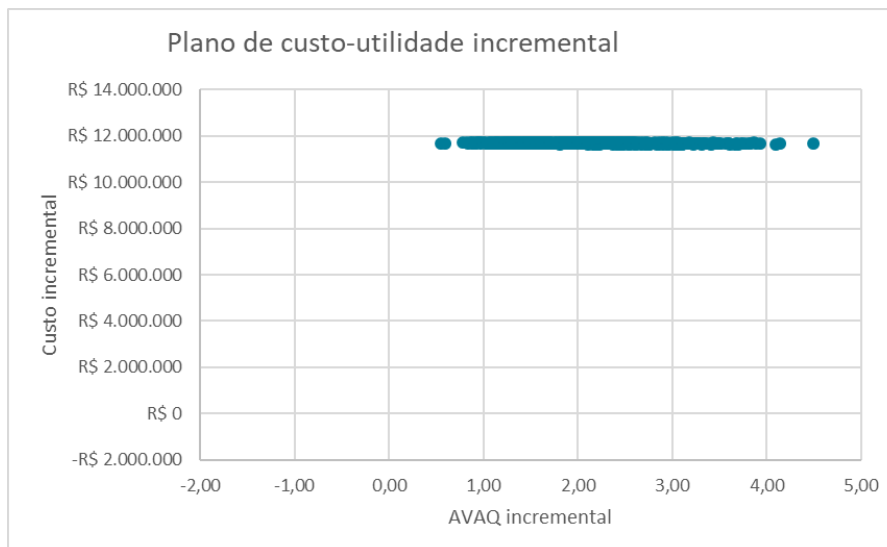
7.3.2.4. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística apresentou dados em linha com os resultados determinísticos. Esta análise resultou em uma RCUI média de R\$ 5.326.357/AVAQ (intervalo de credibilidade [ICr] 95% R\$ 3.355.428/AVAQ a R\$ 10.895.217/AVAQ).

O custo incremental total foi estimado em R\$ 11.678.367 (ICr 95% R\$ 11.637.274 a R\$ 11.710.098) e os AVAQs incrementais totais foram estimados em 2,19 AVAQs (ICr 95% 1,07 a 3,47 AVAQs).

A distribuição dos resultados nos quadrantes do plano de custo-efetividade foi de 100% dos resultados situando-se no Quadrante I (maior custo e maior efetividade; Figura 33).

Figura 33. Plano de custo-utilidade incremental.



Fonte: Elaboração própria.

7.3.3. Discussão sobre o modelo de custo-utilidade

A distrofia muscular de Duchenne é uma condição sistêmica complexa, na qual o acometimento muscular leva a complicações em diferentes órgãos e sistemas, como cardíacos e ortopédicos (por exemplo, escoliose grave com necessidade de artrodese). Embora a inclusão dessas variáveis provavelmente favorecesse a terapia gênica no modelo, resultando em mais custos e perda de qualidade de vida para o braço de cuidado padrão, que evolui mais rapidamente, decidiu-se não as incorporar, buscando maior conservadorismo no modelo.

Optou-se por seguir a estrutura de estados de saúde estabelecida no projeto HERCULES, que contempla a história natural da doença de maneira abrangente e foi concebido a partir de uma iniciativa colaborativa internacional para subsidiar avaliações de tecnologias emergentes para tratamento da DMD, classificando a progressão da doença em oito estados. Uma vez que classicamente a doença é classificada em quatro estados de saúde (deambulatório precoce, deambulatório tardio, não deambulatório precoce e não deambulatório tardio), a maioria dos parâmetros disponíveis na literatura são específicos para esses estados; dessa forma, foram extrapolados alguns dados de custos e de utilidade para os demais estados de saúde do modelo.

Outro ponto relevante diz respeito aos parâmetros de eficácia do tratamento utilizados. Por se tratar de uma doença rara e progressiva, com escassas opções terapêuticas, os estudos de longo prazo que incluam grupo controle são limitados por questões éticas e de equipolência, pois não se justifica manter pacientes sem acesso a uma terapia promissora. Assim, os pacientes randomizados para o grupo controle tiveram a possibilidade de utilizar o delandistrogênio

moxeparvoveque após o período de 48 a 52 semanas. Do ponto de vista metodológico, essa prática pode reduzir a certeza na evidência de efetividade do medicamento sobre desfechos duros; contudo, essa consiste na alternativa correta do ponto de vista de boas práticas e ética em pesquisa.

Em cinco anos de acompanhamento dos quatro pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque no estudo 101, nenhum paciente perdeu a capacidade de deambular ou de se levantar do chão da posição supina. Além disso, observou-se diferença clinicamente e estatisticamente significativa no desfecho de TTR nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque no estudo 101 e em análises combinadas de pacientes dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR em comparação à coorte de controle externo.

Considerando a importante relação entre os desfechos observados nos estudos clínicos, mesmo em curto prazo, e a progressão da doença, uma vez que os testes cronometrados, em especial TTR, são reconhecidos como preditores de perda da deambulação, que por sua vez, correlaciona-se à progressão da perda de habilidades motoras, a complicações ortopédicas (contraturas e escoliose, por exemplo) e à insuficiência respiratória, é plausível basear a estimativa de magnitude de efeito do tratamento neste desfecho.

Ainda, delandistrogênio moxeparvoveque apresentou aumento relevante na expressão de microdistrofina em todos os estudos avaliados, sendo que, com base na fisiopatologia da doença, espera-se que a progressão cesse ou ao menos desacelere com uma maior expressão de distrofina, sendo a expressão residual (> 0%) dessa proteína associada a uma redução de 95% no risco de perda de deambulação.

Desta forma, as evidências disponíveis apontam que delandistrogênio moxeparvoveque promove a expressão de microdistrofina nos pacientes tratados e a melhora ou estabilização da função motora em diferentes testes funcionais, o que justifica a proposta de um modelo de redução da velocidade de progressão da doença.

Neste contexto, e no intuito de reduzir incertezas, o presente documento apresenta duas abordagens para estimativa de efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque; a primeira, com base nos resultados de TTR (cenário base); e a segunda, com base na expressão da distrofina/microdistrofina (cenário alternativo). Nestes cenários, observa-se como resultados das análises econômica ganho de 2,22 AVAQs e RCUI de R\$ 5.264.618/AVAQ no cenário considerando o TTR como preditor de resposta, e ganho de 7,13 AVAQs e RCUI de R\$ 1.625.168/AVAQ no modelo considerando a expressão de microdistrofina como preditor de resposta.

Optou-se pelo modelo baseado nos dados de TTR como caso base dado o seu maior conservadorismo, apesar da análise baseada na expressão de distrofina apresentar base adequada em literatura (117,118). Nesse contexto, destaca-se a magnitude de benefício esperada com o tratamento com delandistrogênio moxeparvovec ao considerar os níveis de expressão e funcionalidade da microdistrofina observados nos estudos clínicos, demonstrados pela melhoria ou preservação da capacidade motora dos pacientes, dada a natureza progressiva da doença em seu curso natural.

Ainda, faz-se necessário apontar que as atuais diretrizes de avaliação econômica em saúde tendem a penalizar terapias avançadas como terapias gênicas e terapias celulares, que emergiram nos últimos anos. A DMD possui alto impacto nos custos para as famílias e para a sociedade, incluindo perda de produtividade e aspectos previdenciários, que não são contabilizados na perspectiva atual SUS, além, do impacto na qualidade de vida dos cuidadores, que raramente é considerado no cenário base das análises de custo-efetividade.

Além disso, a razão de custo-efetividade incremental é negativamente impactada devido à taxa de desconto para efetividade, que penaliza assimetricamente intervenções de dose única e potencial benefício por longo prazo (como terapias gênicas) e preventivas (como vacinas). O custo elevado da intervenção aparece de imediato, enquanto os benefícios, embora potencialmente substanciais a longo prazo, sofrem depreciação quando se aplica a taxa de desconto de 5%. Esse método tende a penalizar intervenções que retardam significativamente a progressão de doenças crônicas, pois os ganhos em anos de vida e qualidade de vida, distribuídos ao longo de décadas, passam por forte desconto.

No contexto desta avaliação, os custos incrementais nos modelos com e sem desconto são semelhantes, contudo o benefício incremental é de 2,22 AVAQ no caso base considerando a taxa de desconto de 5% e de 5,37 AVAQs no mesmo caso sem considerar a taxa de desconto. Esse aspecto fica evidente no resultado final da análise, no qual a RCUI resultante é de R\$ 5.264.618/AVAQ com taxa de desconto de 5% e de R\$ 2.169.797/AVAQ sem aplicar taxa de desconto para custos e para efetividade, conforme análise de cenário complementar apresentada.

Da mesma forma, considerando o impacto da taxa de desconto no modelo proposto na análise de cenário principal, baseado na expressão de microdistrofina, o benefício incremental é de 7,13 AVAQ considerando a taxa de desconto de 5% e de 28,83 AVAQs sem considerar a taxa de desconto, sendo a RCUI resultante é de R\$ 1.625.168 /AVAQ com taxa de desconto de 5% e de R\$ 393.870/AVAQ sem aplicar taxa de desconto para custos e para efetividade.

Para mitigar esse impacto, algumas agências de avaliação de tecnologias em saúde, como o caso da *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, consideram taxas de desconto distintas de acordo com o horizonte temporal: enquanto em avaliações com horizonte temporal inferior a 30 anos é aplicada taxa de desconto de 4%, em avaliações com horizonte temporal superior a 30 anos é aplicada taxa de desconto de 2% para custos e para efetividade (119).

Outro aspecto relevante a ser observado é o impacto que a doença possui sobre os cuidadores dos pacientes. Revisão sistemática da literatura observou que o ato de cuidar de pessoas com DMD pode ser associado a uma pior qualidade de vida, baixa qualidade do sono, disfunção familiar, depressão, dor, estresse, disfunção sexual e/ou baixa autoestima, além de apresentar um impacto significativo na vida profissional e na produtividade (70). Além disso, os custos de tratamento dos pacientes com DMD no Brasil estão atualmente concentrados em despesas familiares, demonstrando o impacto que esta condição de saúde imprime aos pacientes e seus familiares (6). Em análise de cenário considerando a desutilidade do cuidador, observou-se que delandistrogeno moxeparvoveque esteve associado a benefício incremental de 2,74 AVAQs, com RCUI de R\$ 4.264.384/AVAQ.

Adicionalmente, é importante ressaltar que outros componentes de valor da tecnologia, cruciais para doenças raras, progressivas e fatais, não são capturados em análises de custo-efetividade tradicionais. No contexto da distrofia muscular de Duchenne, identificam-se como fatores importantes: os custos econômicos e humanísticos, incluindo despesas indiretas do próprio bolso, perda de produtividade e impactos familiares associados ao cuidado do paciente; a gravidade da doença, reconhecendo seu impacto grave e progressivo, que requer suporte extensivo para atividades diárias e reduz a expectativa de vida; o valor da esperança, que destaca a importância de terapias que oferecem possibilidade de melhora significativa, mesmo diante de incertezas nos resultados; o valor de opção real, refletindo o benefício de tecnologias que prolongam a vida e permitem aos pacientes se beneficiarem de futuros avanços médicos; a equidade, que enfatiza a necessidade de reduzir desigualdades no acesso a cuidados e tratamentos; e o impacto que tecnologias disruptivas apresentam sobre o desenvolvimento científico (120). Sugere-se que estes fatores sejam avaliados de maneira complementar no processo decisório, garantindo uma abordagem holística que considere todos os componentes do valor da tecnologia, conforme preconizado no contexto da Avaliação de Tecnologias em Saúde (121).

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Objetivo

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário da incorporação de delandistrogeno moxeparvoveque no SUS. Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no *Microsoft Office Excel®*, seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (122). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, os principais parâmetros do modelo de AIO foram sumarizados no Quadro 9.

Quadro 9. Características da análise de impacto orçamentário.

Parâmetro	Descrição
População alvo	Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Comparador	Cuidado padrão no SUS
Horizonte temporal	Cinco anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa de custos	Custos diretos médicos de aquisição, monitoramento e acompanhamento da doença (vide ACE)
Moeda	BRL, R\$
Modelo desenvolvido	Dinâmico (considera entrada de pacientes ajustada pela mortalidade e perda de deambulação e custos da doença conforme ACE)

ACE: análise de custo-efetividade. Fonte: elaboração própria.

8.2. População

A população elegível ao tratamento foi estimada usando modelo epidemiológico, uma vez que não há Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID) específica para a DMD, além da ausência de tratamento específico para a doença disponível no SUS, o que impossibilita a estimativa via demanda aferida.

Desta forma, para obter o número de pacientes elegíveis ao tratamento a cada ano, foram considerados dados de prevalência e incidência baseados na literatura. A determinação da elegibilidade ao tratamento considerou a população alvo deste dossiê – pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne com mutação confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção

incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à IgG total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

8.3. Prevalência

Trata-se da quantidade de casos previamente diagnosticados ao período desta AIO, ou seja, os pacientes que atendem aos critérios de elegibilidade em 2025. Desta forma, tem-se que:

- Para o cálculo de pacientes prevalentes, considerou-se a população masculina brasileira projetada para 2025 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e a prevalência de 7,1 casos de DMD a cada 100.000 homens (5,123);
- Destes, assumiu-se que 93% não possuem deleções que incluem os éxons 8 e/ou 9 e que 86,1% não possuem título elevado de anticorpo anti-AAVrh74 (124,125);
- Para determinar quantos pacientes desta população tem de quatro a sete anos, um estudo retrospectivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (6), que avaliou 27 pacientes com DMD foi utilizado como base. A partir da idade média destes pacientes, foi projetada uma curva de distribuição normal para estimar a distribuição destes por idade, concluindo-se que 6,02% dos pacientes se encontrariam na faixa entre quatro e sete anos (Tabela 24). Embora este dado seja referente a um único centro de tratamento, alternativamente, poderia-se considerar a representatividade desta faixa etária entre a população masculina brasileira, que apresenta valor condizente, sendo que, de acordo com as projeções do IBGE para 2025, entre os 104.046.624 homens, 5,51% teriam entre quatro a sete anos de idade (123).
- Por fim, a partir das curvas de Kaplan-Meier de idade perda de deambulação obtidas em Chen e colaboradores (2020) (126), foi possível estimar a probabilidade de perda de deambulação em pacientes até 6 anos (0%), de 6 a <7 anos (0,52%) e de 7 a <8 anos (1,15%).

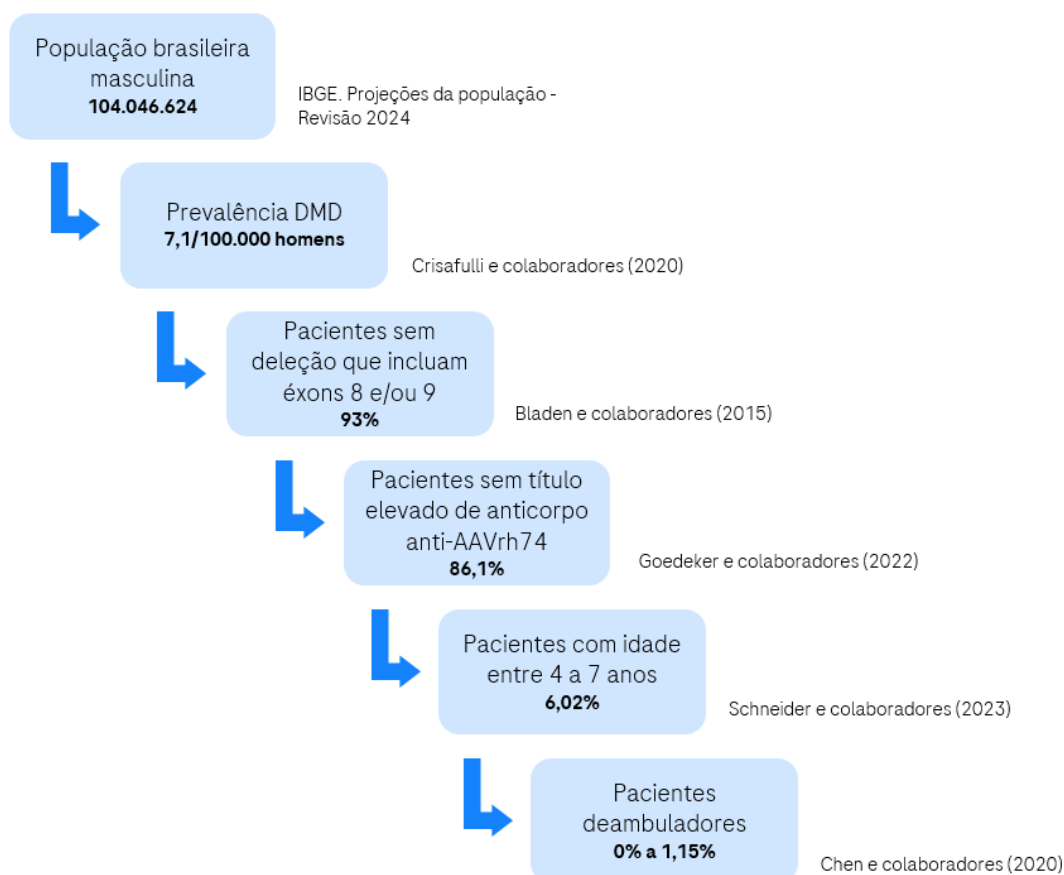
Tabela 24. Prevalência por idade.

Idade	Proporção de pacientes
< 12 meses	0,34%
1 a <2 anos	0,24%
2 a <3 anos	0,38%
3 a <4 anos	0,57%
4 a <5 anos	0,85%
5 a <6 anos	1,22%
6 a <7 anos	1,69%
7 a <8 anos	2,26%
≥ 8 anos	92,46%

Fonte: projetado a partir de Schneider e colaboradores, 2023 (6)

O racional de cálculo para obtenção da população prevalente encontra-se detalhado na Figura 34.

Figura 34. Cálculo da população prevalente com distrofia muscular de Duchenne: pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção incluindo os éxon 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400



Fonte: IBGE. Projeções da população - Revisão 2024; Crisafulli e colaboradores (2020); Bladen e colaboradores (2015); Goedeker e colaboradores (2022); Schneider e colaboradores (2023); Chen e colaboradores (2020) (5,6,8,123-126).

Além disso, a cada ano subsequente do modelo (2026 a 2029), é necessário considerar os pacientes que foram diagnosticados com menos de quatro anos nos anos anteriores e se tornam elegíveis ao fazer quatro anos de idade. Por exemplo, um paciente diagnosticado aos três anos de idade em 2025 se tornará elegível ao tratamento em 2026. Para tanto, utilizou-se os pacientes prevalentes a cada ano entre 4 e < 5 anos de idade (0,85% dos prevalentes a cada ano, conforme Tabela 24).

8.4. Incidência

Trata-se dos novos casos de DMD diagnosticados a cada ano e que se enquadram nos critérios de elegibilidade. Desta forma, tem-se que:

- Para cálculo dos pacientes incidentes considerou-se a prevalência ao nascer, ou seja, incidência, de 19,8 a cada 100.000 nascidos vivos do sexo masculino, obtida por Crisafulli e colaboradores (2020) (5). Além disso, considerou-se a população de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil nos últimos seis anos (2018 a 2023) pelo DATASUS (127). Para os anos subsequentes (2024 a 2029), foi realizada uma projeção a partir dos dados dos últimos seis anos, nos quais observou-se uma taxa de decréscimo de 2,5% ao ano;
- Destes, assumiu-se que 93% não possuem deleções que incluam os éxons 8 e/ou 9 e que 86,1% não possuem título elevado de anticorpo anti-AAVrh74 (124,125);
- Vale ressaltar que a incidência de distrofia muscular de Duchenne estima os pacientes que possuem a doença ao nascer. Desta forma, um paciente incidente em 2025, será elegível a delandistrogeno moxeparvoveque somente em 2029, ao completar quatro anos de idade. Além disso, uma vez que não há triagem neonatal para esta condição incorporada ao SUS, é necessário considerar a idade destes pacientes ao diagnóstico. Desta forma, assumiu-se que os pacientes incidentes em 2025, por exemplo, serão aqueles que:
 - Nasceram em 2021 e foram diagnosticados aos quatro anos de idade, em 2025;
 - Nasceram em 2020 e foram diagnosticados aos cinco anos de idade, em 2025;
 - Nasceram em 2019 e foram diagnosticados aos seis anos de idade, em 2025;
 - Nasceram em 2018 e foram diagnosticados aos sete anos de idade, em 2025.
 - A mesma lógica foi utilizada para os demais anos do modelo.
- Para determinar a idade de diagnóstico no Brasil, um estudo retrospectivo no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (6), que avaliou 27 pacientes com idade média ao diagnóstico de $6,2 \pm 2,7$ anos (Tabela 25) foi utilizado como base. Foi projetada uma curva de distribuição normal para estimar a distribuição dos pacientes por idade ao diagnóstico. Ainda,

considerou-se um aumento de 5% ao ano no percentual de pacientes diagnosticados entre as idades de 4 a 7 anos a partir do ano de 2026, assumindo que pode haver aumento do diagnóstico uma vez que exista um tratamento disponível (Tabela 26);

- A partir das curvas de Kaplan-Meier de idade perda de deambulação obtidas em Chen e colaboradores (2020)(126), foi possível estimar a probabilidade de perda de deambulação em pacientes até 6 anos (0%), de 6 a <7 anos (0,52%) e de 7 a <8 anos (1,15%);
- Além disso, como os pacientes são carregados de anos anteriores, a todos estes anos foi aplicada a mortalidade anual. Considerando que a mortalidade por DMD é irrisória pelo menos até os 10 anos de idade, segundo Broomfield e colaboradores (2021) (25) (probabilidade de sobrevida aos 10 anos de 99,8% [95% IC 99,4%, 99,9%]), considerou-se a mortalidade geral para crianças do sexo masculino conforme IBGE (128).

Tabela 25. Idade ao diagnóstico.

Idade	Proporção de pacientes
< 12 meses	3%
1 a <2 anos	3%
2 a <3 anos	6%
3 a <4 anos	9%
4 a <5 anos	12%
5 a <6 anos	14%
6 a <7 anos	15%
7 a <8 anos	13%
≥ 8 anos	25%

Fonte: projetado a partir de Schneider e colaboradores, 2023 (6)

Tabela 26. Distribuição de idade ao diagnóstico a cada ano.

Idade	2025	2026	2027	2028	2029
4 a <5 anos	12%	13%	13%	14%	15%
5 a <6 anos	14%	15%	16%	16%	17%
6 a <7 anos	15%	15%	16%	17%	18%
7 a <8 anos	13%	14%	14%	15%	16%

Fonte: elaboração própria

8.5. População elegível total

A população elegível total diagnosticada a cada ano, por idade, considerando prevalência e incidência, conforme racional explicado anteriormente, encontra-se na Tabela 27.

Tabela 27. População elegível diagnosticada com distrofia muscular de Duchenne.

	2025	2026	2027	2028	2029
Prevalentes 4 a 7 anos					
4 a <5 anos	50	50	51	51	51
5 a < 6 anos	72				
6 a <7 anos	99				
7 a < 8 anos	132				
Incidentes 4 a 7 anos					
4 a <5 anos	26	26	27	28	28
5 a < 6 anos	31	32	32	33	34
6 a <7 anos	33	33	34	34	36
7 a < 8 anos	30	31	31	32	32
Total	474	172	175	178	181

Fonte: elaboração própria.

Os critérios de elegibilidade mencionados anteriormente foram considerados para determinação dos pacientes no seu respectivo ano de entrada no modelo (ano 1 de tratamento). Uma vez que o paciente foi elegível neste primeiro ano, foi acompanhado ao longo dos anos subsequentes (anos 2 a 5 de tratamento), excluindo-se a mortalidade a cada ano, considerando-se a média da mortalidade da população masculina brasileira entre quatro a sete anos de idade, conforme IBGE (128). A Tabela 28 apresenta o número de pacientes acompanhados ano a ano ao longo dos cinco anos do modelo.

Tabela 28. Estimativas da população-alvo aplicadas ao modelo de impacto orçamentário

	2025	2026	2027	2028	2029
Ano 1 de tratamento	474	172	175	178	181
Ano 2 de tratamento	0	474	172	175	178
Ano 3 de tratamento	0	0	474	172	175
Ano 4 de tratamento	0	0	0	474	172
Ano 5 de tratamento	0	0	0	0	474
Total	474	647	821	999	1180

Fonte: elaboração própria.

8.6. Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

8.7. Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2025 a 2029), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (122).

8.8. Taxa de adoção

A taxa de adoção visa representar a proporção de pacientes que efetivamente teriam acesso à tecnologia a partir da população elegível considerando elementos como a disponibilidade de centros capacitados para aplicação da terapia gênica e indicação médica, por exemplo.

O cenário atual, no qual delandistrogeno moxeparvoveque não está disponível no SUS, foi comparado a um cenário proposto, que reflete a disponibilidade de delandistrogeno moxeparvoveque de forma equânime, conforme taxa de adoção proposta (Tabela 29). Vale ressaltar que considera-se a manutenção de cuidados padrão nos pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque.

Tabela 29. Cenários e taxas de adoção adotadas.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cenário atual					
Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Delandistrogeno moxeparvoveque	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto					
Cuidado padrão	75%	60%	50%	40%	30%
Delandistrogeno moxeparvoveque	25%	40%	50%	60%	70%

Fonte: elaboração própria.

Uma vez que o cenário proposto apresenta uma taxa de adoção crescente ao longo dos anos, no ano subsequente é necessário considerar que os pacientes não tratados no ano anterior que ainda atendam a todos os critérios de elegibilidade (além dos critérios aplicados para determinação da população elegível em 2025 - pacientes pediátricos deambuladores com idade ≥ 4 e < 8 anos, diagnosticados com DMD, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à IgG total anti-AAVrh74 inferior a 1:400 -, considerou-se, particularmente, aqueles que não tenham completado 8 anos de idade e mantenham capacidade de deambular preservada a cada ano) possam ser tratados. Por exemplo, os pacientes elegíveis em 2025 iniciam o modelo com uma taxa de adoção de 25%, entretanto, em 2026, os pacientes não tratados em 2025 (75%), com exceção daqueles que completaram oito anos de idade ou perderam a capacidade de deambular, podem ser tratados em 2026 com uma taxa de adoção de 40%, e assim sucessivamente.

8.9. Estrutura do modelo

O modelo de impacto orçamentário foi construído a partir dos custos oriundos do modelo de custo-utilidade, incluindo custos dos medicamentos e demais custos relacionados aos estados de saúde, porém taxas de desconto não foram aplicadas ao modelo de impacto orçamentário, de acordo com a diretriz metodológica (122). Desta forma, os custos relacionados ao tratamento são atribuídos de maneira diferente para os novos pacientes e para os pacientes em tratamento, variando de acordo com o tempo em tratamento. Para os novos pacientes, são atribuídos os custos relacionados ao primeiro ano de tratamento. Para os pacientes em segundo ano de tratamento, são atribuídos os custos relacionados ao segundo ano de tratamento, e assim sucessivamente.

Os custos referentes à confirmação genética e de quantificação do título AAVrh74 não foram considerados no modelo, uma vez que ambos os testes estão disponíveis no Brasil sem custo ao SUS².

8.10. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do impacto orçamentário acumulado nos cinco anos da análise. Para tal, assumiu-se uma variação de $\pm 20\%$ para todos os parâmetros avaliados que não apresentassem dados de distribuição específicos (Tabela 30).

Tabela 30. Valores aplicados na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Determinístico	Limite inferior	Limite superior	Referência
Prevalência de distrofia muscular de Duchenne	7,1/100.000 homens	5,0/100.000 homens	10,1/100.000 homens	Crisafulli e colaboradores, 2020 (5)
Incidência de distrofia muscular de Duchenne	19,8/100.000 nascidos vivos homens	16,6/100.000 nascidos vivos homens	23,6/100.000 nascidos vivos homens	Crisafulli e colaboradores, 2020 (5)
Pacientes sem deleção incluindo éxons 8 e/ou 9	93%	74%	100%	$\pm 20\%$, limitado a 100%
Proporção de pacientes com título não elevado (anti-AAVrh74)	86,1%	77,8%	92,2%	Goedeker e colaboradores, 2022 (125)
Incremento anual no percentual de pacientes diagnosticados entre as idades de 4 a 7 anos	5%	4%	6%	$\pm 20\%$

Fonte: elaboração própria.

² O teste para quantificação do título de AAVrh74 já é fornecido pela Roche conforme solicitação médica, a fim de se atestar a elegibilidade do paciente ao delandistrogênio moxeparvoveque.

8.11. Resultados

Considerando a população elegível e a taxa de adoção proposta a cada ano, assim como a mortalidade dos pacientes, a Tabela 31 apresenta os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque ao longo dos cinco anos do modelo. Conforme exposto anteriormente, uma vez que o cenário proposto apresenta uma taxa de adoção crescente ao longo dos anos, no ano subsequente é necessário considerar que os pacientes não tratados no ano anterior que ainda atendam a todos os critérios de elegibilidade possam ser tratados com delandistrogênio moxeparvoveque.

Tabela 31. Número de pacientes tratados a cada ano do modelo no cenário proposto.

	2025	2026	2027	2028	2029
Cuidado padrão					
Ano 1 de tratamento	356	103	88	71	54
Ano 2 de tratamento		282	81	64	49
Ano 3 de tratamento			229	57	44
Ano 4 de tratamento				204	37
Ano 5 de tratamento					203
Delandistrogênio moxeparvoveque					
Ano 1 de tratamento	119	143	163	179	189
Ano 2 de tratamento		119	143	163	179
Ano 3 de tratamento			119	143	163
Ano 4 de tratamento				118	143
Ano 5 de tratamento					118
Total	474	647	821	999	1180

Fonte: elaboração própria.

Com base no modelo proposto, a incorporação de delandistrogênio moxeparvoveque resulta em um impacto orçamentário incremental de R\$ 1.392.040.410 no primeiro ano e de R\$ 9.302.550.263 acumulados em cinco anos. (Tabela 32).

Tabela 32. Resultados da análise de impacto orçamentário

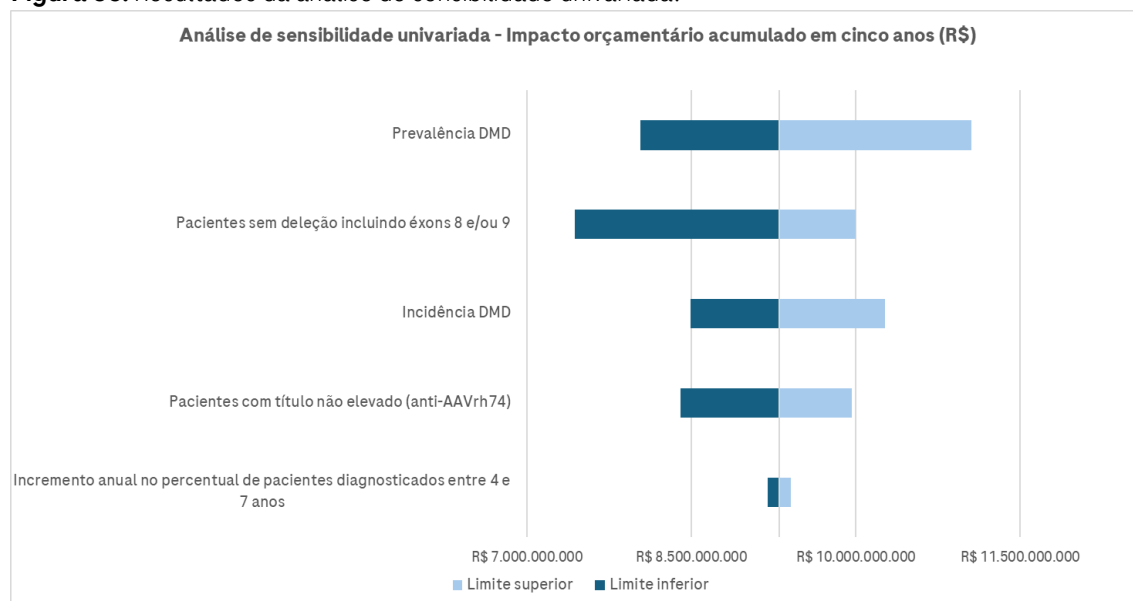
	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Cenário atual (R\$)						
Cuidado padrão	R\$ 496.802	R\$ 769.416	R\$ 1.158.093	R\$ 1.705.608	R\$ 2.449.715	R\$ 6.579.634
Delandistrogeno moxeparvoveque	-	-	-	-	-	-
Total	R\$ 496.802	R\$ 769.416	R\$ 1.158.093	R\$ 1.705.608	R\$ 2.449.715	R\$ 6.579.634
Cenário proposto (R\$)						
Cuidado padrão	R\$ 372.602	R\$ 458.372	R\$ 559.862	R\$ 686.512	R\$ 63.909	R\$ 2.941.256
Delandistrogeno moxeparvoveque	R\$ 1.392.164.610	R\$ 1.676.030.115	R\$ 1.910.929.198	R\$ 2.105.284.574	R\$ 2.221.780.144	R\$ 9.306.188.641
Total	R\$ 1.392.537.212	R\$ 1.676.488.487	R\$ 1.911.489.060	R\$ 2.105.971.085	R\$ 2.222.644.053	R\$ 9.309.129.897
Impacto orçamentário incremental	R\$ 1.392.040.410	R\$ 1.675.719.071	R\$ 1.910.330.966	R\$ 2.104.265.478	R\$ 2.220.194.338	R\$ 9.302.550.263

Fonte: elaboração própria.

8.12. Resultados da análise de sensibilidade

De acordo com a análise de sensibilidade univariada (Figura 35), os parâmetros que geram maior variação no impacto acumulado em cinco anos são a prevalência de DMD e o percentual de pacientes sem deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9. Nestas análises, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos da incorporação de delandistrogeno moxeparvoveque apresentou variação entre R\$ 7.442.040.210 e R\$ 11.051.394.054.

Figura 35. Resultados da análise de sensibilidade univariada.



DMD: Distrofia muscular de Duchenne. Fonte: elaboração própria.

9. MODELO DE ACESSO GERENCIADO

A Roche reforça seu compromisso em viabilizar o acesso ao tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque de forma célere e responsável a todos os pacientes elegíveis, ao passo que entende ser necessário o gerenciamento eficiente dos recursos do sistema de saúde brasileiro, assim como a previsibilidade orçamentária.

Vale destacar que a Roche acredita no valor de modelos de acesso gerenciado, inclusive aqueles baseados em performance para o SUS. Entretanto, também reconhecemos os desafios de estruturação dos mesmos, principalmente no contexto de terapias avançadas e doenças raras neurodegenerativas. Destaca-se os aprendizados recentes do ecossistema em relação à complexidade e investimento de tempo na definição da forma e metodologia para acompanhamento dos dados, bem como a necessidade de largos diálogos entre diversos atores para a implementação desse tipo de acordo.

Neste sentido, adicionalmente à proposta de submissão aqui apresentada, a Roche reforça seu compromisso com quaisquer diálogos que visem a construção conjunta de um modelo de acesso gerenciado no médio prazo.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distrofia muscular de Duchenne é uma doença rara e fatal, causada por mutações no gene *DMD* que resultam na ausência da distrofina, proteína essencial para a integridade muscular. Os primeiros sinais clínicos da doença costumam aparecer entre três e cinco anos de idade, com atraso nos marcos motores de desenvolvimento, evoluindo para perda da marcha por volta dos 8 aos 12 anos de idade e morte precoce entre a segunda e terceira década de vida.

Até o momento, as terapias existentes buscam retardar a progressão da doença e, em geral, melhorar a qualidade de vida desses pacientes, combinadas à reabilitação multidisciplinar. Atualmente, os pacientes com DMD não possuem tratamento específico para a doença disponibilizado no SUS, evidenciando uma necessidade não atendida.

Vale destacar que esta necessidade e o caráter inovador do medicamento, levaram à aprovação regulatória pela via prioritária. Segundo a Anvisa, *“o registro foi concedido em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, devido à gravidade da DMD, uma doença rara e debilitante, e à ausência de alternativas terapêuticas para os pacientes (...) A Anvisa conduziu análise técnica prioritária do Elevidys®, considerando sua classificação como um medicamento de terapia gênica, inovador, para tratamento de doença rara grave, debilitante, progressiva, sem tratamento específico disponível”*.

Nesse contexto, o delandistrogênio moxeparvoveque apresenta-se como a única alternativa terapêutica aprovada que abrange pacientes com uma ampla variedade de mutações e que atualmente não se beneficiam de qualquer outra terapia específica para DMD. Delandistrogênio moxeparvoveque é uma terapia gênica recombinante desenvolvida para atuar na causa da doença ao entregar o transgene codificador da proteína microdistrofina, uma versão encurtada e formada por domínios selecionados da distrofina expressa em células musculares normais. A expressão da microdistrofina pode reduzir o dano induzido pela contração muscular à fibra muscular, retardando a degeneração do tecido muscular e, consequentemente, a progressão da doença. O medicamento é indicado para pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (a partir de 4 anos e antes de completar 8 anos), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, que não apresentam deleção incluindo os éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

As evidências clínicas demonstram que o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque proporciona benefícios clinicamente significativos para pacientes com distrofia muscular de Duchenne ao alterar o curso da doença, conforme avaliado pela expressão de

microdistrofina e por avaliações funcionais que precedem a perda da capacidade deambulatoria, como a evolução da escala NSAA e de testes funcionais cronometrados, incluindo o tempo para se levantar do chão e tempo de caminhada/corrida de 10 metros. De forma geral, a magnitude de efeito observada com o uso de delandistrogênio moxeparvoveque supera os valores considerados como diferença clínica minimamente relevante, indicando que a melhora nos testes se reflete em melhoras perceptíveis na vida do paciente.

Adicionalmente, vale ressaltar que já há evidências totalizando cinco anos de seguimento após o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque, indicando manutenção do benefício obtido com a terapia. Nos quatro participantes incluídos no Estudo 101, foi observada manutenção da melhora inicial ou mesmo melhora adicional nos desfechos funcionais cinco anos após a infusão de delandistrogênio moxeparvoveque na pontuação total da NSAA, TTR e 10MWR, aumentando a divergência em relação à história natural ao longo do tempo.

Em relação ao modelo de custo-utilidade, vale reforçar que há importante relação entre os desfechos observados nos estudos clínicos, mesmo em curto prazo, e a progressão da doença, uma vez que os testes cronometrados são reconhecidos como preditores de perda da deambulação, que por sua vez, correlaciona-se à progressão da perda de habilidades motoras, a complicações ortopédicas (contraturas e escoliose, por exemplo) e à insuficiência respiratória. Ainda, as evidências disponíveis apontam que delandistrogênio moxeparvoveque promove a expressão de distrofina nos pacientes tratados e a melhora ou estabilização da função motora em diferentes testes funcionais cronometrados, o que justifica a proposta de um modelo de redução da velocidade de progressão da doença.

Neste contexto, o presente documento apresenta duas abordagens para estimativa de efeito do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque; a primeira, com base nos resultados de TTR (cenário base); e a segunda, com base na expressão da distrofina/microdistrofina (cenário alternativo). Nestes cenários, observa-se como resultados das análises econômica ganho de 2,22 AVAQs e RCUI de R\$ 5.264.618/AVAQ no cenário considerando o TTR como preditor de resposta, e ganho de 7,13 AVAQs e RCUI de R\$ 1.625.168/AVAQ no modelo considerando a expressão de microdistrofina como preditor de resposta.

Ainda, vale ressaltar o impacto da aplicação da taxa de desconto neste modelo, uma vez que os custos de delandistrogênio moxeparvoveque são majoritariamente contabilizados no presente, enquanto o benefício do mesmo é predominantemente futuro. Sem considerar a taxa de desconto, o resultado da análise econômica apresenta ganho de 5,37 AVAQs e RCUI de R\$

2.169.797 /AVAQ no cenário considerando o TTR como preditor de resposta, e ganho de 28,83 AVAQs e RCU de R\$ 393.870/AVAQ no modelo considerando a expressão de microdistrofina como preditor de resposta.

Como esperado, por ser uma doença rara, de progressão lenta e sem nenhum tratamento atualmente disponível, a não ser os cuidados padrão (melhores cuidados de suporte) os valores da razão de custo-utilidade incremental estão acima dos limiares de disposição a pagar definidos pela Conitec, ainda que não haja definição de limiares para terapias gênicas (129). Adicionalmente, é necessário ponderar que a análise apresentada reflete a avaliação de um tratamento modificador da doença em comparação a cuidados de suporte, ou seja, é necessário considerar a atual necessidade não atendida destes pacientes.

A análise de impacto orçamentário foi elaborada com base em dados epidemiológicos para estimativa do número elegível de pacientes, uma vez que a análise por demanda aferida não é possível, considerando a falta de tratamento específico disponível no SUS. O cenário proposto apresentou impacto orçamentário de R\$ 1.392.040.410 no primeiro ano e de R\$ 9.302.550.263 acumulado em cinco anos, considerando uma taxa de adoção variando entre 25% a 70% nos cinco anos do modelo. Para mitigar as incertezas inerentes ao modelo, foram realizadas análises de sensibilidade que demonstraram que o impacto orçamentário acumulado em cinco anos da incorporação de delandistrogeno moxeparvoveque apresentou variação entre R\$ 7.442.040.210 e R\$ 11.051.394.054.

Por fim, a Roche reforça seu compromisso em viabilizar o acesso ao tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque de forma célere e responsável a todos os pacientes elegíveis, ao passo que entende ser necessário o gerenciamento eficiente dos recursos do sistema de saúde brasileiro, assim como a previsibilidade orçamentária. Desta forma, a Roche se coloca aberta desde já para quaisquer diálogos que visem a construção conjunta para implementação de modelos de acesso gerenciado que possam beneficiar o sistema de saúde brasileiro, assim como todos os pacientes elegíveis ao tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque.

11. REFERÊNCIAS

1. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 Mar;17(3):251–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300243>
2. de Almeida PAD, Machado- Costa MC, Manzoli GN, Ferreira LS, Rodrigues MCS, Bueno LSM, et al. Genetic profile of Brazilian patients with dystrophinopathies. *Clin Genet* [Internet]. 2017 Aug 22;92(2):199–203. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cge.12975>
3. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2021 Feb 18;7(1):13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-021-00248-3>
4. Cappellari O, Mantuano P, De Luca A. “The Social Network” and Muscular Dystrophies: The Lesson Learnt about the Niche Environment as a Target for Therapeutic Strategies. *Cells* [Internet]. 2020 Jul 9;9(7):1659. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/7/1659>
5. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2020 Dec 5;15(1):141. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01430-8>
6. Schneider NB, Roos EC, Staub ALP, Bevilacqua IP, de Almeida AC, de Camargo Martins T, et al. Estimated costs for Duchenne muscular dystrophy care in Brazil. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Jun 22;18(1):159. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02767-6>
7. Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Marques ER. EPIDEMIOLOGIA DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE NO CEARÁ / EPIDEMIOLOGY OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY IN CEARÁ. *Brazilian J Dev* [Internet]. 2020;6(9):69591–603. Available from: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/16802/13726>
8. Bladen CL, Salgado D, Monges S, Foncuberta ME, Kekou K, Kosma K, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: Analysis of More than 7,000 Duchenne Muscular Dystrophy Mutations. *Hum Mutat* [Internet]. 2015 Apr;36(4):395–402. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/humu.22758>
9. Braga VLL, Lima DP, Mariano TC, Lima PLG de SB, Maia AB de A, da Silva Meireles WW, et al. Higher Prevalence of Nonsense Pathogenic DMD Variants in a Single-Center Cohort from Brazil: A Genetic Profile Study That May Guide the Choice of Disease-Modifying Treatments. *Brain Sci*

- [Internet]. 2023 Oct 28;13(11):1521. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3425/13/11/1521>
10. Keuffer MGC, De Oliveira EA, Gonçalves ARC, Peixoto AS, Santos É de O, Quaresma RCB. Distrofia muscular de Duchenne em hospital pediátrico de uma cidade no estado do Pará. Rev Eletrônica Acervo Saúde [Internet]. 2021 Jun 14;13(6):e6769. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/6769>
 11. Shih JA, Folch A, Wong BL. Duchenne Muscular Dystrophy: the Heart of the Matter. Curr Heart Fail Rep [Internet]. 2020 Jun 8;17(3):57–66. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11897-020-00456-0>
 12. ADB ADB. Distrofia Muscular de Duchenne [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://www.distrofiabrasil.org.br/duchenne>
 13. Fonseca JG, da Franca Machado MJ, de Moraes CL, Ferraz S. Distrofia muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. Rev Ciências Médicas. 2007;16(2).
 14. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health [Internet]. 2015 Aug 9;51(8):759–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpc.12868>
 15. Ricotti V, Selby V, Ridout D, Domingos J, Decostre V, Mayhew A, et al. Respiratory and upper limb function as outcome measures in ambulant and non-ambulant subjects with Duchenne muscular dystrophy: A prospective multicentre study. Neuromuscul Disord [Internet]. 2019 Apr;29(4):261–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896618313798>
 16. SBP SBDP. Distrofia Muscular de Duchenne [Internet]. 2023. p. v. 97, 1–10. Available from: <https://www.sbp.com.br/departamentos/sono/documentos-cientificos/>
 17. Apkon SD, Alman B, Birnkrant DJ, Fitch R, Lark R, Mackenzie W, et al. Orthopedic and Surgical Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy. Pediatrics [Internet]. 2018 Oct 1;142(Supplement_2):S82–9. Available from: https://publications.aap.org/pediatrics/article/142/Supplement_2/S82/11569/Orthopedic-and-Surgical-Management-of-the-Patient
 18. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. Lancet Neurol [Internet]. 2018 Apr;17(4):347–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300255>
 19. Araujo APQC, Nardes F, Fortes CPDD, Pereira JA, Rebel MF, Dias CM, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2018 Jul;76(7):481–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-

282X2018000700481&lng=en&tlng=en

20. Cheeran D, Khan S, Khera R, Bhatt A, Garg S, Grodin JL, et al. Predictors of Death in Adults With Duchenne Muscular Dystrophy–Associated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017 Oct 11;6(10). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.006340>
21. Fox H, Millington L, Mahabeer I, van Ruiten H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ* [Internet]. 2020 Jan 23;l7012. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l7012>
22. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, Westwood M, de Kock S, Butt T, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2017 Dec 26;12(1):79. Available from: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0631-3>
23. Wittlieb-Weber CA, Knecht KR, Villa CR, Cunningham C, Conway J, Bock MJ, et al. Risk Factors for Cardiac and Non-cardiac Causes of Death in Males with Duchenne Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020 Apr 3;41(4):764–71. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00246-020-02309-y>
24. Kieny P, Chollet S, Delalande P, Le Fort M, Magot A, Pereon Y, et al. Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011. *Ann Phys Rehabil Med* [Internet]. 2013 Sep;56(6):443–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877065713000869>
25. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2021 Dec 7;97(23). Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000012910>
26. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Reina-Gutiérrez S, Saz-Lara A, López-Gil JF, Martínez-Vizcaíno V. Prevalence of Neuropsychiatric Disorders in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 2022 Dec;103(12):2444–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003999322004725>
27. Trimmer RE, Mandy WPL, Muntoni F, Maresh KE. Understanding anxiety experienced by young males with Duchenne muscular dystrophy: a qualitative focus group study. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2024 Jan;34:95–104. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896623008313>
28. McDonald CM, Mayer OH, Hor KN, Miller D, Goemans N, Henricson EK, et al. Functional and Clinical Outcomes Associated with Steroid Treatment among Non-ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2022 Nov 28;10(1):67–79. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JND-221575>

29. Steele M, Taylor E, Young C, McGrath P, Lyttle BD, Davidson B. 'Mental health of children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy.' *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2008 Aug;50(8):638–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-8749.2008.03024.x>
30. Read J, Kinali M, Muntoni F, Garralda ME. Psychosocial adjustment in siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2010 Jul;14(4):340–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379809001810>
31. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Straub V, Lochmüller H, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol* [Internet]. 2016 May 10;263(5):906–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00415-016-8080-9>
32. Araujo AP de QC, Saute JAM, Fortes CPDD, França Jr MC, Pereira JA, Albuquerque MAV de, et al. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2023 Jan 14;81(01):081–94. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-1761466>
33. Araujo APQC, Carvalho AAS de, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França Junior MC, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 Aug;75(8):104–13. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2017000800104&lng=en&tng=en
34. Landfeldt E, Alemán A, Abner S, Zhang R, Werner C, Tomazos I, et al. Predictors of Loss of Ambulation in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2024 Apr 30;11(3):579–612. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JND-230220>
35. Chen YW, Nagaraju K, Bakay M, McIntyre O, Rawat R, Shi R, et al. Early onset of inflammation and later involvement of TGFβ in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2005 Sep 27;65(6):826–34. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/01.wnl.0000173836.09176.c4>
36. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed Developmental Language Milestones in Children with Duchenne's Muscular Dystrophy. *J Pediatr* [Internet]. 2007 May;150(5):474–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347607000133>
37. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* [Internet]. 2002 Feb;359(9307):687–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602078157>
38. Klingler W, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Schleip R. The role of fibrosis in Duchenne muscular

- dystrophy. *Acta Myol myopathies cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol* [Internet]. 2012 Dec;31(3):184–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620650>
39. Lurio JG, Peay HL, Mathews KD. Recognition and management of motor delay and muscle weakness in children. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015 Jan 1;91(1):38–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591199>
40. Niks EH, Aartsma-Rus A. Exon skipping: a first in class strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2017 Feb 23;17(2):225–36. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2017.1271872>
41. Peverelli L, Testolin S, Villa L, D'Amico A, Petrini S, Favero C, et al. Histologic muscular history in steroid-treated and untreated patients with Duchenne dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2015 Nov 24;85(21):1886–93. Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000002147>
42. Willcocks RJ, Rooney WD, Triplett WT, Forbes SC, Lott DJ, Senesac CR, et al. Multicenter prospective longitudinal study of magnetic resonance biomarkers in a large duchenne muscular dystrophy cohort. *Ann Neurol* [Internet]. 2016 Apr 19;79(4):535–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.24599>
43. Brown V, Merikle E, Johnston K, Gooch K, Audhya I, Lowes L. A qualitative study to understand the Duchenne muscular dystrophy experience from the parent/patient perspective. *J Patient-Reported Outcomes* [Internet]. 2023 Dec 12;7(1):129. Available from: <https://jpro.springeropen.com/articles/10.1186/s41687-023-00669-6>
44. Iff J, Zhong Y, Gupta D, Paul X, Tuttle E, Henricson E, et al. Disease Progression Stages and Burden in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Using Administrative Claims Supplemented by Electronic Medical Records. *Adv Ther* [Internet]. 2022 Jun 23;39(6):2906–19. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-022-02117-1>
45. Mercuri E, Mayhew A, Muntoni F, Messina S, Straub V, Van Ommen GJ, et al. Towards harmonisation of outcome measures for DMD and SMA within TREAT-NMD; Report of three expert workshops: TREAT-NMD/ENMC Workshop on outcome measures, 12th–13th May 2007, Naarden, The Netherlands; TREAT-NMD Workshop on outcome measures in experimental. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2008 Nov;18(11):894–903. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896608005713>
46. Stimpson G, James MK, Guglieri M, Wolfe A, Manzur A, Sarkozy A, et al. Understanding North Star Ambulatory Assessment total scores and their implications for standards of care using observational data. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2024 Nov;53:123–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379824001478>

47. Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2010 Nov;20(11):712–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896610002683>
48. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)* [Internet]. 2011 Sep;1(9):1217–35. Available from: <http://www.future-science.com/doi/10.4155/cli.11.113>
49. Scott E, Eagle M, Mayhew A, Freeman J, Main M, Sheehan J, et al. Development of a Functional Assessment Scale for Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Physiother Res Int* [Internet]. 2012 Jun 23;17(2):101–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pri.520>
50. Programme N. Muscular Dystrophy UK [Internet]. 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.muscardystrophyuk.org/>
51. Mazzone ES, Messina S, Vasco G, Main M, Eagle M, D'Amico A, et al. Reliability of the North Star Ambulatory Assessment in a multicentric setting. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009 Jul;19(7):458–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896609005227>
52. Mercuri E, Coratti G, Messina S, Ricotti V, Baranello G, D'Amico A, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. Martelli F, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Aug 5;11(8):e0160195. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0160195>
53. Stimpson G, Ridout D, Wolfe A, Milev E, O'Reilly E, Manzur A, et al. Quantifying Variability in Motor Function in Duchenne Muscular Dystrophy: UK Centiles for the NorthStar Ambulatory Assessment, 10 m Walk Run Velocity and Rise from Floor Velocity in GC Treated Boys. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2024 Jan 2;11(1):153–66. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JND-230159>
54. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med* [Internet]. 2024 Oct 9; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-024-03304-z>
55. Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, et al. The Minimal Clinical Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2021 Nov 2;8(6):939–48. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/JND-210646>
56. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, et al. Long- term safety

- and functional outcomes of delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: A phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle Nerve* [Internet]. 2024 Jan 14;69(1):93–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27955>
57. Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, Harrington AT, Senesac CR, Zilke KL, et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle Nerve* [Internet]. 2018 Nov 24;58(5):631–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.26161>
 58. Lott DJ, Taivassalo T, Senesac CR, Willcocks RJ, Harrington AM, Zilke K, et al. Walking activity in a large cohort of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* [Internet]. 2021 Feb 27;63(2):192–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.27119>
 59. Alfano LN, Miller NF, Berry KM, Yin H, Rolf KE, Flanigan KM, et al. The 100-meter timed test: Normative data in healthy males and comparative pilot outcome data for use in Duchenne muscular dystrophy clinical trials. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2017 May;27(5):452–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896616309798>
 60. Schorling DC, Rawer R, Kuhlmann I, Müller C, Pechmann A, Kirschner J. Mechanographic analysis of the timed 4 stair climb test - methodology and reference data of healthy children and adolescents. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2023 Mar 1;23(1):4–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36856096>
 61. Goemans N, Wong B, Van den Hauwe M, Signorovitch J, Sajeev G, Cox D, et al. Prognostic factors for changes in the timed 4-stair climb in patients with Duchenne muscular dystrophy, and implications for measuring drug efficacy: A multi-institutional collaboration. Li Y, editor. *PLoS One* [Internet]. 2020 Jun 18;15(6):e0232870. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0232870>
 62. CONITEC CNDIDTNS. Monitoramento do Horizonte Tecnológico: DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf.
 63. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 Aug 15;170(4):456–65. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.200307-885ST>
 64. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 May;17(5):445–55. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442218300267>
65. Simpson A, McCloskey C, Bonemei R, Nair S, Garcia MJ. RWD128 The Burden of Illness in Duchenne Muscular Dystrophy: Evidence Gaps and Research Needs. *Value Heal* [Internet]. 2023 Dec;26(12):S528. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301523059752>
 66. PTC F do BL. Bula - Translarna™ (ataluren) [Internet]. 2022. Available from: https://uploads.consultaremedios.com.br/drug_leaflet/pro/Bula-Translarna-Profissional-Consulta-Remedios.pdf
 67. Bez Batti Angulski A, Hosny N, Cohen H, Martin AA, Hahn D, Bauer J, et al. Duchenne muscular dystrophy: disease mechanism and therapeutic strategies. *Front Physiol* [Internet]. 2023 Jun 26;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2023.1183101/full>
 68. Bell JM, Shields MD, Watters J, Hamilton A, Beringer T, Elliott M, et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Jan 24;2017(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010899.pub2>
 69. Schwartz CE, Jackson S, Valentine J, Miller N, Lowes L, Edwards D, et al. Toward patient-centered treatment goals for duchenne muscular dystrophy: insights from the “Your Voice” study. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2023 Apr 20;18(1):90. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-023-02674-w>
 70. Landfeldt E, Edström J, Buccella F, Kirschner J, Lochmüller H. Duchenne muscular dystrophy and caregiver burden: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2018 Oct 14;60(10):987–96. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.13934>
 71. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care—A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value Heal* [Internet]. 2018 Feb;21(2):131–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301517338925>
 72. Magliano L, D’Angelo MG, Vita G, Pane M, D’Amico A, Balottin U, et al. Psychological and practical difficulties among parents and healthy siblings of children with Duchenne vs. Becker muscular dystrophy: an Italian comparative study. *Acta Myol myopathies cardiomyopathies Off J Mediterr Soc Myol* [Internet]. 2014 Dec;33(3):136–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25873782>
 73. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs* [Internet]. 2017 Aug 1;31(4):317–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40259-017-0234-5>

74. Nelson DM, Lindsay A, Judge LM, Duan D, Chamberlain JS, Lowe DA, et al. Variable rescue of microtubule and physiological phenotypes in mdx muscle expressing different miniaturized dystrophins. Hum Mol Genet [Internet]. 2018 Jun 15;27(12):2090–100. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article/27/12/2090/4956189>
75. Cooper-Olson G, Rodino-Klapac LR, Potter RA. Evaluation of the Lipid-binding Properties of Recombinant Dystrophin Spectrin-like Repeat Domains R1-3. J Neuromuscul Dis [Internet]. 2021 Jul 30;8(4):489–94. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JND-200622>
76. Roche PRF e Q. Bula de Elevidys® (delandistrogeno moxeparvoveque) [Internet]. 2025. Available from: <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/elevidys/elevidys-bula-para-profissionais.pdf>
77. Sarepta Therapeutics. Gene Therapy Engine: Building a gene therapy engine for a range of rare diseases [Internet]. 2024. Available from: <https://www.sarepta.com/science/gene-therapy-engine>
78. Brasil. Diário Oficial da União - Resolução RE Nº 4.486 de 29 de Novembro de 2024 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2024/11/29>
79. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies. JBI Database Syst Rev Implement Reports [Internet]. 2019 Sep 23; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.11124/JBISRIR-D-19-00099>
80. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2019 Aug 28;l4898. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>
81. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar;372:n160.
82. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF, et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy. JAMA Neurol [Internet]. 2020 Sep 1;77(9):1122. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2767086>
83. Willcocks RJ, Forbes SC, Walter GA, Sweeney L, Rodino-Klapac LR, Mendell JR, et al. Assessment of rAAVrh.74.MHCK7.micro-dystrophin Gene Therapy Using Magnetic Resonance Imaging in Children With Duchenne Muscular Dystrophy. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 Jan 4;4(1):e2031851. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2774526>
84. Mendell JR, Shieh PB, McDonald CM, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, et al. Expression of SRP-

- 9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2023 Jul 11;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1167762/full>
85. Zaidman CM, Proud CM, McDonald CM, Lehman KJ, Goedeker NL, Mason S, et al. Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ≥ 4 to < 8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1- Year Interim Results from Study SRP - 9001- 103 (ENDEAVOR). *Ann Neurol* [Internet]. 2023 Nov 7;94(5):955–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26755>
 86. Zaidman C, Shieh P, Proud C, McDonald C, Day J, Mason S, et al. Integrated analyses of data from clinical trials of delandistrogene moxeparvovec in Duchenne muscular dystrophy (DMD). In: Poster Presented at MDA [Internet]. 2022. Available from: <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/5c451eff-fd69-4e5f-94f5-832e399a16b9>
 87. Mendell J, Sahenk Z, Lowes L, Reash N, Iammarino M, Alfano L, et al. 425P Five-year outcomes with delandistrogene moxeparvovec in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD): a phase 1/2a study. *Neuromuscul Disord*. 2024;43:104296–441.
 88. Willcocks R, Lott D, Forbes S, Vandenborne K, Walter G. 399P MRI assessment of microdystrophin gene therapy in DMD: a five year longitudinal study. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2024 Oct;43:104441.127. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896624003006>
 89. McDonald CM, Elkins JS, Dharmarajan S, Gooch K, Ciobanu T, Lansdall CJ, et al. Caregiver Global Impression Observations from EMBARK: A Phase 3 Study Evaluating Delandistrogene Moxeparvovec in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurol Ther* [Internet]. 2024 Nov 26; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40120-024-00685-8>
 90. Vandenborne K, Walter G, Straub V, Willcocks R, Forbes S, Ennamuri S, et al. 190 Muscle MRI outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy treated with delandistrogene moxeparvovec: findings from EMBARK Part 1. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2024 Oct;43:104441.735. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896624009088>
 91. Walter G, Vandenborne K, Bourke J, Soslow J, Mason S, Palatinsky E, et al. 428P Cardiac MRI outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy treated with delandistrogene moxeparvovec: findings from EMBARK Part 1. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2024 Oct;43:104441.299. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896624004723>

92. Proud C, Zaidman C, Shieh P, McDonald C, Day J, Mason S, et al. Integrated Analyses of Data from Clinical Trials of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (S48.006). *Neurology* [Internet]. 2023 Apr 25;100(17_supplement_2). Available from: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000203470>
93. Zambon AA, Ayyar Gupta V, Ridout D, Manzur AY, Baranello G, Trucco F, et al. Peak functional ability and age at loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. 2022 Aug 14;64(8):979–88. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.15176>
94. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2018 Feb;391(10119):451–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673617321608>
95. Khan S, Haegel H, Hollenstein A, Wandel C, Asher D, Griffin DA, et al. T-cell response to microdystrophin in a patient treated with delandistrogene moxeparvovec gene therapy: A case of immune-mediated myositis (P. 54). *World Muscle Soc.* 2023;
96. Chandler RJ, Venditti CP. Gene therapy for metabolic diseases. *Transl Sci Rare Dis* [Internet]. 2016 Aug 26;1(1):73–89. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.3233/TRD-160007>
97. Asher DR, Thapa K, Dharia SD, Khan N, Potter RA, Rodino-Klapac LR, et al. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2020 Mar 3;20(3):263–74. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14712598.2020.1725469>
98. Zheng C, Baum BJ. Evaluation of Promoters for Use in Tissue-Specific Gene Delivery. In: *Gene Therapy Protocols* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 205–19. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-248-3_13
99. Muntoni F, Domingos J, Manzur AY, Mayhew A, Guglieri M, Sajeev G, et al. Categorising trajectories and individual item changes of the North Star Ambulatory Assessment in patients with Duchenne muscular dystrophy. Ribeiro D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2019 Sep 3;14(9):e0221097. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0221097>
100. Seelmann I, Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, et al. Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec versus Placebo in Duchenne Muscular Dystrophy (EMBARC): Pivotal Phase 3 Primary Results. *Neuropediatrics*. 2024;55(S 01):A-135.
101. Brasil M da S. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica [Internet]. Brasília; 2014. p. 2 ed. Available from:

- https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
102. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther M, Godfrey J, Guglieri M, et al. Developing a Natural History Model for Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. 2023. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-2405860/v1>
 103. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research. N Engl J Med [Internet]. 1987 Jul 16;317(3):141–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198707163170304>
 104. Brasil M da S. Caderneta do Raro [Internet]. Brasília; 2022. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educamunicacao-em-doencas-raras/caderneta-do-raro/arquivos/caderneta-doencas-raras_24-02-2022-2.pdf
 105. IBGE IB de G e E. Em 2023, expectativa de vida chega aos 76,4 anos e supera patamar pré-pandemia [Internet]. 2024. Available from: [https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41984-em-2023-expectativa-de-vida-chega-aos-76-4-anos-e-supera-patamar-pre-pandemia#:~:text=Uma pessoa nascida no Brasil,anos para 73%2C1 anos](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/41984-em-2023-expectativa-de-vida-chega-aos-76-4-anos-e-supera-patamar-pre-pandemia#:~:text=Uma%20pessoa%20nascida%20no%20Brasil,anos%20para%2073%2C1%20anos)
 106. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther MJ, Godfrey J, Guglieri M, et al. Developing a Natural History Model for Duchenne Muscular Dystrophy. Pharmacoeconomics - Open [Internet]. 2024 Jan 29;8(1):79–89. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s41669-023-00450-x>
 107. Brasil M da S. Diretrizes metodológicas: qualidade de vida em análises econômicas [Internet]. 2023. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
 108. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Bérard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: Implication for clinical trials. Eur J Paediatr Neurol [Internet]. 2012 Mar;16(2):149–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1090379811001334>
 109. Roche Data on file. Prediction model. Jan 2025.
 110. Do LA, Sedita LE, Klimchak AC, Salazar R, Kim DD. Cataloging health state utility estimates for Duchenne muscular dystrophy and related conditions. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2024 Sep 2;22(1):72. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-024-02287-2>
 111. Landfeldt E, Alfredsson L, Straub V, Lochmüller H, Bushby K, Lindgren P. Economic Evaluation in Duchenne Muscular Dystrophy: Model Frameworks for Cost-Effectiveness Analysis.

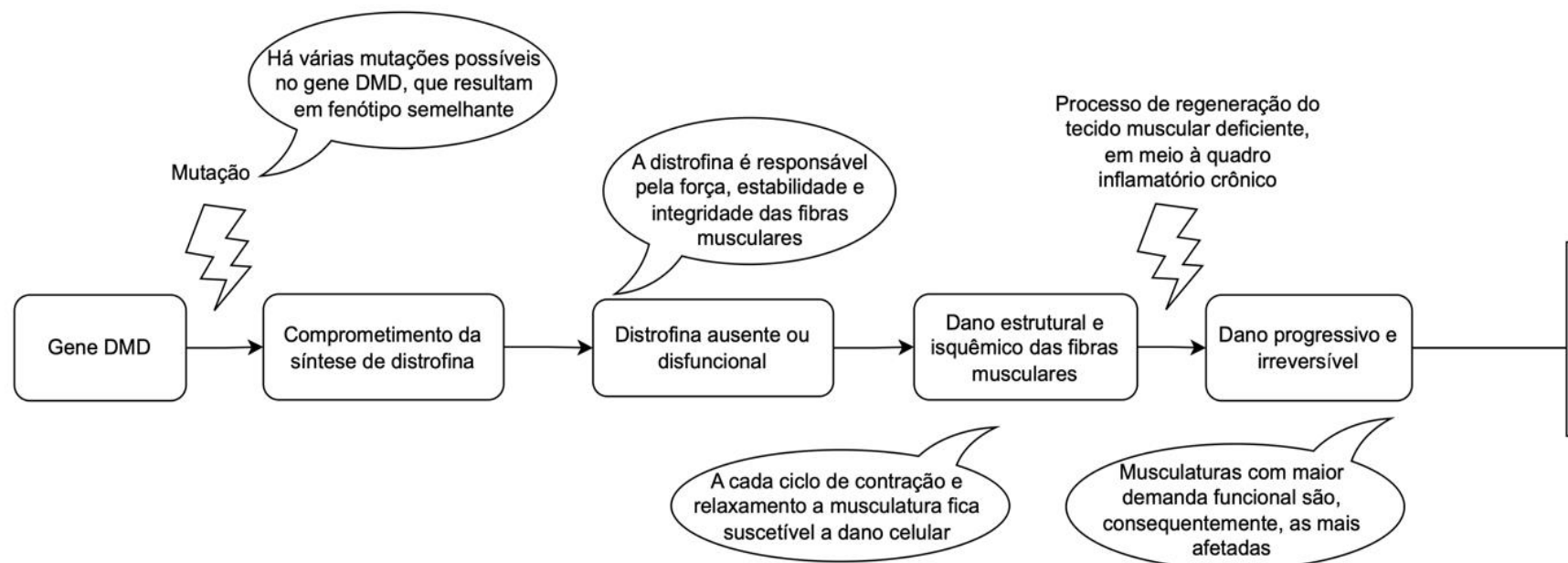
- Pharmacoeconomics [Internet]. 2017 Feb;35(2):249–58. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40273-016-0461-5>
112. Roche Data on file. Utilities exploratory analysis. Jan 2025.
 113. Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goñi JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. Eur J Heal Econ [Internet]. 2019 Mar 14;20(2):205–16. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-018-0955-5>
 114. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 2021 Dec 10;19(1):162. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
 115. CONITEC CNDIDTNS. Ventilação mecânica invasiva domiciliar na insuficiência respiratória crônica [Internet]. 2018. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_ventilacao_invasiva_domiciliar.pdf
 116. Harper SQ, Hauser MA, DelloRusso C, Duan D, Crawford RW, Phelps SF, et al. Modular flexibility of dystrophin: Implications for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. Nat Med [Internet]. 2002 Mar;8(3):253–61. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm0302-253>
 117. Klimchak AC, Sedita LE, Rodino-Klapac LR, Mendell JR, McDonald CM, Gooch KL, et al. Assessing the value of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy in the United States. J Mark Access Heal Policy [Internet]. 2023 Dec 31;11(1). Available from: <https://www.mdpi.com/search?q=10.1080/20016689.2023.2216518>
 118. de Feraudy Y, Ben Yaou R, Wahbi K, Stalens C, Stantzou A, Laugel V, et al. Very Low Residual Dystrophin Quantity Is Associated with Milder Dystrophinopathy. Ann Neurol [Internet]. 2021 Feb 24;89(2):280–92. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.25951>
 119. Williams AO, Rojanasart S, McGovern AM, Kumar A. A systematic review of discounting in national health economic evaluation guidelines: healthcare value implications. J Comp Eff Res [Internet]. 2023 Feb;12(2). Available from: <https://becarispublishing.com/doi/10.2217/cer-2022-0167>
 120. Fischer R, Furlong P, Kennedy A, Maynard K, Penrod M, Miller D, et al. Healthcare Stakeholder Perspectives on a Value Assessment Approach for Duchenne Muscular Dystrophy Therapies. J Multidiscip Healthc [Internet]. 2024 Aug;Volume 17:4199–212. Available from: <https://www.dovepress.com/healthcare-stakeholder-perspectives-on-a-value-assessment-approach-for-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>
 121. Neumann PJ, Garrison LP, Willke RJ. The History and Future of the “ISPOR Value Flower”: Addressing Limitations of Conventional Cost-Effectiveness Analysis. Value Heal [Internet]. 2022 Apr;25(4):558–65. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301522000857>
122. Brasil M da S. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário [Internet]. 2012. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
123. IBGE IB de G e E. Projeção da população -Tabelas [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=41053>
124. Commons D. Database Profile: UMD-DMD TREAT-NMD [Internet]. 2015. Available from: <https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/5209>. Acessado em 28/03/2022.
125. Goedecker NL, Dharia SD, Griffin DA, Coy J, Truesdale T, Parikh R, et al. Evaluation of rAAVrh74 gene therapy vector seroprevalence by measurement of total binding antibodies in patients with Duchenne muscular dystrophy. Ther Adv Neurol Disord [Internet]. 2023 Jan 24;16. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864221149781>
126. Chen M, Wang L, Li Y, Chen Y, Zhang H, Zhu Y, et al. Genetic Modifiers of Duchenne Muscular Dystrophy in Chinese Patients. Front Neurol [Internet]. 2020 Jul 29;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00721/full>
127. Brasil M da S. Tabnet - Nascidos vivos [Internet]. 2024. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
128. IBGE IB de G e E. Tábuas completas de mortalidade - Homens [Internet]. 2023. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html>
129. Brasil M da S. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
130. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trial in duchenne dystrophy. I. The design of the protocol. Muscle Nerve [Internet]. 1981 May 13;4(3):186-97. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.880040304>
131. Savaş D, Şimşek TT. Functional level and its relationship to upper extremity function, pain, and muscle stiffness in children with Duchenne muscular dystrophy. Irish J Med Sci (1971 -) [Internet]. 2023 Aug 16;192(4):1867-73. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11845-022-03162-z>
132. Janssen MMHP, Geurts ACH, de Groot IJM. Towards a short questionnaire for stepwise

- assessment of upper limb function, pain and stiffness in Duchenne muscular dystrophy. *Disabil Rehabil* [Internet]. 2018 Mar 27;40(7):842–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09638288.2016.1274336>
133. McDonald C, Camino E, Escandon R, Finkel RS, Fischer R, Flanigan K, et al. Draft Guidance for Industry Duchenne Muscular Dystrophy, Becker Muscular Dystrophy, and Related Dystrophinopathies – Developing Potential Treatments for the Entire Spectrum of Disease. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2024 Mar 5;11(2):499–523. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3233/JND-230219>
134. Mendell J, Sahenk Z, Lowes L, Reash N, Iammarino M, Alfano L, et al. 425P Five-year outcomes with delandistrogene moxeparvovec in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD): a phase 1/2a study. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2024 Oct;43:104441.296. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960896624004693>
135. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, et al. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial - Supplementary information. *Nat Med* [Internet]. 2024 Oct 9; Available from: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41591-024-03304-z/MediaObjects/41591_2024_3304_MOESM1_ESM.pdf

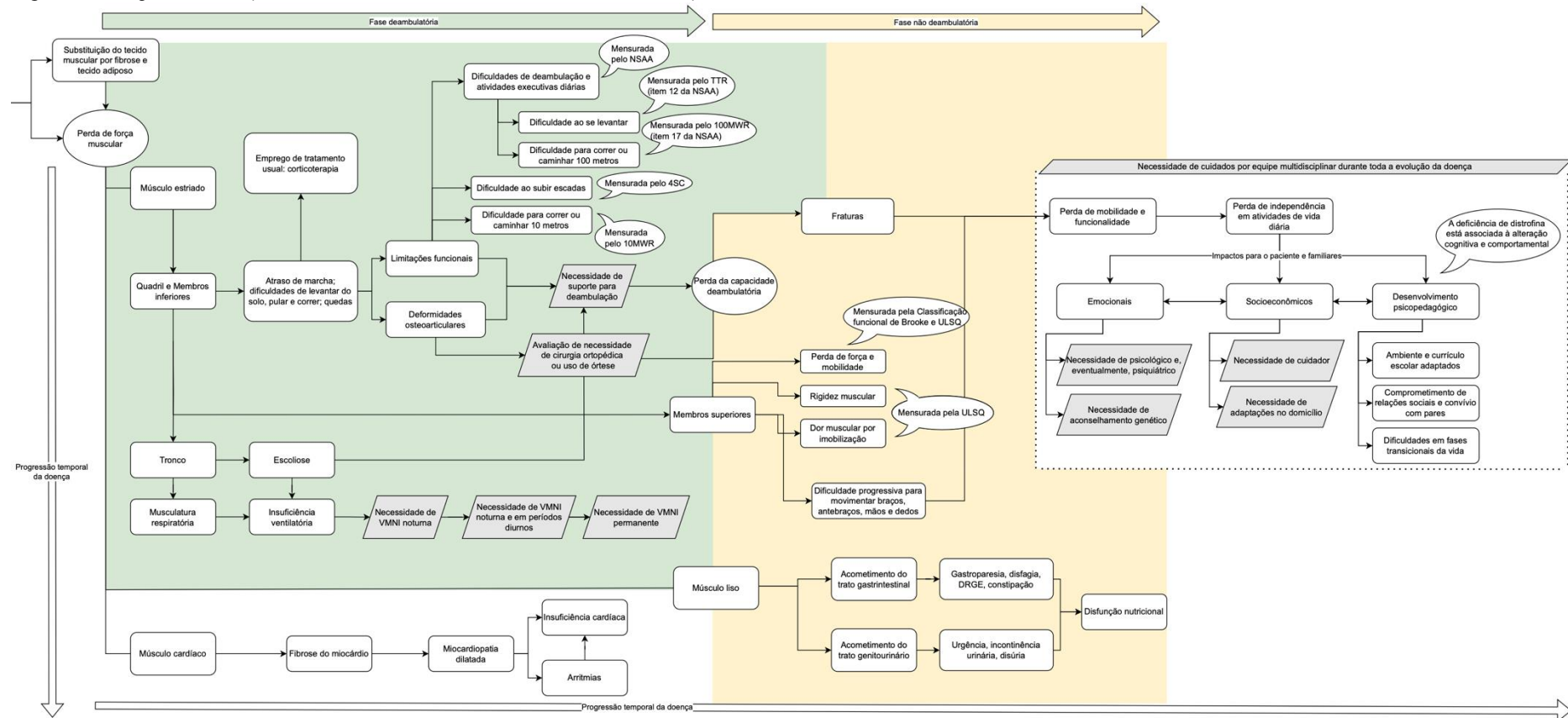
12. Apêndice 1 - Fisiopatologia e a evolução da DMD

Figura 36: *Logic model* representando a distrofia muscular de Duchenne (parte 1).



Fonte: elaboração própria.

Figura 37. Logic model representando a distrofia muscular de Duchenne (parte 2).



10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); DRGE: doença do refluxo gastroesofágico; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from the floor*); ULSQ: *upper limb short questionnaire*; VMNI: ventilação mecânica não invasiva.

Fonte: elaboração própria.

13. Apêndice 2 - Demais testes e escalas utilizados para avaliação dos pacientes com DMD

13.1.1. Classificação funcional de Brooke para membros superiores

A classificação funcional para membros superiores é uma escala usada para avaliar funções de membros superiores, como força e mobilidade, em pacientes com distrofia muscular de Duchenne (130). A escala avalia as habilidades do paciente em um escore de 1 a 6, conforme o seu desempenho: 1 – Começando com os braços ao lado do corpo, o paciente é capaz de os abduzir em um círculo completo, até que se toquem acima da cabeça; 2 – O paciente é capaz de erguer os braços acima da cabeça, a partir da flexão do cotovelo ou do uso de musculatura acessória; 3 – O paciente é incapaz de erguer os braços acima da cabeça, mas consegue levar copo de 273 mL de água até a boca; 4 – O paciente é incapaz de levar copo de 273 mL de água até a boca, mas consegue levar a mão até a boca; 5 – O paciente é incapaz de levar a mão até a boca, mas consegue segurar uma caneta ou pegar moedas sobre uma mesa; e 6 – O paciente é incapaz de levar a mão até a boca e não apresenta nenhuma habilidade funcional nas mãos (130). O escore final é determinado pela pontuação correspondente à máxima funcionalidade do indivíduo, de forma que um escore de 1 indica excelente mobilidade e força dos membros superiores, enquanto um escore de 6, perda significativa de funcionalidade (131).

Esta escala é importante para a avaliação e o acompanhamento de pacientes com distrofia muscular de Duchenne em fase não deambulatoria, período no qual a funcionalidade dos membros superiores assume papel principal na capacidade de transferência desses pacientes (131). A evolução na escala da classificação funcional de Brooke serve como um indicador indireto da qualidade de vida e satisfação desses pacientes, visto que a preservação da funcionalidade contribui para a garantia de sua independência em tarefas do dia a dia (131).

13.1.2. Questionário breve para membros superiores (upper limb short questionnaire; ULSQ)

O ULSQ é um questionário desenvolvido para avaliar a funcionalidade, dor e rigidez muscular dos membros superiores em pacientes com DMD (131,132). Ele pode ser respondido tanto pelo paciente quanto pelo cuidador e tem duração de até 15 minutos (131).

O questionário conta com 14 itens, sendo cinco referentes à avaliação funcional; seis à dor muscular; e quatro à rigidez muscular, pontuados como 0 ou 1 (131,132). O escore total é obtido pela soma da pontuação em cada item e varia entre 0, quando não há limitação funcional em

membros superiores, dor ou rigidez musculares, e 14 pontos, quando há limitação funcional, dor e rigidez graves (132).

A capacidade funcional motora é mensurada pela dificuldade do paciente de erguer objetos pesados (acima de 2,27 kg) ou leves (por exemplo, uma lata vazia), de manipular ou segurar pequenos objetos, ou de realizar atividades diárias que requerem coordenação motora grossa ou fina das mãos (132). Esses itens são pontuados pela ausência (0 pontos) ou presença (1 ponto) de dificuldades motoras. A dor muscular é mensurada pela presença de limitações, pela gravidade e pela frequência da dor em mãos e dedos, cotovelos, antebraços, braços e ombros ao executar atividades diárias (132). Esses itens são pontuados pela ausência (0 pontos) ou presença (1 ponto) de dor leve a grave, e pela frequência - menor que uma vez ao mês (0 pontos) ou maior que uma vez ao mês (1 ponto) (132). Já a rigidez muscular é mensurada pela presença de limitações ao executar atividades diárias, pela severidade e pela frequência de rigidez muscular nos membros superiores (132). Esses itens são pontuados pela ausência (0 pontos) ou presença (1 ponto) de rigidez leve a severa; e pela frequência menor que uma vez ao mês (0 pontos) ou maior que uma vez ao mês (1 ponto) (132).

Esse questionário é importante para a avaliação e o acompanhamento de pacientes com distrofia muscular de Duchenne em fase não deambulatória. A perda de funcionalidade dos membros superiores é um indicador indireto de restrição para realização de atividades da vida diária e do grau de dependência desses pacientes (131).

13.1.3. Escala de impressão global de severidade e mudança da condição de saúde, reportada pelo cuidador (caregiver global impression; CaGI)

A *Global Impression* é uma escala desenvolvida para avaliar a impressão global acerca da gravidade atual e da mudança ao longo do tempo da condição de saúde do paciente. A escala é pontuada na forma de questionário, respondido pelo próprio paciente, cuidador ou clínico assistente. No caso da avaliação de populações jovens com distrofia muscular de Duchenne, é comum o emprego da impressão dos cuidadores primários, frequentemente os pais do paciente (*caregiver global impression; CaGI*) (89).

A CaGI consiste em duas avaliações: uma em relação à gravidade (*CaGI of Severity; CaGI-S*) e outra em relação à mudança ao longo do tempo (*CaGI of Change; CaGI-C*). Ambas as escalas avaliam itens referentes a sintomas de distrofia muscular de Duchenne: habilidades / limitações físicas; habilidade /limitação de desenvolver atividades de vida diária; e saúde global. A CaGI-S estrutura-se a partir de cinco possíveis respostas, variando desde “impacto leve” (1 ponto) até

“impacto grave” (5 pontos), para cada item. Escores menores indicam menor grau de gravidade. A mudança no escore ao longo do tempo varia de -4 pontos a +4 pontos, sendo valores negativos indicativos de melhora e valores positivos, de piora. Já a CaGI-C estrutura-se a partir de sete possíveis respostas, variando desde “muito pior” (1 ponto) até “muito melhor” (7 pontos), para cada item. Escores maiores indicam maior grau de mudança benéfica do tratamento (89).

Essa escala é importante para a avaliação da resposta terapêutica e da progressão de doença, sob a óptica do paciente e de seus cuidadores. Estudos apontam que pacientes com distrofia muscular de Duchenne e seus cuidadores apresentam preferências similares e que essas têm o potencial de informar a significância do benefício do tratamento (89,133).

14. Apêndice 3 - Sumário de recomendações de tratamento do Consenso Brasileiro para distrofia muscular de Duchenne

Quadro 10. Sumário de recomendações de tratamento, segundo Consenso Brasileiro para distrofia muscular de Duchenne.

Recomendação		Nível de evidência	Classe de recomendação
MANEJO NEUROMUSCULAR E REABILITAÇÃO			
Corticoterapia			
Indicação	Todos os pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne devem receber corticoterapia.	1	A
	É recomendada para pacientes com distrofia muscular de Duchenne a partir da faixa etária de dois a cinco anos de idade, de preferência na fase 2 ou mesmo fase 3 da doença, e para todos os meninos com mais de cinco anos de idade, independentemente do <i>status</i> funcional.	4	C
	Não é recomendada em pacientes com distrofia muscular de Duchenne menores de dois anos de idade, devido à imaturidade imunológica e risco de fechamento precoce de epífises ósseas; é recomendado discussão conjunta com a família sobre o tratamento para pacientes entre dois e três anos de idade.	5	D
	Deve ser mantida em pacientes em fase não-deambulatória (fase 4 e 5 da doença).	3	B
Drogas e posologia	Prednisona ou prednisolona na dose de 0,75 mg/kg/dia.	1	A
	Deflazacorte 0,9 a 1 mg/kg/dia.	3	C
	Prednisolona na dose de 0,75 mg/kg durante 10 dias, seguido de pausa por 10 dias (regime intermitente) ou prednisona 5 mg/kg/dia nos finais de semana.	2	B
Monitorização	A reavaliação clínica deve ocorrer, no máximo, a cada seis meses. Pacientes menores de cinco anos de idade ou em regime intermitente devem ser reavaliados de três a quatro vezes ao ano; pacientes acima de cinco anos ou em outros regimes posológicos, duas vezes ao ano.	5	D
	Avaliação radiográfica de idade óssea deve ser feita na primeira avaliação clínica.	5	D
Duração	Pacientes devem manter a terapia durante toda a vida, na ausência de efeitos adversos graves o suficiente para justificar sua interrupção.	5	D
Reabilitação^a			
Fase 1	Avaliações motoras devem ser realizadas no momento da suspeita diagnóstica.	NR	NR
Fase 2	Devem ser avaliadas a amplitude das articulações, força muscular e desempenho em testes cronometrados e na escala NSAA.	2	B

	Alongamentos, sejam ativos, assistidos ou passivos, de articulações, como tornozelo, joelho e quadril, devem ser realizados de quatro a seis dias por semana para manutenção da mobilidade das articulações.	5	D
	Pequenas órteses durante o período do dia podem ser usadas para prevenir deformidade de tornozelos e prolongar a capacidade deambulatoria.	4	C
	Realização de atividades de condicionamento físico para prevenção de lesões por desuso.	4	C
	Realização de exercícios aeróbios de baixa intensidade diários, com uso de ergômetro para membros superiores ou inferiores.	3	B
Fase 3	Uso de órteses longas para reposicionamento de articulações.	3	B
	Engessamento de deformidades do tornozelo, como medida de manejo não cirúrgico.	2	B
Fase 4	Devem ser avaliadas amplitude das articulações, força muscular e desempenho na escala de Brooke para membros superiores.	NR	NR
	Hidroterapia para melhora de agilidade.	4	C
	Uso de cadeira de rodas manual.	4	C
Fase 5	Uso de cadeira de rodas motorizada e com apoio para braços.	5	D
CUIDADOS CLÍNICOS			
Gerais	Monitoramento da altura e do peso, cuidados nutricionais.	NR	NR
	Reposição profilática de sulfato de ferro, conforme previsto nas recomendações de cuidado pediátrico nacionais.	5	D
	Cuidados nutricionais.	NR	NR
	Prevenção de infecções respiratórias por imunização ativa (vacina contra pneumococo, influenza, febre amarela).	5	D
	Monitoramento do desenvolvimento de escoliose.	NR	NR
Respiratórios	Monitoramento da função respiratória por espirometria.	2	B
	Emprego de medidas de manutenção das capacidades ventilatórias e de tosse.	2	B
	Emprego da técnica de empilhamento aéreo diariamente, em pacientes com CVF < 80% do predito.	4	C
	Emprego de suporte ventilatório em pacientes com insuficiência ventilatória (CVF < 40%).	1	A
	Manobras manuais ou mecânicas de assistência à tosse devem ser empregadas regularmente e principalmente durante infecções respiratórias para limpeza das vias aéreas.	3	C

	Emprego de suporte ventilatório não invasivo em pacientes com CVF < 50% e sinais de insuficiência ventilatória (como hipoxemia ou hipercapnia noturna, associada a fadiga, cefaleia matinal, sonolência, dificuldade de concentração, perda de apetite).	2	C
Cardíacos	Monitoramento de complicações por eletrocardiograma e ecocardiograma (e ressonância magnética cardíaca, se disponível) anualmente.	5	D
	Prescrição de beta-bloqueadores, inibidores de enzima conversora de angiotensina e inibidores de aldosterona para prevenção de insuficiência cardíaca.	5	D
	Monitoramento de arritmias por Holter, a partir da fase 3 da doença.	NR	NR
Endocrinológicos	Monitoramento de níveis séricos de vitamina D, cálcio, fósforo e magnésio e suplementação, se necessário	5	D
	Monitoramento de osteopenia e osteoporose por densitometria óssea	5	D
Gastrointestinais	Prescrição de bifosfonatos para manutenção da saúde óssea e prevenção de fratura.	5	D
	Manejo de constipação, desnutrição e disfagia.	NR	NR
CUIDADOS CIRÚRGICOS			
	Cirurgia de fusão espinal (correção da escoliose) para melhora do posicionamento ao sentar-se e da qualidade de vida.	4	C
CUIDADOS PSICOSSOCIAIS			
	Aplicação de escalas para avaliação de neurodesenvolvimento e cognição.	2	B
	Apoio psicopedagógico e reforço educacional.	5	D
	Apoio de fonoaudiólogo para distúrbios de fala e linguagem; terapeutas ocupacionais para desenvolvimento de habilidades motoras finas; psicoterapeutas, para manejo de sintomas de depressão e ansiedade.	NR	NR
	Emprego de terapias cognitivas comportamentais para melhora de transtorno de atenção e hiperatividade, opositor e obsessivo-compulsivo.	5	D

Nível de evidência: 1 - Derivada de ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas; 2 - Derivada de estudos de coorte; 3 - Derivada de estudos de caso-controle; 4 - Derivada de estudo série de casos; e 5 - Derivada de opinião de especialistas. Nível de recomendação: A - nos casos de evidência nível 1; B - nos casos de evidência nível 2 ou 3; C - nos casos de evidência nível 4; e D - nos casos de evidência nível 5. ^a Medidas de reabilitação instituídas durante determinada fase de doença devem ser mantidas nas fases seguintes, exceto a realização de testes funcionais e emprego de escalas, os quais estão restritos à fase da doença ao qual a indicação está sendo feita. ^b Empilhamento de ar é uma técnica de promoção de expansão pulmonar, recrutamento alveolar e melhora da eficácia da tosse com objetivo de aumentar o volume inspiratório. CVF: capacidade vital forçada; NR: não reportado; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*. Fonte: adaptada de Consenso Brasileiro de distrofia muscular de Duchenne (19,32,33)

15. Apêndice 4 - Lista completa das referências e protocolos de estudos excluídos, com motivo de exclusão

Quadro 11. Lista de referências excluídas, com motivo de exclusão.

Autores	Título	Ano	Revista	DOI	Motivo de exclusão
Acsadi, G. and Stolgitis, N. and Ng, E.	Early therapeutic benefit of delandistrogene-moxeparvovec-rokl in Duchenne muscular dystrophy	2024	Neuromuscular disorders	10.1016/j.nmd.2024.07.301	Dados duplicados
Asher, D.; Dai, D.; Klimchak, A. C.; Sedita, L. E.; Gooch, K. L.; Rodino-Klapac, L.	Paving the way for future gene therapies: A case study of scientific spillover from delandistrogene moxeparvovec	2023	Molecular Therapy Methods and Clinical Development	10.1016/j.omtm.2023.08.002	Dados duplicados
D'Ambrosio, E. S.; Mendell, J. R.	Evolving Therapeutic Options for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy	2023	Neurotherapeutics	10.1007/s13311-023-01423-y	Dados duplicados
Hoy, S. M.	Delandistrogene Moxeparvovec: First Approval	2023	Drugs	10.1007/s40265-023-01929-x	Dados duplicados
Khan, S.; Haegel, H.; Hollenstein, A.; Wandel, C.; Wagner, K.; Asher, D.; Griffin, D.; Potter, R.; Moeller, I.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.	T-cell response to SRP-9001 dystrophin transgene in a patient treated with Delandistrogene Moxeparvovec: a case of immune-mediated myositis	2023	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2023.07.035	Condição de interesse
Lehman, K.; Zaidman, C.; Proud, C.; McDonald, C.; Mason, S.; Guridi, M.; Wang, S.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Lewis, S.; Malhotra, J.; Griffin, D. A.; Potter, R. A.; Rodino-Klapac, L. R.; Mendell, J. R.	One-year ENDEAVOR Data (Ambulatory, ≥4 to <8-year-olds): Phase 1b Trial of Delandistrogene Moxeparvovec in DMD	2022	Journal of Neuromuscular Diseases	10.3233/JND-229001	Dados duplicados
Lorentzos, M. S.; Metz, D.; Moore, A. S.; Fawcett, L. K.; Bray, P.; Attwood, L.; Munns, C. F.; Davidson, A.	Providing Australian children and adolescents with equitable access to new and emerging therapies through clinical trials: a call to action	2024	Medical Journal of Australia	10.5694/mja2.52191	Condição de interesse
Lowes, L.; Iammarino, M.; Reash, N.; Giblin, K.; Hu, L.; Yu, L.; Wang, S.; Alfano, L.; Mendell, J.	Validity of remote evaluation of the North Star Ambulatory Assessment	2022	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2022.07.112	Condição de interesse

	in patients with Duchenne muscular dystrophy				
McMillan, H. J.; Lochmüller, H.	Sustained clinical benefit following systemic gene replacement therapy in Duchenne muscular dystrophy	2024	Muscle and Nerve	10.1002/mus.28000	Dados duplicados
Mendell, J. R.; Sahenk, Z.; Lehman, K. J.; Nease, C.; Lowes, L. P.; Reash, N. F.; Iammarino, M. A.; Alfano, L. N.; Vaiea, J.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, R. A.; Griffin, D. A.; Pozsgai, E. R.; Hogan, M.; Hu, L.; Giblin, K.; Rodino-Klapac, L. R.	Phase 1/2a Trial of SRP-9001 in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy: 3-Year Safety and Functional Outcomes	2022	Neurology	NR	Dados duplicados
Mendell, J. R.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L. P.; Reash, N. F.; Iammarino, M. A.; Alfano, L. N.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, R.; Griffin, D.; Pozsgai, E.; Hogan, M.; Hu, L.; Mason, S.; Darton, E.; Rodino-Klapac, L.	Phase 1/2a Trial of Delandistrogene Moxeparvovec in Patients with DMD: 4-year Update	2023	Molecular Therapy	10.1016/j.ymthe.2023.04.017	Dados duplicados
Mendell, J. R.; Shieh, P. B.; Sahenk, Z.; Lehman, K. J.; Lowes, L. P.; Reash, N. F.; Iammarino, M. A.; Alfano, L. N.; Powers, B.; Woods, J. D.; Skura, C. L.; Mao, H. C.; Staudt, L. A.; Potter, R. A.; Griffin, D. A.; Lewis, S.; Hu, L.; Upadhyay, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L. R.	A Phase 2 Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of SRP-9001 for Treating Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2022	Neurology	NR	Dados duplicados
Mendell, J.; Proud, C.; Zaidman, C.; Mason, S.; Darton, E.; Wandel, C.; Murphy, A.; Mercuri, E.; Muntoni, F.; McDonald, C.	Practical considerations for delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy	2023	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2023.07.023	Condição de interesse
Mendell, J.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, R.; Griffin, D.; Hogan, M.; Wang, S.; Mason, S.; Darton, E.; Rodino-Klapac, L.	Long-term Safety and Efficacy in Patients with DMD 4 Years Post-Treatment with Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in a Phase 1/2a Study	2023	Neurology	10.1212/WNL.0000000000203462	Dados duplicados

Mendell, J.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, R.; Griffin, D.; Pozsgai, E.; Hogan, M.; Hu, L.; Mason, S.; Darton, E.; Rodino-Klapac, L.	P.134a Phase 1/2a trial of delandistrogene moxeparvovec in patients with DMD: 4-year update	2022	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2022.07.251	Dados duplicados
Mendell, J.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Nease, C.; Lowes, L.; Reash, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Vaiea, J.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, R.; Griffin, D.; Pozsgai, E.; Hogan, M.; Rodino-Klapac, L.	DMD - TREATMENT: EP.139 Phase 1/2a trial of SRP-9001 in patients with Duchenne muscular dystrophy: 3-year safety and functional outcomes	2021	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2021.07.164	Dados duplicados
Mendell, J.; Sheih, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Miller, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Woods, J.; Skura, C.; Mao, H.; Staudt, L.; Potter, R.; Griffin, D.; Lewis, S.; Hu, L.; Upadhyay, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.	Micro-dystrophin gene delivery for duchenne muscular dystrophy: A doubleblind, randomized placebo-controlled trial	2021	European Journal of Neurology	10.1111/ene.14974	Dados duplicados
Mendell, J.; Shieh, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Miller, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Woods, J.; Skura, C.; Mao, H.; Staudt, L.; Potter, R.; Griffin, D.; Lewis, S.; Hu, L.; Upadhyay, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.	A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, gene-delivery clinical trial of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin for duchenne muscular dystrophy	2021	Neurology	NR	Dados duplicados
Mendell, J.; Shieh, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.; Iammarino, M.; Alfano, L.; Powers, B.; Woods, J.; Skura, C.; Mao, H.; Staudt, L.; Potter, R.; Griffin, D.; Lewis, S.; Hu, L.; Upadhyay, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.	CLINICAL TRIAL HIGHLIGHTS: EP.254a A Phase 2 clinical trial evaluating the safety and efficacy of SRP-9001 for treating patients with Duchenne muscular dystrophy	2021	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2021.07.383	Dados duplicados
Mendell, J.; Shieh, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.	A Phase 2 Clinical Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Delandistrogene	2023	Neurology	10.1212/WNL.000000000000202973	Dados duplicados

Iammarino, M; Alfano, L; Sabo, B; Woods, J; e colaboradores.	Moxeparvovec(SRP-9001) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)				
Mendell, R. J.; Sahenk, Z.; Lehman, J. K.; Lowes, P. L.; Reash, F. N.; Iammarino, A. M.; Alfano, N. L.; Lewis, S.; Church, K.; Shell, R.; Potter, A. R.; Griffin, A. D.; Pozsgai, R. E.; Hogan, M.; Hu, L.; Mason, S.; Darton, E.; Rodino-Klapac, R. L.	Phase 1/2a Trial of Delandistrogene Moxeparvovec in Patients with DMD: 4-year Update	2022	Journal of Neuromuscular Diseases	10.3233/JND-229001	Dados duplicados
Mercuri, E.; Desguerre, I.; Gangfuss, A.; Servais, L.; Nascimento, A.; Zhang, B.; Murphy, A.; Reid, C.; Wandel, C.; Singh, T.; Guridi, M.; Muntoni, F.	ENVOL, a Phase 2, open-label trial evaluating the safety and expression of delandistrogene moxeparvovec in Duchenne muscular dystrophy: study design	2023	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2023.07.027	População
Muntoni, F.; Mercuri, E.; Schara-Schmidt, U.; Komaki, H.; Richardson, J.; Singh, T.; Guridi, M.; Mason, S.; Murphy, A.; Yu, L.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Mendell, J.	EMBARK, a Phase 3 trial evaluating safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec in DMD: study design and baseline characteristics	2023	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2023.07.022	Dados duplicados
Muntoni, F; Mercuri, E; McDonald, C; Desguerre, I; Tulinius, M; Proud, C; Furgerson, M; Murphy, A; De, Ford C; Feng, T; e colaboradores.	ENVISION, a phase 3, randomized trial evaluating the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec in Duchenne muscular dystrophy: study design	2023	Neuromuscular disorders	10.1016/j.nmd.2023.07.028	População
Muntoni, F; Mercuri, E; Schara-Schmidt, U; Komaki, H; Richardson, J; Singh, T; Guridi, M; Mason, S; Murphy, Ap; Hu, L; e colaboradores.	EMBARK Study Design: phase 3 Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2023	Developmental medicine and child neurology	10.1111/dmcn.15477	Dados duplicados
Muntoni, F; Mercuri, E; Schmidt, Us; Komaki, H; Richardson, J; Singh, T; Guridi, M; Mason, S; Murphy, A; Yu, L; e colaboradores.	EMBARK, a Phase 3 Trial Evaluating Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec(SRP9001) in Duchenne Muscular Dystrophy	2023	Neurology	10.1212/WNL.0000000000203455	Dados duplicados

	(DMD): study Design and Baseline Characteristics				
NA	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of SRP-9001 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy	2022	NCT	NA	População
Novack, A.; Shieh, P.; Sahenk, Z.; Lehman, K.; Lowes, L.; Reash, N.; lammarino, M.; Alfano, L.; Woods, J.; Skura, C.; Mao, H.; Staudt, L.; Potter, R.; Griffin, D.; Lewis, S.; Hu, L.; Upadhyay, S.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.	A randomized, double-blind, placebo- controlled, gene-delivery clinical trial of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin for duchenne muscular dystrophy	2021	Journal of Neuromuscular Diseases	10.3233/JND-219006	Dados duplicados
O'Rourke, E; Mendell, J; Shieh, P; Sahenk, Z; Lehman, K; Lowes, L; Reash, N; lammarino, M; Alfano, L; Powers, B; e colaboradores.	eP201: a phase 2 clinical trial evaluating the safety and efficacy of delandistrogene moxeparovec for treating patients with Duchenne muscular dystrophy	2022	Genetics in medicine	10.1016/j.gim.2022.01.237	Dados duplicados
Patterson, G.; Conner, H.; Groneman, M.; Blavo, C.; Parmar, M. S.	Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach	2023	European Journal of Pharmacology	10.1016/j.ejphar.2023.175675	Dados duplicados
Querin, G.; Colella, M.	Gene therapy for primary myopathies: literature review and prospects	2023	Archives de Pediatrie	10.1016/S0929-693X(23)00223-3	Dados duplicados
Reardon, S.	'It's a vote for hope': first gene therapy for muscular dystrophy nears approval, but will it work?	2023	Nature	10.1038/d41586-023-01799-z	Dados duplicados
Roberts, T. C.; Wood, M. J. A.; Davies, K. E.	Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy	2023	Nature Reviews Drug Discovery	10.1038/s41573-023-00775-6	Dados duplicados
Tang, A.; Yokota, T.	Duchenne muscular dystrophy: promising early-stage clinical trials to watch	2024	Expert Opinion on Investigational Drugs	10.1080/13543784.2024.2313105	Dados duplicados
Vissing, J.	Therapeutic advances in neuromuscular diseases in 2023	2024	The Lancet Neurology	10.1016/S1474-4422(23)00465-9	Dados duplicados
Wilton-Clark, H.; Yokota, T.	Antisense and Gene Therapy Options for Duchenne Muscular	2022	Genes	10.3390/genes13020257	Dados duplicados

	Dystrophy Arising from Mutations in the N-Terminal Hotspot				
Zaidman, C.; Proud, C.; McDonald, C.; Giblin, K.; Collins, L.; Wang, S.; Upadhyay, S.; Lewis, S.; Malhotra, J.; Griffin, D.; Potter, R.; Guridi, M.; Rodino-Klapac, L.; Mendell, J.	DMD - TREATMENT: EP.152 ENDEAVOR: a gene delivery study to evaluate the safety of and expression from SRP-9001 in Duchenne muscular dystrophy	2021	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2021.07.177	Dados duplicados
Zaidman, C.; Proud, C.; McDonald, C.; Guridi, M.; Mason, S.; Wang, S.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Lewis, S.; Malhotra, J.; Griffin, D. A.; Potter, R. A.; Rodino-Klapac, L. R.; Mendell, J. R.	One-Year ENDEAVOR Data (Ambulatory, ≥4-to <8-Year-Olds): Phase 1b Trial of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2023	Developmental Medicine and Child Neurology	10.1111/dmcn.15477	Dados duplicados
Zaidman, C.; Proud, C.; McDonald, C.; Mason, S.; Guridi, M.; Wang, S.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Lewis, S.; Malhotra, J.; Griffin, D.; Potter, R.; Rodino-Klapac, L.; Mendell, J.	One-year Data from ENDEAVOR, a Phase 1b Trial of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2023	Neurology	10.1212/WNL.0000000000203475	Dados duplicados
Zaidman, C.; Proud, C.; McDonald, C.; Mason, S.; Guridi, M.; Wang, S.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Lewis, S.; Malhotra, J.; Griffin, D.; Potter, R.; Rodino-Klapac, L.; Mendell, J.	One-year data from ENDEAVOR, a phase 1b trial of delandistrogene moxeparvovec in boys with DMD	2022	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2022.07.245	Dados duplicados
Zaidman, C.; Shieh, P. B.; Proud, C.; McDonald, C.; Day, J. W.; Guridi, M.; Mason, S.; Hu, L.; Yu, L.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Richardson, J.; Malhotra, J.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L. R.; Mendell, J. R.	Integrated Analyses of Data from Clinical Trials of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD)	2023	Developmental Medicine and Child Neurology	10.1111/dmcn.15477	Dados duplicados
Zaidman, C.; Shieh, P. B.; Proud, C.; McDonald, C.; Day, J. W.; Mason, S.; Guridi, M.; Hu, L.; Yu, L.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Richardson, J.; Malhotra, J.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L. R.; Mendell, J. R.	Integrated Analyses of Data from Clinical Trials of Delandistrogene Moxeparvovec in DMD	2022	Journal of Neuromuscular Diseases	10.3233/JND-229001	Dados duplicados

Zaidman, C.; Shieh, P.; Proud, C.; McDonald, C.; Day, J.; Mason, S.; Guridi, M.; Hu, L.; Yu, L.; Reid, C.; Darton, E.; Wandel, C.; Richardson, J.; Malhotra, J.; Singh, T.; Rodino-Klapac, L.; Mendell, J.	Integrated analyses of data from clinical trials of delandistrogene moxeparvovec in DMD	2022	Neuromuscular Disorders	10.1016/j.nmd.2022.07.244	Dados duplicados
--	---	------	-------------------------	---------------------------	------------------

NR: não reportado. Fonte: elaboração própria.

Quadro 12. Lista de protocolos de estudos excluídos, com motivo de exclusão.

Estudo	Clinical Trials	Motivo de exclusão
ENVOL	NCT06128564	Faixa etária do paciente ou fase da doença não condizente
ENVISION	NCT05881408	Faixa etária do paciente ou fase da doença não condizente
HORIZON	NCT06241950	Avaliação do anticorpo antidroga
	NCT06597656	Avaliação do anticorpo antidroga

16. Apêndice 5 - Descrição detalhada dos estudos primários

16.1. ESTUDO 101

16.1.1. Mendell e colaboradores, 2020

A publicação de Mendell e colaboradores (2020) (82) reportou os resultados observados 52 semanas (um ano) após a infusão de delandistrogênio moxeparvoveque em pacientes da Coorte B do Estudo 101. No total, quatro pacientes foram avaliados para recrutamento; todos foram incluídos no estudo, e não houve perda de seguimento. As características dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 33.

Tabela 33. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte B do Estudo 101, publicadas por Mendell e colaboradores, 2020.

Característica	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Média (DP)
Idade (anos)	5	4	6	4	4,8 (1,0)
Altura (cm)	109,9	104,3	110,0	95,7	105,0 (6,7)
Peso (kg)	18,4	18,9	21,4	13,7	18,1 (3,2)
IMC (kg/m ²)	15,2	17,4	17,7	15,0	16,3 (1,4)
Mutação no gene <i>DMD</i>	Deleção dos éxons 46-50	Deleção dos éxons 46-49	Formação de códon de parada prematuro no éxon 27	Deleção parcial do éxon 44	NA
Tempo desde o início da corticoterapia (meses)	5	15	23	11	NA
Creatinoquinase (U/L)	20.691	23.414	34.942	29.210	27.064,3 (6.340,5)
Escore NSAA	18	19	26	19	20,5 (3,7)
TTR (segundos)	3,7	3,0	3,9	4,1	3,68 (0,5)
4SC (segundos)	3,4	3,8	1,9	4,8	3,48 (1,2)
100MWR (segundos)	49,3	49,9	59,3	67,2	56,43 (8,5)
10MWR (segundos)	5,1	4,3	4,7	5,4	4,88 (0,5)

10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; NA: não se aplica; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2020 (82).

Durante o primeiro ano de seguimento, foram reportados 53 eventos adversos (Tabela 34), sendo todos classificados como leves ($n = 33$; 62%) ou moderados ($n = 20$; 38%). Destes eventos, 18 (34%) foram considerados como relacionados ao tratamento, sendo o mais comum vômito após a administração ($n = 9$;

50%), seguido de elevação de enzimas hepáticas (n = 4; 22%), redução do apetite (n = 2; 11%), náusea (n = 1; 6%), fadiga (n = 1; 6%) e astenia (n = 1; 6%).

Tabela 34. Eventos adversos ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2020

Eventos adversos	Número de eventos	Número de eventos relacionados ao tratamento (%)
Distúrbios gastrointestinais		
Vômito	14	9 (50%)
Incontinência fecal	1	0
Doença do refluxo gastroesofágico	2	0
Fezes amolecidas	1	0
Náusea	1	1 (6%)
Distensão abdominal	1	0
Infecção e infestação		
Infecção do trato respiratório superior	9	0
Doença viral	2	0
Gastroenterite viral	1	0
Distúrbios gerais e condições relacionadas ao local de infusão		
Dor no local da biópsia	3	0
Fadiga	2	1 (6%)
Astenia	1	1 (6%)
Febre baixa	1	0
Dor em pé direito	1	0
Distúrbios metabólicos e nutricionais		
Redução do apetite	3	2 (11%)
Hipocalcemia	1	0
Investigação		
Elevação de enzimas hepáticas	4	4 (22%)
Distúrbios respiratórios, torácicos ou do mediastino		
Exacerbação da asma	1	0
Tosse	1	0
Distúrbios urinários e renais		
Proteinúria	1	0
Distúrbios oculares		

Irritação ocular	1	0
Distúrbios do sistema nervoso central		
Cefaleia	1	0
Total	53	18 (34%)

Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2020 (82).

Não foram observados eventos adversos graves nos painéis hematológicos e bioquímicos, que incluíram testes de função hepática. Os níveis de aminotransferase não excederam mais de três vezes os níveis basais para qualquer paciente. Três pacientes apresentaram elevações moderadas nos níveis de GGT, chegando a quatro vezes acima do limite superior da normalidade, atingindo o pico no dia 60 após a administração do medicamento, mas retornando a valores normais com o uso de corticosteróides e sem apresentar manifestações clínicas.

Não ocorreram respostas imunológicas adversas, e não foram observadas respostas significativas de células T contra a microdistrofina. Houve aumento transitório da resposta das células T ao vetor viral, porém sem associação com elevação de enzimas hepáticas ou expressão do transgene. Conforme esperado, foram observados aumento nos níveis de anticorpos anti-AAVrh74 com pico em torno do dia 30 seguido por estabilidade na titulação. Não houve alteração na contagem plaquetária.

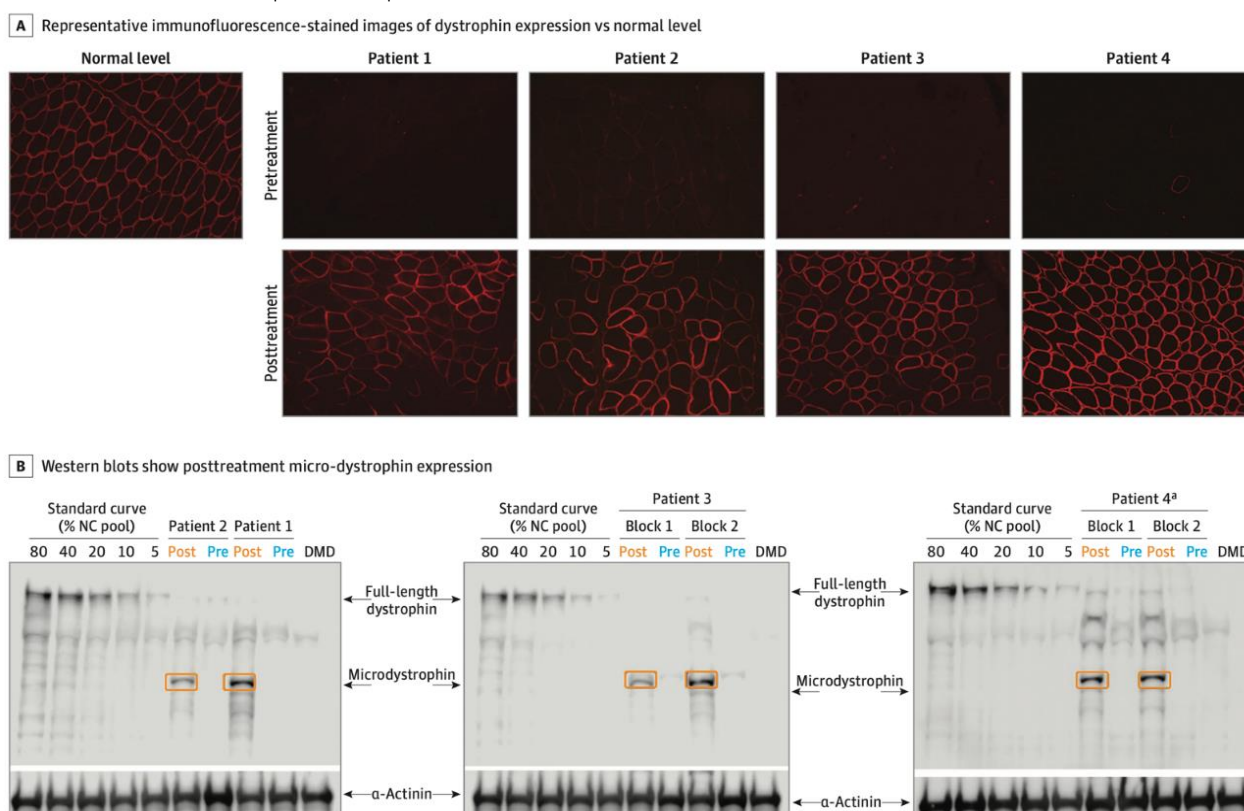
Na avaliação histopatológica, não foram observadas alterações negativas nas características morfológicas do músculo. Foi observada redução no percentual de colágeno no tecido muscular após o tratamento em comparação com o valor da linha de base (redução média de 26,7%; DP 8,4%), indicando melhora da fibrose muscular. Além disso, os resultados da ressonância magnética cardíaca e da ecocardiografia não demonstraram achados adversos, estando dentro do esperado para indivíduos hígidos. Tais resultados reforçam que não há efeitos tóxicos do vetor sobre o tecido muscular.

O sucesso da transferência do gene da microdistrofina foi confirmado por reação em PCRq para análise molecular do genoma específico do vetor. Foi observada transdução do vetor em todos os pacientes, com média de 3,3 cópias do genoma do vetor por núcleo em amostra de tecido muscular esquelético. Após 12 semanas, a análise de imuno-histoquímica das amostras de biópsia muscular do músculo gastrocnêmio mostrou que, em média, 81,2% (DP 10) das fibras musculares eram positivas para microdistrofina, com uma intensidade média de 96,0% (DP 44; Figura 38). De acordo com a técnica *western blot*, a expressão média de microdistrofina na amostra foi de 74,3% do nível de expressão normal de distrofina, sem ajuste para gordura ou fibrose; quando ajustada, a expressão média de microdistrofina foi de 95,8% (Figura 38). Em todos os pacientes, foi observado aumento da expressão do β -sarcoglicano (um componente do complexo de proteínas associadas à distrofina) por imunofluorescência, sugerindo

que o transgene de microdistrofina promove a restauração e reconstituição do complexo de proteínas associadas à distrofina.

Todos os pacientes apresentaram melhora nos escores do NSAA e reduções nos níveis de creatinoquinase em relação aos valores basais durante o primeiro ano pós-tratamento (Tabela 35). Em geral, também se observou melhora nos testes funcionais cronometrados TTR, 4SC e 100MWR (Tabela 35) e na força muscular, avaliada por dinamometria. Pontualmente, foram identificadas piora no desempenho muscular no paciente 2, com relação aos músculos extensores do joelho bilateralmente, e paciente 3, com relação aos músculos extensores do cotovelo esquerdo e flexores do cotovelo bilateralmente. Em geral, a variabilidade nos resultados clínicos foi associada à idade e à gravidade da doença.

Figura 38. Avaliação da expressão da microdistrofina no tecido muscular na semana 52 nos pacientes da Coorte B do Estudo 101, publicada por Mendell e colaboradores, 2020.



(A) Imagens de imunofluorescência representativas da expressão de microdistrofina esperada (normal) e identificadas em cada um dos quatro pacientes, pré e pós-tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque; (B) Expressão de microdistrofina pré e pós-tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque, por técnica de *western blot*.

α -actinin: alfa actina; block: amostra; DMD: distrofia muscular de Duchenne; *full-length dystrophin*: distrofina completa (cadeia proteica com comprimento original); *microdystrophin*: microdistrofina; NC: controle normal (*normal control*); *pre*: pré infusão; *post*: pós infusão; *standard curve*: curva padrão. Fonte: Mendell e colaboradores, 2020 (82).

Tabela 35. Resultados de eficácia (escore NSAA, níveis séricos de creatinoquinase e testes funcionais cronometrados) ao longo de 52 semanas na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2020.

Paciente	Desfecho	Linha de base	Dia (após infusão do medicamento)						Mudança em relação à linha de base, após 1 ano do tratamento
			30	60	90	180	270	365	
1	NSAA	18	22	24	23	25	26	25	7
	CK (U/L)	20.691	NA	2.984	2.444	18.476	6.317	11.073	-46,48%
	TTR (s)	3,7	3,6	3,0	2,8	3,0	3,0	3,4	-0,3
	4SC (s)	3,4	2,7	2,5	2,7	2,4	2,3	2,4	-1,0
	100MWR (s)	49,3	52,5	53,1	47,4	46,4	43,8	42,9	-6,4
2	NSAA	19	21	22	25	27	27	27	8
	CK (U/L)	23.414	10.427	4.283	41.920	6.209	17.614	10.494	-55,18%
	TTR (s)	3,0	3,2	2,8	3,6	3,7	3,3	3,4	0,4
	4SC (s)	3,8	2,9	2,3	2,7	2,6	2,7	2,6	-1,2
	100MWR (s)	49,9	49,3	47,5	46,9	48,6	50,3	47,4	-2,5
3	NSAA	26	28	28	30	30	28	28	2
	CK (U/L)	34.942	10.430	2.966	2.546	9.650	18.855	6.410	-81,66%
	TTR (s)	3,9	2,6	3,2	2,6	3,4	2,8	3,9	0
	4SC (s)	1,9	1,8	1,8	1,9	1,8	1,9	1,8	-0,1
	100MWR (s)	59,3	49,8	57,3	51,0	48,4	50,7	55,5	-3,8
4	NSAA	19	20	20	25	24	27	24	5
	CK (U/L)	29.210	7.215	908	1.382	2.580	4.262	4.162	-85,75%

TTR (s)	4,1	2,9	2,6	2,3	2,2	2,4	2,6	-1,5
4SC (s)	4,8	3,0	2,6	2,2	2,3	2,2	2,0	-2,8
100MWR (s)	67,2	55,0	52,1	50,7	51,9	49,7	43,6	-23,6

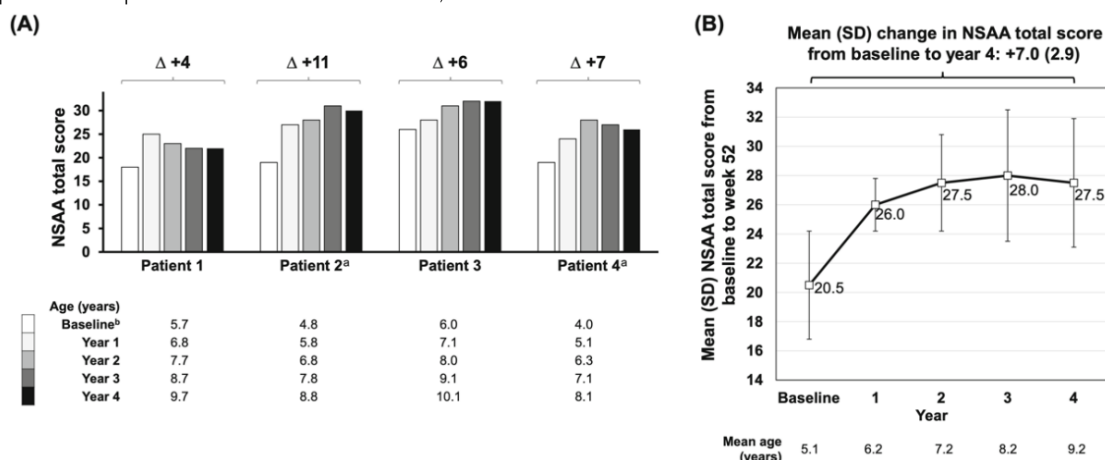
Para os desfechos TTR, 4SC e 100MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 100MWR: tempo de caminhada/corrido de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); CK: creatinoquinase; NA: não se aplica; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2020 (82).

16.1.2. Mendell e colaboradores, 2023

Mendell e colaboradores (2023) (56) reportaram os resultados da Coorte B do Estudo 101 após quatro anos de seguimento. Durante este período, 72 eventos adversos foram reportados, sendo que 53 ocorreram durante o primeiro ano de acompanhamento e já haviam sido reportados por Mendell e colaboradores (2020) (82). Dezoito eventos adversos (25%) foram considerados relacionados ao tratamento; todos estes eventos ocorreram nos primeiros 70 dias após a infusão, e já haviam sido descritos por Mendell e colaboradores (2020) (82). Estes eventos foram classificados como leves (n = 14) ou moderados (n = 4), e todos ocorreram nos sendo resolvidos com sucesso.

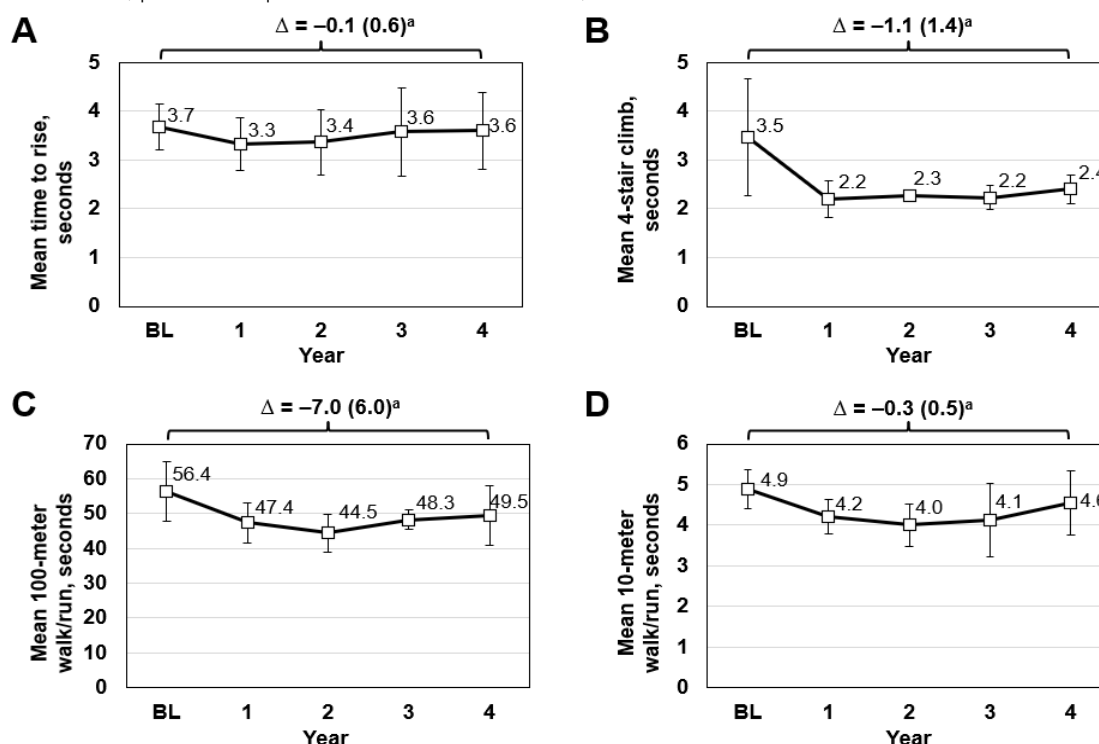
Após quatro anos de seguimento, houve aumento médio de 7,0 (DP 2,9) pontos no escore NSAA, indicando manutenção do benefício do tratamento (Figura 39). Houve redução no tempo necessário para executar os testes TTR (-0,1 segundos; DP 0,6), 4SC (-1,1 segundos; DP 1,4), 100MWR (-7,0 segundos; DP 6,0) e 10MWR (-0,3 segundos; DP 0,5), reforçando a melhora ou estabilização da doença após o tratamento (Figura 40).

Figura 39. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 4 anos na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2023^a.



(A) Escore NSAA na linha de base e após 1 a 4 anos de seguimento, para cada paciente; (B) Média (desvio padrão) do escore NSAA na linha de base e após 1 a 4 anos de seguimento. NSAA: North Star Ambulatory Assessment; SD: desvio padrão (standard deviation). Fonte: Mendell e colaboradores, 2023 (56).

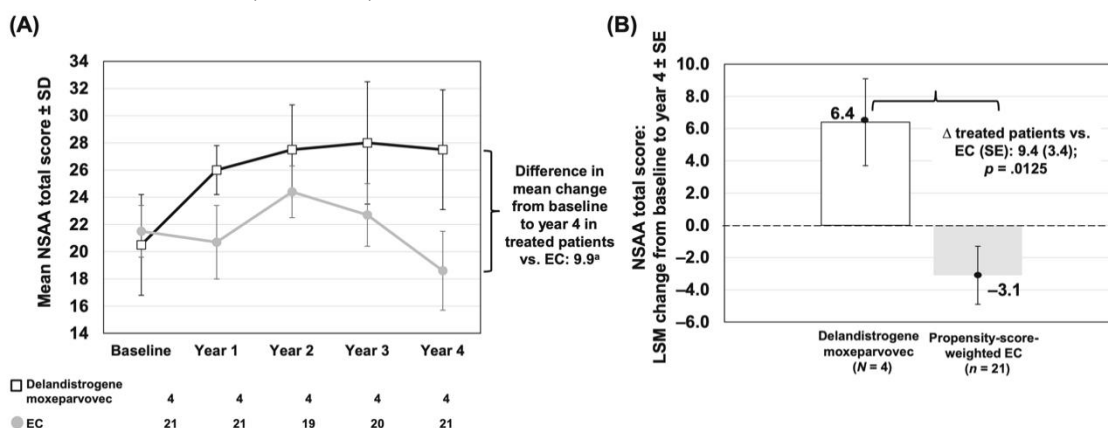
Figura 40. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) ao longo de 4 anos na Coorte B do Estudo 101, publicados por Mendell e colaboradores, 2023a.



Média (desvio padrão) na linha de base e após 1 a 4 anos de seguimento, em segundo, para os testes cronometrados: (A) TTR; (B) 4SC; (C) 100MWR; (D) 10MWR. Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. BL: linha de base (*baseline*). Fonte: Mendell e colaboradores, 2023 (56).

Neste artigo também foi reportada uma análise *post-hoc* comparando os resultados do estudo com os desfechos observados em um grupo controle externo, composto por pacientes com distrofia muscular de Duchenne incluídos em um estudo clínico sobre o uso de corticosteróides em pacientes com a doença (*Finding the Optimum Regimen for DMD - FOR-DMD*; NCT01603407), que não receberam tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque. Os grupos foram comparados por meio de análise com ponderação por escore de propensão, considerando variáveis prognósticas como idade, pontuação total NSAA e testes de função cronometrados. Observou-se que pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram, após quatro anos de seguimento, melhores pontuações na escala NSAA em comparação a coorte de controles externos: 27,5 pontos (DP 4,4) e 18,6 pontos (DP 2,9), respectivamente. Foi observada uma diferença estatística ($p = 0,0125$) e clinicamente significativa entre os grupos na mudança em relação à linha de base, após 4 anos de seguimento, na escala NSAA. Pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram um aumento médio de 9,4 pontos (DP 3,4) a mais do que o grupo de controle (Figura 41).

Figura 41. Resultados de eficácia (escore NSAA) da Coorte B do Estudo 101, em comparação à coorte de controles externos, publicado por Mendell e colaboradores, 2023a.



(A) Escore NSAA na linha de base e após 1 a 4 anos de seguimento, para os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque (linha preta) e pacientes da coorte de controles externos (linha cinza); (B) Mudança média (erro padrão) após 4 anos do tratamento, a partir da linha de base, no escore NSAA para os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque (barra branca) e pacientes da coorte de controles externos (barra cinza). EC: controle externo (*external control*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SD: desvio padrão (*standard deviation*); SE: erro padrão (*standard error*). Fonte: Mendell e colaboradores, 2023 (56).

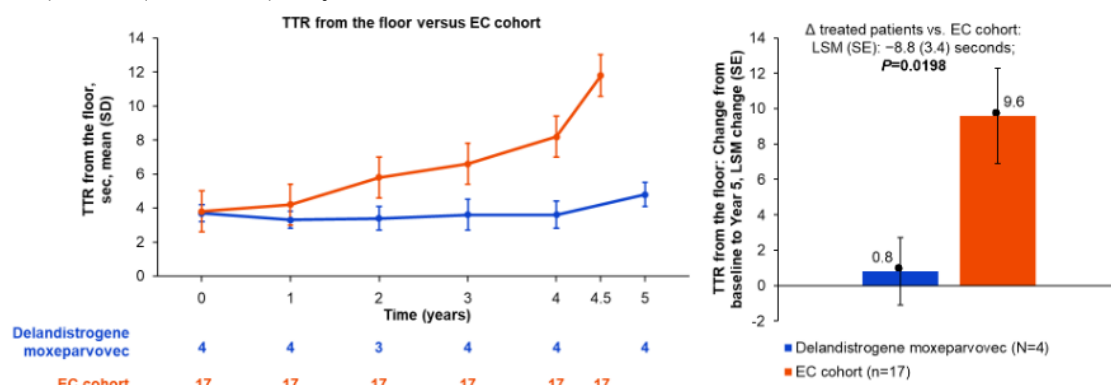
16.1.3. Mendell e colaboradores, 2024a

Em resumo de congresso, Mendell e colaboradores (2024) (134) reportaram os dados após cinco anos de seguimento dos pacientes da Coorte B do Estudo 101 (134). A idade média dos pacientes era de 10,14 anos (variando de 9,02 a 11,02), e todos os pacientes permaneciam com capacidade deambulatória.

Durante o período de acompanhamento de cinco anos, não foram relatados novos sinais de segurança após os primeiros 70 dias após infusão, com um total de 75 eventos adversos reportados, dos quais 18 relacionados ao tratamento, ocorrendo todos nos primeiros 70 dias. Os eventos adversos mais comuns foram vômitos e aumento das enzimas hepáticas, todos resolvidos. Não houve descontinuação do estudo ou óbitos.

Houve uma diferença estatisticamente significativa e clinicamente relevante no TTR nos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque versus a coorte Controle Externo (EC) no Ano 5 (Figura 42).

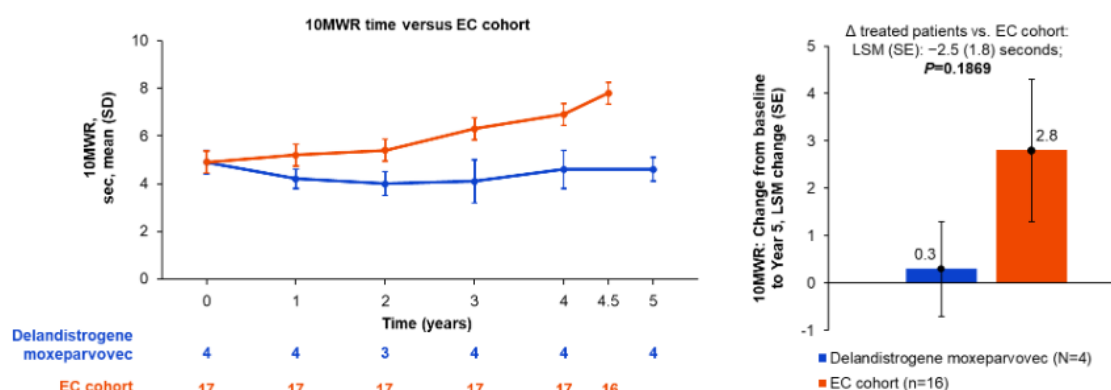
Figura 42. Mudança desde o início até o quinto ano do TTR (segundos) no grupo delandistrogênio moxeparvoveque em comparação com a coorte EC.



EC: controle externo; LSM: Método dos mínimos quadrados; SD: desvio padrão; SE: erro padrão; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: Mendell e colaboradores, 2024 (134).

O 10MWR foi mantido entre os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque ao longo de 5 anos, demonstrando uma diferença clinicamente significativa em relação à coorte EC no Ano 5 (Figura 43).

Figura 43. Mudança desde o início até o quinto ano do 10MWR (segundos) no grupo delandistrogênio moxeparvoveque em comparação com a coorte EC.

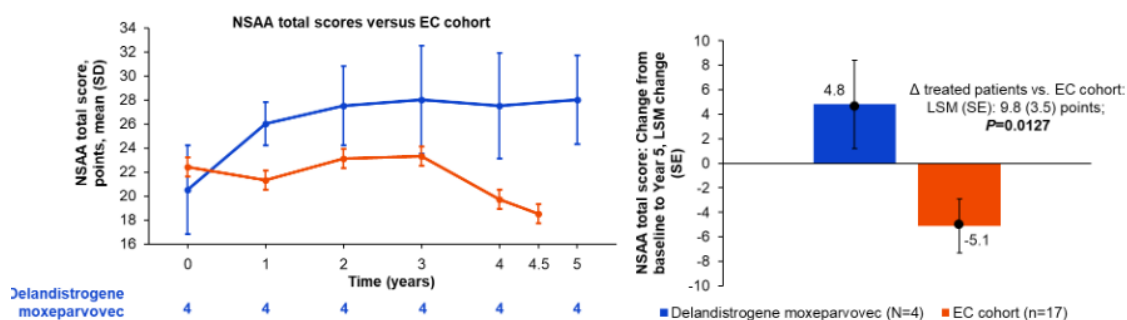


EC: controle externo; LSM: Método dos mínimos quadrados; SD: desvio padrão; SE: erro padrão; 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros. Fonte: Mendell e colaboradores, 2024 (134).

Após cinco anos de seguimento, houve aumento médio de 7,5 (DP 2,4) pontos no escore NSAA em relação à linha de base, indicando estabilização da função motora em idades nas quais, de acordo com a história natural da doença, seria observado declínio. Em comparação ao grupo controle externo, houve diferença de 8,2 pontos entre os grupos ($p = 0,0241$) (Figura 44).

Figura 7: Mudança da linha de base até o Ano 5 na pontuação total do NSAA no grupo delandistrogênio moxeparvoveque versus a coorte EC.

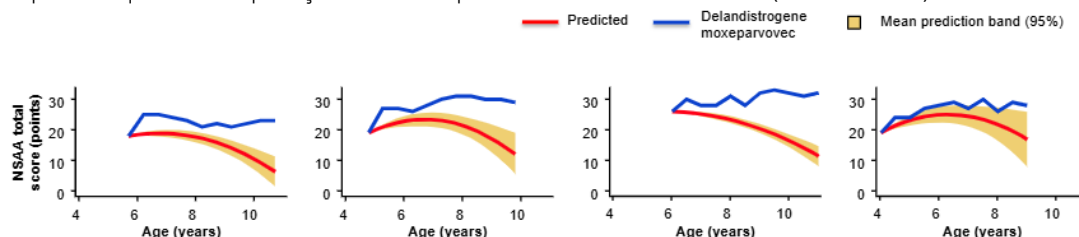
Figura 44. Mudança da linha de base até o Ano 5 na pontuação total do NSAA no grupo delandistrogênio moxeparvoveque versus a coorte EC.



EC: controle externo; LSM: Método dos mínimos quadrados; SD: desvio padrão; SE: erro padrão; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: Mendell e colaboradores, 2024 (134).

As trajetórias esperadas para a pontuação total do NSAA sem o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque foram previstas para pacientes com fatores prognósticos de linha de base correspondentes (incluindo idade e função motora) aos tratados no Estudo 101, utilizando um modelo previamente desenvolvido (cTAP). A modelagem cTAP mostrou um aumento na divergência da trajetória da pontuação total do NSAA dos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque em relação às suas previsões de história natural ao longo dos 5 anos de acompanhamento (Figura 45).

Figura 45. Escore total da NSAA de pacientes individuais tratados com delandistrogênio moxeparvoveque em comparação com suas previsões da história natural (modelo cTAP).



cTAP: Collaborative Trajectory Analysis Project; NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: Mendell e colaboradores, 2024 (134).

Todos os pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque mantiveram a deambulação ao longo da duração do estudo, enquanto quatro pacientes na coorte EC experimentaram perda de deambulação entre 8,4 e 11,6 anos de idade. Os resultados a longo prazo deste estudo indicam que o delandistrogênio moxeparvoveque estabiliza ou desacelera a progressão da DMD, suportando o papel biológico da microdistrofina funcional e demonstrando uma divergência significativa da história natural. Além disso, confirma o perfil de segurança gerenciável em longo prazo.

16.1.4. Willcocks e colaboradores, 2021

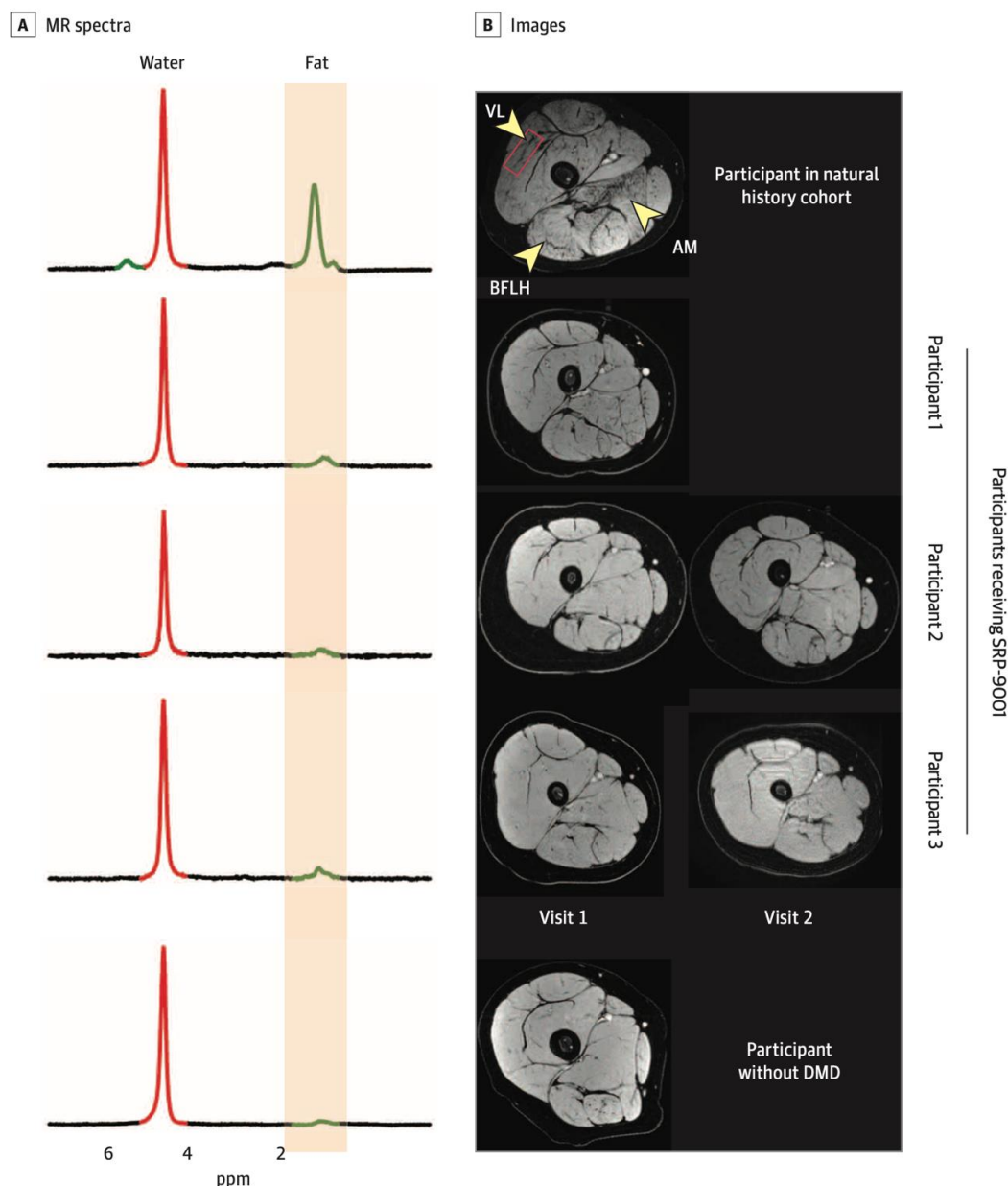
Willcocks e colaboradores (2021) (83) conduziram um estudo caso-controle utilizando três dos quatro pacientes do Estudo 101. Seu objetivo foi mensurar de forma não invasiva a qualidade do tecido muscular, a partir de exame de ressonância magnética quantitativa (RMq) e ressonância magnética com espectroscopia de massa (RMSq). Tais exames permitem a monitorização da progressão de doença e a resposta terapêutica, além de se correlacionarem com futura perda de função deambulatoria; além disso, apresentam o benefício de permitirem uma avaliação não invasiva de grandes grupos musculares, enquanto biópsias, apesar de úteis, avaliam apenas uma pequena amostra muscular.

Três dos quatro pacientes do Estudo 101 compuseram a coorte tratada. Além disso, foram identificados 54 participantes do estudo *Magnetic Resonance Imaging and Biomarkers for Muscular Dystrophy* (ImagingDMD; NCT01484678), com idades entre 4,9 e 7,9 anos, em uso de corticosteróides e sem terapia restauradora de distrofina, que realizaram visitas aos centros do estudo entre 2011 e 2018. Esses participantes compuseram a coorte representativa da história natural da doença. Adicionalmente, também a partir do estudo ImagingDMD, foram identificados 17 pacientes sem distrofia muscular de Duchenne com idades equivalentes, os quais compuseram a coorte controle. Os pacientes da coorte tratada foram submetidos aos exames uma ou duas vezes entre seis e 24 meses após a infusão do delandistrogênio moxeparvoveque, conforme os mesmos protocolos de ressonância magnética utilizados no estudo ImagingDMD.

A Figura 46 apresenta imagens de ressonância magnética obtidas nos três participantes que receberam infusão de delandistrogênio moxeparvoveque (idade média de 6,8 anos [DP 1,0]) e uma imagem representativa dos 54 participantes da coorte história natural da doença (idade média de 6,8 anos [DP 0,7]) e outra dos 17 participantes da coorte controle (idade média de 6,7 anos [DP 0,8]). Ao longo da progressão da distrofia muscular de Duchenne, há importante acúmulo de gordura nos músculos dos pacientes. Neste estudo, foi observada infiltração mínima de gordura nas imagens de ressonância magnética dos participantes que receberam delandistrogênio moxeparvoveque em comparação com os participantes da coorte de história natural da doença, cujos músculos apresentavam um padrão escuro (associado ao acúmulo de gordura) ao longo de toda a extensão, especialmente na cabeça longa do músculo bíceps femoral e no músculo adutor magno. Da mesma forma, espectroscopia do músculo vasto lateral mostraram um pico de gordura visível, refletindo acúmulo de gordura intramuscular no participante da coorte de história natural da doença, sendo esse um achado mínimo nas coortes controle e delandistrogênio moxeparvoveque

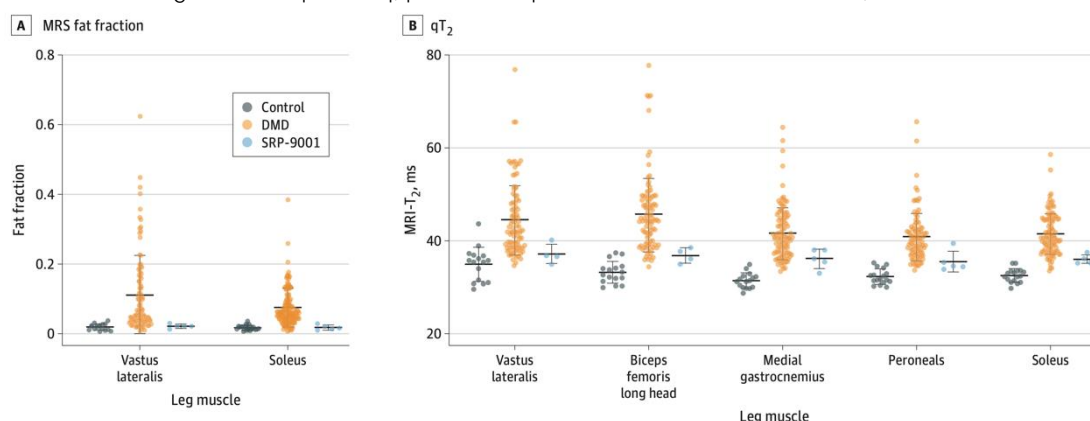
(Figura 46). Nos meninos que receberam delandistrogeno moxeparvoveque, a fração média de gordura no vasto lateral foi menor do que a encontrada na coorte de história natural da doença e semelhante à da coorte controle (Figura 47). A fração de gordura no vasto lateral permaneceu estável ao longo de 12 meses nos dois meninos que receberam delandistrogeno moxeparvoveque e tiveram medições repetidas. O mesmo não ocorreu entre os 42 participantes da coorte de história natural da doença com medições repetidas (mudança média de $0,05 \pm 0,07$). O tempo de relaxamento transversal (qT2) foi maior na coorte de história natural da doença do que nas coortes delandistrogeno moxeparvoveque ou controle, conforme mostrado na Figura 47. Este é um marcador sensível para diversos marcos fisiopatológicos de progressão da distrofia muscular de Duchenne, como dano muscular, inflamação e infiltração de gordura.

Figura 46. Imagens de RMq e RMSq de participantes das coortes história natural da doença, delandistrogênio moxeparvoveque, e controle, publicadas por Willcocks e colaboradores, 2021.



(A) Imagens de ressonância magnética com espectroscopia de massa; (B) Imagens de ressonância magnética quantitativa representativas das coortes história natural da doença (*Participant in natural history cohort*), delandistrogênio moxeparvoveque (*Participants receiving SRP-9001*) e controle (*Participant without DMD*). Pacientes que compõem a coorte delandistrogênio moxeparvoveque correspondem a 3 dos 4 pacientes da Coorte B do Estudo 101. Com relação ao paciente 1, imagem foi obtida 18 meses pós infusão; paciente 2, imagens obtidas 6 e 18 meses pós infusão; e paciente 3, imagens obtidas 12 e 24 meses pós infusão. AM: músculo adutor magno; BFLH: cabeça longa do músculo bíceps femoral (*biceps femoris long head*); DMD: distrofia muscular de Duchenne; RMq: ressonância magnética quantitativa; RMSq: ressonância magnética com espectroscopia de massa; SRP-9001: delandistrogênio moxeparvoveque; VL: músculo vasto lateral. Fonte: Willcocks e colaboradores, 2021 (83).

Figura 47. Fração de gordura e tempo de relaxamento transversal em músculos de membros inferiores, baseados em imagem de RMq e RMSq, publicadas por Willcocks e colaboradores, 2021.



(A) Fração de gordura. (B) Tempo de relaxamento transversal (qT₂). Pontos indicam dados individuais; linhas centrais horizontais indicam média e verticais indicam desvio padrão. *Biceps femoris long head*: cabeça longa do músculo bíceps femoral; *control*: controle; *DMD*: distrofia muscular de Duchenne (coorte história natural da doença); *medial gastrocnemius*: músculo gastrocnêmio medial; *peroneals*: músculo peroneal ou fibular; qT₂: tempo de relaxamento transversal; *soleus*: músculo sóleo; SRP-9001: delandistrogeno moxeparvoveque; *vastus lateralis*: músculo vasto lateral. Fonte: Willcocks e colaboradores, 2021 (83).

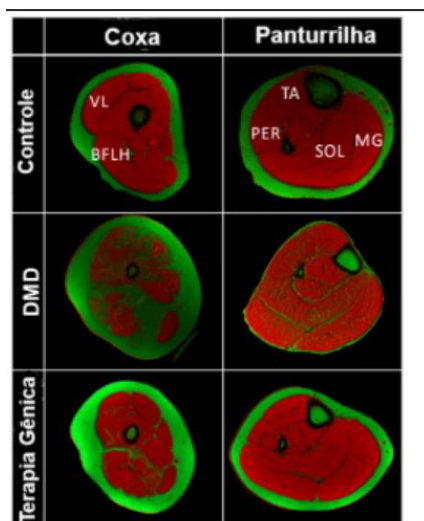
16.1.5. Willcocks e colaboradores, 2024

Em 2021, Willcocks e colaboradores (88) relataram que três meninos tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentavam baixa infiltração de gordura entre 6 e 24 meses após a administração da terapia gênica, como descrito acima. Dando sequência ao acompanhamento desses três meninos, os mesmos autores apresentaram no *18th International Congress on Neuromuscular Diseases (ICNMD)* de 2024 os dados de acompanhamento de 5 anos pós-terapia gênica com delandistrogeno moxeparvoveque. O objetivo deste estudo longitudinal em andamento é avaliar a infiltração de gordura muscular determinada por ressonância magnética (RM) em meninos com DMD tratados com delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com uma coorte de história natural não tratada. A fração de gordura muscular (FF) foi medida usando imagens baseadas em deslocamento químico adquiridas com um scanner de RM de 3T em seis músculos das pernas superiores e inferiores de três meninos tratados com terapia gênica de microdistrofina e de meninos da mesma idade tratados com corticosterpoides. O estudo longitudinal incluiu três meninos tratados com delandistrogeno moxeparvoveque com DMD (10,0, 10,6 e 12,1 anos) e 71 meninos tratados com corticosteroides com DMD (11,0 ± 0,9 anos).

Para cada sujeito tratado com delandistrogeno moxeparvoveque, foi gerada uma coorte comparadora individual composta por todos os sujeitos não tratados cuja idade estava dentro de ± 0,5 ano de variação. Cinco ou seis anos após a administração da terapia gênica (intervalo de 4,8-6,0 anos), a fração de gordura muscular permaneceu baixa nos meninos tratados com delandistrogeno moxeparvoveque, com FF inferior a 0,20 em todos os músculos medidos, incluindo

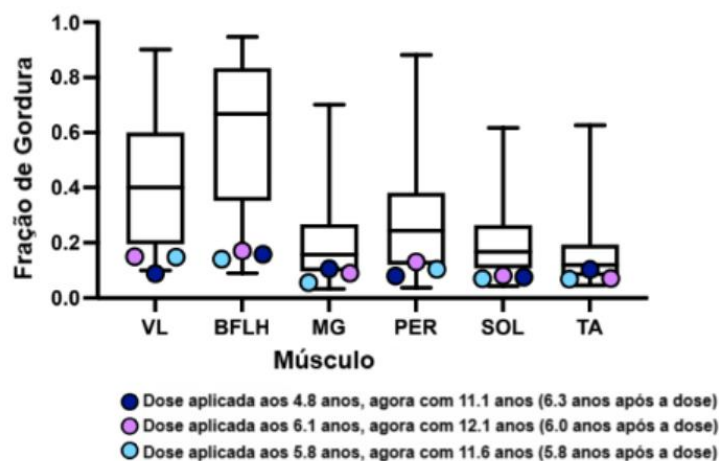
o vasto lateral (VL) proximal e a cabeça longa do bíceps femoral (CLBF) (Figura 48 e Figura 49). Em contraste, as coortes comparadoras de mesma idade apresentaram média de FF entre 0,40 a 0,47 no VL e de 0,60 a 0,63 no CLBF.

Figura 48. Mapas de fusão de gordura-água em controles pareados pela idade, DMD e indivíduos tratados.



Fonte: Willcocks e colaboradores, 2024 (88)

Figura 49. A fração de gordura em 6 músculos da parte superior e inferior da perna é consideravelmente menor em meninos com DMD tratados com corticosteroides pareados por idade.



Fonte: Willcocks e colaboradores, 2024 (88)

Mais de cinco anos após a administração da terapia gênica, esses meninos continuam a mostrar uma acumulação de gordura muscular significativamente menor em comparação com meninos com DMD da mesma idade não tratados com delandistrogênio moxeparvoveque.

16.2. ESTUDO 102

16.2.1. Mendell e colaboradores, 2023b

A publicação de Mendell e colaboradores (2023b) (84) reportou os resultados observados durante as Partes 1 e 2 do estudo, totalizando 96 semanas de acompanhamento.

Foram incluídos 41 pacientes no estudo. Na Parte 1, 20 pacientes foram randomizados para o grupo intervenção e 21 para o grupo placebo. Todos os pacientes completaram a Parte 1 do estudo. Na Parte 2, os 21 pacientes que receberam placebo na Parte 1 foram tratados com delandistrogeno moxeparvoveque. Dentre os 20 pacientes inicialmente tratados com delandistrogeno moxeparvoveque, 18 receberam placebo. Dois pacientes não receberam o tratamento; um por interrupção do uso de corticosteróide por evento adverso e outro por necessidade cirúrgica para correção de fratura de fêmur, não relacionada ao tratamento. Ambos os pacientes continuaram a ser acompanhados para avaliação dos desfechos de eficácia e segurança na etapa de extensão aberta do estudo (Parte 3).

As características dos pacientes incluídos, de acordo com o grupo alocado durante a Parte 1 do estudo, são apresentadas na Tabela 36. A maioria dos pacientes tinham ≥ 6 anos no início do estudo e todos os pacientes estavam em uso de corticóide antes do recrutamento, com 49% dos pacientes em uso contínuo e diário.

Tabela 36. Características basais dos pacientes incluídos no Estudo 102, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.

Características	Delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1 (n = 20)	Placebo na Parte 1 (n = 21)
Idade (anos)		
Média (DP)	6,29 (1,19)	6,24 (1,13)
Mediana (amplitude)	6,52 (4,47-7,85)	6,03 (4,34-7,98)
Peso (kg)		
Média (DP)	23,28 (4,37)	21,60 (3,49)
Mediana (amplitude)	22,50 (18,00-34,50)	21,50 (15,00-30,00)
Mutação no gene DMD		
Deleção completa de éxon	15 (75%)	16 (76%)
Duplicação completa de éxon	1 (5%)	2 (9,5%)
Códon de parada prematura	1 (5%)	2 (9,5%)
Outras	3 (15%)	2 (9,5%)
Tempo desde o início da corticoterapia (anos)		
Média (DP)	0,99 (1,07)	1,26 (1,22)

Mediana (amplitude)	0,56 (0,22-3,80)	0,63 (0,23-5,07)
Uso de deflazacorte, n (%)	7 (35%)	7 (33%)

Escore NSAA

Média (DP)	19,8 (3,3)	22,6 (3,3)
Mediana	20,0	22,0

TTR (segundos)

Média (DP)	5,10 (2,17)	3,56 (0,65)
Mediana	4,30	3,40

4SC (segundos)

Média (DP)	3,69 (1,46)	3,10 (0,98)
Mediana	3,30	3,00

100MWR (segundos)

Média (DP)	61,04 (12,71)	53,86 (8,30)
Mediana	57,10	55,60

10MWR (segundos)

Média (DP)	5,35 (1,14)	4,83 (0,72)
Mediana	5,00	4,70

10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); DP: desvio padrão; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Na linha de base, considerando o subgrupo de pacientes com 4 a 5 anos de idade, observou-se uma semelhança nas características dos pacientes incluídos em cada grupo. Contudo, na faixa etária entre 6 e 7 anos, houve diferença entre os grupos intervenção e placebo na análise da função motora, mensurada pelo escore NSAA: 19,8 pontos e 22,6 pontos, respectivamente (Tabela 37). Desbalanço semelhante foi encontrado no desempenho no teste cronometrado TTR (5,9 segundos e 3,4 segundos, respectivamente). Essa diferença aponta que os pacientes randomizados para o grupo intervenção apresentaram manifestações mais graves da doença em comparação ao grupo placebo. Cabe ressaltar que estas diferenças podem ocorrer ao acaso em estudos randomizados com pequeno tamanho amostral; entretanto, podem influenciar os resultados observados, visto que os pacientes do grupo tratado apresentaram doença mais avançada em comparação aos pacientes do grupo controle.

Tabela 37. Características motoras basais (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) dos pacientes incluídos no Estudo 102, estratificados por subgrupos etários, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.

	Idade 4 – 5 anos		
	Delandistrogeno moxeparvoveque (n = 8)	Placebo (n = 8)	Valor p
Escore NSAA			
Média (DP)	20,10 (1,9)	20,40 (2,7)	0,8318
Mediana	20,50	20,50	
100MWR (segundos)			
Média (DP)	58,76 (7,1)	59,79 (8,2)	0,7925
Mediana	57,90	59,70	
4SC (segundos)			
Média (DP)	3,46 (0,9)	3,48 (1,3)	0,9822
Mediana	3,50	3,00	
TTR (segundos)			
Média (DP)	3,89 (0,7)	3,76 (0,8)	0,7421
Mediana	3,70	3,75	
10MWR (segundos)			
Média (DP)	5,01 (0,6)	5,24 (1,0)	0,5832
Mediana	5,05	5,10	
	Idade 6 – 7 anos		
	Delandistrogeno moxeparvoveque (n = 12)	Placebo (n = 13)	Valor p
Escore NSAA			
Média (DP)	19,60 (4,1)	24,00 (2,9)	0,0046
Mediana	20,00	24,00	
100MW (segundos)			
Média (DP)	62,56 (15,5)	50,21 (6,2)	0,0219
Mediana	57,10	50,40	
4SC (segundos)			
Média (DP)	3,83 (1,8)	2,86 (0,71)	0,0958
Mediana	3,20	3,00	
TTR (segundos)			
Média (DP)	5,91 (2,5)	3,44 (0,6)	0,0053
Mediana	5,05	3,40	

10MWR (segundos)

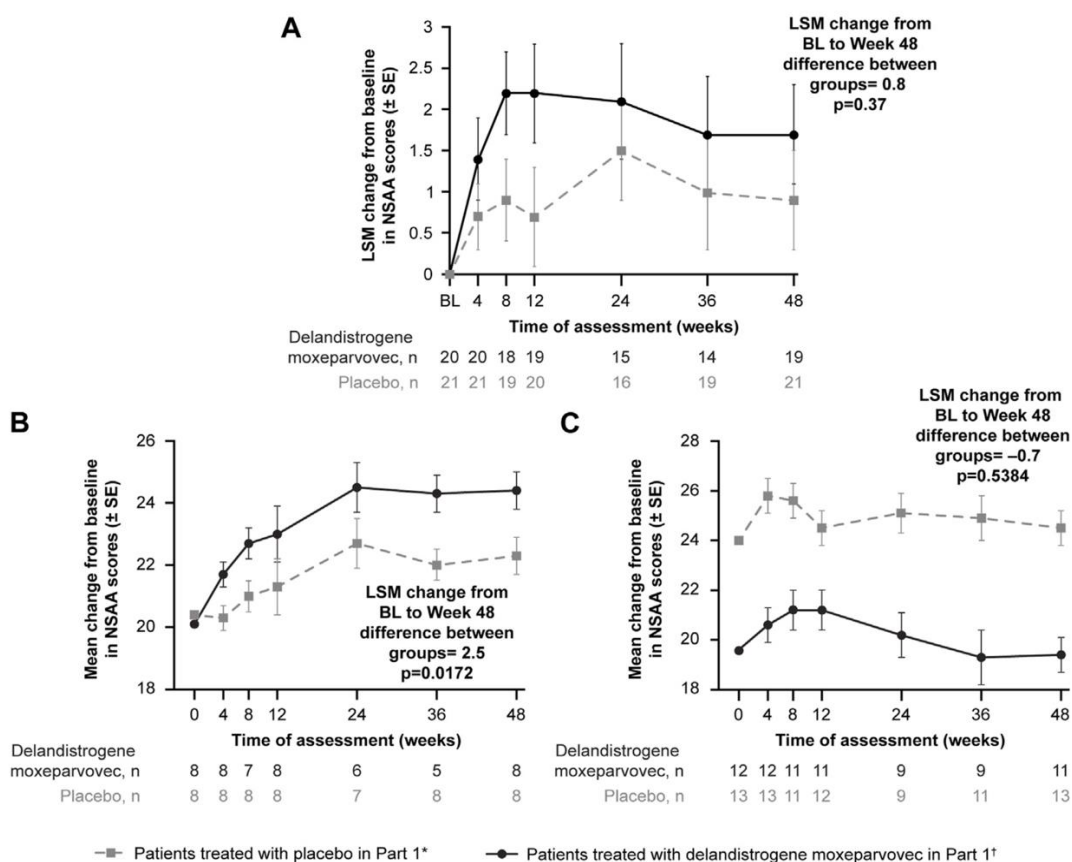
Média (DP)	5,58 (1,4)	4,58 (0,4)	0,0313
Mediana	5,00	4,60	

10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrido de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); DP: desvio padrão; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*.

Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Na semana 48 (Parte 1), a mudança do escore NSAA, em relação ao basal, foi de +1,7 pontos (Erro Padrão [EP] 0,6) no grupo de landitroge noxeparvoveque e de +0,9 ponto (EP 0,6) no grupo placebo. A diferença entre os grupos foi de +0,8 pontos ($p = 0,37$; Figura 50). A análise do subgrupo de pacientes entre quatro e cinco anos demonstrou diferença de +2,5 pontos entre os grupos, sendo estatisticamente significativa ($p = 0,0172$). Por outro lado, a mesma análise no subgrupo de pacientes entre seis e sete anos não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Assim, entende-se que a diferença na linha de base na função motora entre os grupos tratamento e placebo nessa faixa etária provavelmente atuou como fator de confusão para os resultados da população total do estudo.

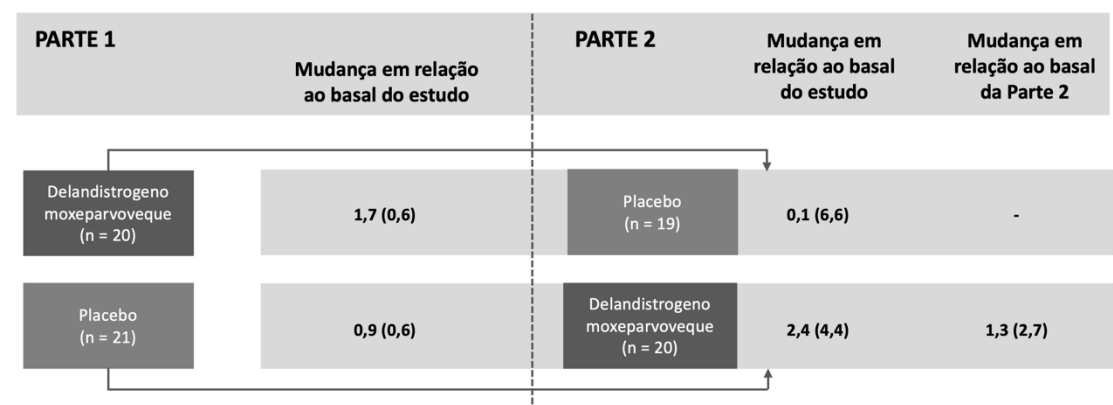
Figura 50. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 48 semanas da Parte 1 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.



Mudança a partir da linha de base no escore NSAA para (A) população completa do estudo e os subgrupos (B) entre 4 e 5 anos e (C) entre 6 e 7 anos, para o grupo delandistrogene moxeparvovec (linha preta contínua) e placebo (linha cinza pontilhada). Observa-se que, para o subgrupo de pacientes entre 6 e 7 anos de idade, há importante diferença na média do escore NSAA na linha de base. BL: linha de base (*baseline*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square mean*); SE: erro padrão (*standard error*); NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Desde o início do estudo até a semana 48 da Parte 2, os pacientes inicialmente randomizados para receber delandistrogene moxeparvovec na Parte 1 totalizaram 96 semanas pós-tratamento. Nesses pacientes, a mudança no escore NSAA na semana 96, em relação ao basal (início do estudo), foi de +0,1 pontos (EP 6,6; Figura 51). Destaca-se o caso isolado de um paciente com mudança no escore NSAA fora da curva, com queda de 17 pontos na escala, o que pode ter distorcido o resultado médio final. Nos pacientes que receberam o tratamento na Parte 2, a mudança no escore NSAA na semana 48 da Parte 2 do estudo foi de +1,3 pontos (EP 2,7) em relação ao basal (semana 48 da Parte 1).

Figura 51. Resultados de eficácia (escore NSAA) ao longo de 96 semanas do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.



Dados apresentados na forma de média (erro padrão). Na Parte 1, a mudança em relação ao basal refere-se à comparação entre o escore NSAA na semana 48 e no momento basal do estudo. Na Parte 2, a mudança em relação ao basal do estudo refere-se à comparação entre o escore NSAA na semana 96 e no momento basal do estudo ou entre o escore NSAA na semana 96 e o basal da parte 2 (semana 48 da Parte 1). NSAA: North Star Ambulatory Assessment. Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

O desempenho dos pacientes em testes funcionais cronometrados está apresentado na Figura 52, em relação a todos os pacientes, e na Tabela 38, estratificado por subgrupos etários.

Todos os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram expressão robusta da proteína microdistrofina. O tratamento resultou em localização correta da microdistrofina no sarcolema em uma ampla proporção da fibra muscular (Tabela 39).

Figura 52. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) nas semanas 48 e 96 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.

PARTE 1			PARTE 2		
Mudança em relação ao basal do estudo			Mudança em relação ao basal do estudo	Mudança em relação ao basal da Parte 2	
Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 20)	TTR	-0,21 (1,13)	Placebo (n = 19)	TTR	0,31 (2,12) -
	4SC	0,26 (1,35)		4SC	1,89 (5,43) -
	10MWR	0,70 (1,16)		10MWR	0,56 (1,63) -
	100MWR	8,67 (27,98)		100MWR	10,44 (19,10) -
Placebo (n = 21)	TTR	0,44 (0,91)	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 20)	TTR	0,18 (1,33) -0,28 (0,70)
	4SC	0,03 (0,87)		4SC	-0,20 (1,08) -0,18 (0,70)
	10MWR	0,01 (0,69)		10MWR	-0,14 (0,75) -1,19 (3,76)
	100MWR	2,49 (7,52)		100MWR	0,84 (8,84) -0,14 (0,55)

Dados apresentados na forma de média (desvio padrão). Na Parte 1, a mudança em relação ao basal refere-se à comparação entre o escore NSAA na semana 48 e no momento basal do estudo. Na Parte 2, a mudança em relação ao basal do estudo refere-se à comparação entre o escore NSAA na semana 96 e no momento basal do estudo ou entre o escore NSAA na semana 96 e o basal da parte 2 (semana 48 da Parte 1). Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrido de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrido de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Tabela 38. Resultados de eficácia (testes funcionais cronometrados) nas semanas 48 e 96 do Estudo 102, estratificados por subgrupos etários, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.

Avaliação funcional motora	Idade 4 – 5 anos		Idade 6 – 7 anos	
	Parte 1: Mudança em relação ao basal na semana 48			
	Delandistrogênio mexoparvoque ^a (n = 8)	Placebo ^b (n = 8)	Delandistrogênio mexoparvoque ^a (n = 12)	Placebo ^b (n = 13)
100MWR	-1,67 (8,22) -6,00	-1,17 (6,24) -0,86	16,19 (34,85) 6,70	4,75 (7,55) 4,10
4SC	-0,63 (0,55) -0,60	-0,35 (0,74) -0,30	0,90 (1,41) 0,70	0,26 (0,89) 0,10
TTR	-0,34 (0,33) -0,34	-0,02 (0,69) -0,20	-0,12 (1,48) -0,80	0,72 (0,94) 0,40
10MWR	0,04 (0,40) 0,10	-0,06 (0,87) -0,40	1,19 (1,30) 0,90	0,06 (0,60) -0,20
	Parte 2: Mudança em relação ao basal na semana 96			
	Placebo ^a (n = 8)	Delandistrogênio mexoparvoque ^b (n = 8)	Placebo ^a (n = 12)	Delandistrogênio mexoparvoque ^b (n = 13)
100MWR	-0,09 (9,83) -1,80	-4,70 (8,15) -7,20	19,80 (20,88) 11,90	4,53 (7,45) 2,75
4SC	-0,59 (0,95) -0,65	-0,55 (1,05) -1,05	4,09 (6,83) 1,00	0,04 (1,08) -0,25
TTR	-0,51 (0,46) -0,55	-0,33 (0,97) -0,35	1,26 (2,88) -0,40	0,52 (1,46) 0,00
10MWR	-0,20 (0,66) -0,35	-0,45 (0,73) -0,30	1,31 (1,98) 0,65	0,07 (0,72) 0,20

Dados apresentados na forma de média (desvio padrão) e mediana, na unidade de medida de segundos. A mudança em relação ao basal na semana 48 refere-se à comparação entre o desempenho funcional na semana 48 e no momento basal do estudo. A mudança em relação ao basal na semana 96 refere-se à comparação entre o desempenho funcional na semana 96 e no momento basal do estudo. Resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. ^a Pacientes que receberam delandistrogênio mexoparvoque na Parte 1 e placebo na Parte 2. ^b Pacientes que receberam placebo na Parte 1 e delandistrogênio mexoparvoque na Parte 2. 10MWR: tempo de caminhada/corrido de 10 metros; 100MWR: tempo de caminhada/corrido de 100 metros; 4SC: tempo de subir 4 degraus; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Tabela 39. Resultados de eficácia (expressão e intensidade da expressão de microdistrofina, PDPF e número de cópias do genoma do vetor) nas semanas 12 e 60 do Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.

	Expressão de microdistrofina ^a	Intensidade de expressão de microdistrofina ^b	PDPF (%)	Cópias do genoma do vetor ^c		Expressão de microdistrofina ^a	Intensidade de expressão de microdistrofina ^b	PDPF (%)	Cópias do genoma do vetor ^c
Parte 1: Mudança em relação ao basal na semana 12					Parte 2 (após cruzamento): Mudança em relação ao basal na semana 12 da Parte 2 (semana 60 do estudo)				
Delandistrogeno moxeparveque (n = 20) ^d	23,82 (39,76)	25,81 (46,23)	23,88 (25,58)	1,56 (1,51)	Placebo (n = 18) ^d	19,10 (36,43)	38,30 (62,83)	57,12 (30,63)	0,94 (1,25)
					Diferença em relação à linha de base	p = 0,0048	p = 0,0014	p < 0,0001	p < 0,0001
Placebo (n = 21) ^e	0,14 (1,24)	-0,48 (6,29)	5,09 (12,96)	0,00	Delandistrogeno moxeparveque (n = 21) ^e	39,64 (31,79)	74,09 (47,69)	78,92 (22,47)	3,43 (2,02)
Diferença entre os grupos	p < 0,0001	p = 0,0002	p = 0,0056	p < 0,0001	Diferença em relação à linha de base	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001

Dados apresentados na forma de média (desvio padrão). PDPF: Percentual de fibras distrofina-positivas. ^a Expressão de microdistrofina em biópsia de tecido muscular, medida por técnica de *western blot*, e ajustada para o conteúdo muscular. Dado apresentado na forma de % do normal. ^b Intensidade de expressão de microdistrofina nas fibras musculares, medida por imunofluorescência. Dado apresentado na forma de % do controle. ^c Número de cópias do genoma do vetor de delandistrogeno moxeparveque. ^d Pacientes que receberam delandistrogeno moxeparveque na Parte 1 e placebo na Parte 2. Dois pacientes não receberam placebo na Parte 2 e não realizaram coleta de biópsia na semana 60 do estudo (Parte 2): um paciente necessitou interromper o uso de corticosteroide por evento adverso; e o outro requereu cirurgia para correção de fratura de fêmur, não relacionada ao tratamento. Ambos os pacientes continuaram a ser seguidos para os desfechos de eficácia e segurança na etapa de extensão aberta do estudo (Parte 3). ^e Pacientes que receberam placebo na Parte 1 e delandistrogeno moxeparveque na Parte 2. Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Para comparação com coorte de controle externo, foram incluídos 19 pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque na Parte 1 e 20 na Parte 2, sendo comparados com 51 e 103 pacientes, respectivamente. As características basais desses pacientes são apresentadas na Tabela 40, e é possível observar que os grupos apresentavam equilíbrio das características basais.

Tabela 40. Características basais dos pacientes incluídos nas Partes 1 e 2 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Mendell e colaboradores, 2023b.

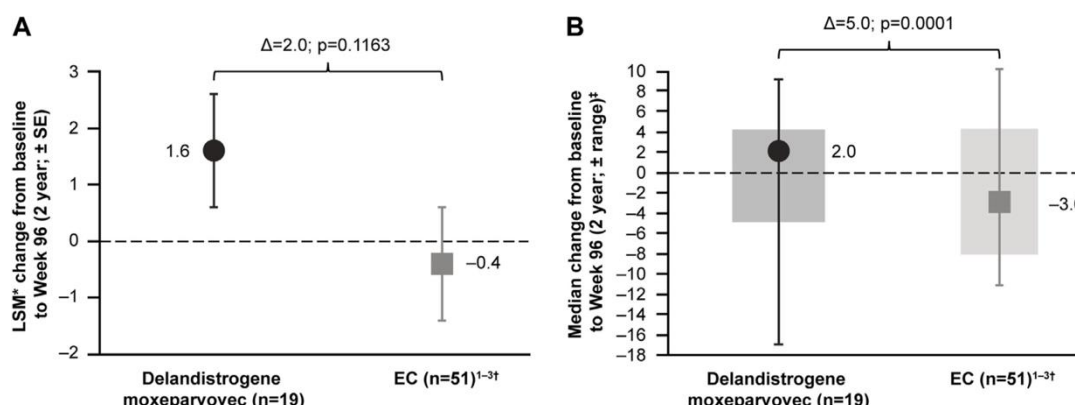
Característica	Parte 1	
	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 19)	Coorte de controles externos (n = 51)
Idade (anos)		
Média (DP)	6,21 (1,17)	6,20 (0,45)
Mediana	6,49	6,10
Escore NSAA		
Média (DP)	19,9 (3,4)	19,7 (1,9)
Mediana	20,0	20,0
TTR (segundos)		
Média (DP)	5,17 (2,21)	5,22 (1,05)
Mediana	4,60	4,70
10MWR (segundos)		
Média (DP)	5,39 (1,16)	5,39 (0,58)
Mediana	5,10	5,50
Característica	Parte 2 (após cruzamento)	
	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 20)	Coorte de controles externos (n = 103)
Idade (anos)		
Média (DP)	7,24 (1,12)	7,03 (0,42)
Mediana	7,07	6,97
Escore NSAA		
Média (DP)	23,8 (3,7)	23,5 (1,9)
Mediana	24,5	24,0
TTR (segundos)		
Média (DP)	4,02 (1,34)	3,92 (0,59)
Mediana	3,80	3,70
10MWR (segundos)		
Média (DP)	4,84 (1,15)	4,83 (0,40)

Mediana	4,65	4,90
---------	------	------

10MWR: tempo de corrida ou caminhada de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); DP: desvio padrão; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from the floor*). Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Com relação aos pacientes tratados na Parte 1, a mudança no escore NSAA na semana 96 foi de +1,6 pontos, em relação ao basal, no grupo tratado, comparado a -0,4 pontos no controle externo. A diferença entre os grupos foi de +2,0 pontos, considerada estatisticamente não significativa ($p = 0,1163$; Figura 53). Entende-se que o resultado do paciente que apresentou queda de 17 pontos no escore NSAA possa ter distorcido a estimativa. Em função disso, os dados foram reanalisados a partir da mediana dos escores NSAA. Identificou-se melhora no desfecho ao final de 96 semanas, com diferença da mediana entre os grupos de +5,0 pontos ($p = 0,0001$; Figura 53).

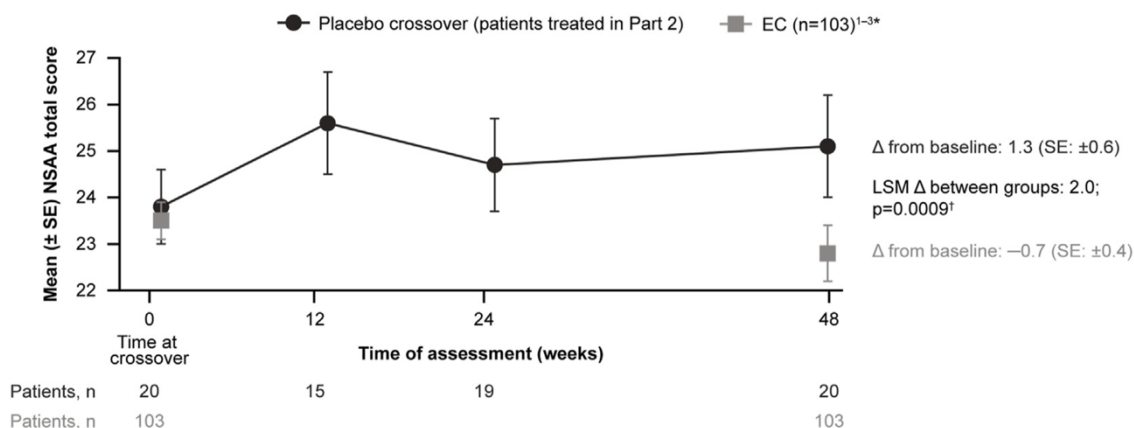
Figura 53. Resultados de eficácia (escore NSAA) na semana 96 em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvovec na Parte 1 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.



(A) Mudança média do escore NSAA na semana 96 em relação ao basal, em pacientes que receberam delandistrogeno moxeparvovec na Parte 1, em comparação à coorte de controle externo. Barras representam erro padrão; (B) Mudança na mediana do escore NSAA na semana 96 em relação ao basal, em pacientes que receberam delandistrogeno moxeparvovec na Parte 1, em comparação à coorte de controle externo. Blocos representam o intervalo interquartil e barras, os intervalos mínimo e máximo. EC: coorte de controles externos (*external cohort*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SE: erro padrão (*standard error*). Fonte: Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Com relação aos pacientes tratados na Parte 2, a mudança no escore NSAA na semana 96 foi de +1,3 pontos, em relação ao basal, no grupo tratado, comparado a -0,7 pontos no controle externo. Houve diferença entre os grupos de +2,0 pontos, considerada estatisticamente significativa ($p = 0,0009$; Figura 54).

Figura 54. Resultados de eficácia (escore NSAA) na semana 96 em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque na Parte 2 do Estudo 102, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.



Média do escore NSAA em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque (linha preta) e coorte de controles externos (quadrados cinzas), ao longo de 48 semanas. Barras representam erro padrão. EC: coorte de controles externos (*external cohort*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SE: erro padrão (*standard error*). Fonte: Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Os desfechos de segurança são sumarizados na Tabela 41, incluindo a descrição de eventos adversos, eventos adversos emergentes ao tratamento (TEAEs, *treatment emergent adverse events*), eventos adversos emergentes ao tratamento e relacionados ao tratamento, eventos adversos sérios, eventos adversos sérios relacionados ao tratamento, descontinuação do estudo devido a eventos adversos e óbitos. Também são reportados, de forma detalhada, os eventos adversos emergentes ao tratamento e relacionados ao tratamento que ocorreram em dois ou mais pacientes durante cada parte do estudo. Cabe ressaltar que eventos adversos emergentes ao tratamento são aqueles que surgiram ou se agravaram durante ou logo após a administração do medicamento, mas não necessariamente são relacionados à intervenção – ou seja, há associação temporal entre o evento a intervenção, porém não há, necessariamente, relação causal. Já os eventos adversos emergentes ao tratamento e relacionados ao tratamento são aqueles que o investigador julga como sendo potencialmente causados pela intervenção.

Tabela 41. Eventos adversos ocorridos ao longo de 96 semanas no Estudo 102, publicados por Mendell e colaboradores, 2023b.

	Parte 1		Parte 2 (após cruzamento)	
	Delandistrogênio moxeparvoveque ^a (n = 20)	Placebo ^b (n = 21)	Placebo ^a (n = 20)	Delandistrogênio moxeparvoveque ^b (n = 21)
Eventos adversos	20 (100%) 308 eventos	21 (100%) 230 eventos	19 (95,0%) 157 eventos	21 (100%) 278 eventos
Eventos adversos emergentes ao tratamento	20 (100%) 285 eventos	21 (100%) 209 eventos	19 (95,0%) 131 eventos	21 (100%) 262 eventos
Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento	17 (85,0%)	9 (42,9%)	4 (20,0%)	20 (95,2%)
Vômito	12 (60,0%)	4 (19,0%)	0	16 (76,2%)
Redução do apetite	6 (30,0%)	0	0	15 (71,4%)
Náusea	6 (30,0%)	2 (9,5%)	1 (5,0%)	10 (47,6%)
Elevação de gama-glutamil transferase	5 (25,0%)	0	0	6 (28,6%)
Dor abdominal em quadrante superior	3 (15,0%)	1 (4,8%)	1 (5,0%)	8 (38,1%)
Dor abdominal	3 (15,0%)	0	0	1 (4,8%)
Elevação de bilirrubinas séricas	2 (10,0%)	0	0	2 (9,5%)
Dor em extremidades	2 (10,0%)	1 (4,8%)	NR ^c	NR ^c
Rabdomiólise	2 (10,0%)	1 (4,8%)	NR ^c	NR ^c
Pirexia	1 (5,0%)	0	0	4 (19,0%)
Trombocitopenia	NR ^c	NR ^c	0	5 (23,8%)
Elevação de glutamato desidrogenase	NR ^c	NR ^c	0	3 (14,3%)
Fadiga	NR ^c	NR ^c	0	2 (9,5%)
Cefaleia	NR ^c	NR ^c	0	2 (9,5%)
Cetonúria	NR ^c	NR ^c	1 (5,0%)	1 (4,8%)
Letargia	NR ^c	NR ^c	0	2 (9,5%)
Mialgia	NR ^c	NR ^c	0	2 (9,5%)
Redução de contagem de leucócitos	NR ^c	NR ^c	0	2 (9,5%)
Eventos adversos sérios	3 (15,0%) 4 eventos	2 (9,5%) 2 eventos	2 (10,0%) 2 eventos	1 (4,8%) 1 evento
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	3 (15,0%) 4 eventos	1 (4,8%) 1 evento	0	0
Rabdomiólise	2 (10,0%)	1 (4,8%)	0	0
Elevação de transaminases	1 (5,0%)	0	0	0
Lesão hepática	1 (5,0%)	0	0	0

Descontinuação do estudo por evento adverso	0	0	0	0
Óbito	0	0	0	0

Dados são apresentados como número absoluto de pacientes (percentual de pacientes), a não ser quando especificado.

^a Pacientes que receberam delandistrogênio moxeparvoveque na Parte 1 e placebo na Parte 2. Dois pacientes não receberam placebo na Parte 2: um necessitou suspensão gradual da corticoterapia, devido à ocorrência de evento adverso relacionado ao seu uso; o outro requereu cirurgia eletiva para correção de fratura em fêmur que demandou tempo significativo de recuperação; ambos os pacientes seguiram sendo acompanhados com relação aos desfechos de eficácia e segurança. Dados representam eventos adversos ocorridos ao final do ano 2 pós-infusão. ^b Pacientes que receberam placebo na Parte 1 e delandistrogênio moxeparvoveque na Parte 2. ^c Dado não reportado pois ocorreu em menos de dois pacientes durante esta Parte do estudo. NR: não reportado. Fonte: adaptada de Mendell e colaboradores, 2023b (84).

Em relação ao perfil de segurança da intervenção, nas Partes 1 e 2 do estudo, os eventos relacionados ao tratamento mais comuns foram vômito, redução do apetite e náusea. A maioria desses eventos foi reportada nos primeiros 90 dias após administração do medicamento. Na Parte 1, foram reportados cinco eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Houve três ocorrências de rabdomiólise: duas em pacientes que receberam o delandistrogênio moxeparvoveque e uma em paciente que recebeu placebo, sendo as três ocorrências resolvidas. Dentre os pacientes que receberam a intervenção, em um foi reportado aumento de transaminases e em outro houve relato de lesão hepática. Na Parte 2, não foram reportados eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. Não ocorreram óbitos ou descontinuação do estudo por eventos adversos em ambas as partes do estudo. Não foram relatados eventos graves relacionados à ativação do sistema complemento e não foram observadas anormalidades graves em painéis hematológicos e bioquímicos.

16.3. ESTUDO ENDEAVOR

16.3.1. Zaidman e colaboradores, 2023

A publicação de Zaidman e colaboradores (2023) (85) apresenta dados da Coorte 1 do ensaio ENDEAVOR após um ano (52 semanas) de estudo (data de corte em maio de 2022). A Coorte 1 é composta por 20 pacientes, recrutados a partir de quatro localidades nos Estados Unidos da América, entre novembro de 2020 e abril de 2021.

Os critérios de inclusão da Coorte 1 compreenderam pacientes ≥ 4 e < 8 anos, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e mutação no gene *DMD* (deleção ou duplicação com mudança no quadro de leitura ou formação de códon de parada prematura (*nonsense*), mutação *splicing* ou outras variantes patogênicas) entre os éxons 18 e 79 (inclusos), em fase deambulatória da doença, com escore NSAA > 17 e ≤ 26 , desempenho no teste cronometrado 100MWR $< 95\%$ do tempo predito, com níveis elevados de CK (> 1000 U/L), em uso de corticoterapia oral em dose estável por pelo menos 12 semanas antes do recrutamento. Foram excluídos

pacientes com níveis de anticorpos contra o vetor viral (rAAVrh74) com titulações superiores a 1:400 no recrutamento.

Previamente à extração de dados para análise interina, foi estruturada uma coorte de controle externos, representativa da história natural da doença (*external natural history control cohort*) e comparável à Coorte 1 do estudo ENDEAVOR. A coorte de controles externos foi originada a partir dos seguintes estudos: *Cooperative International Neuromuscular Research Group DMD Natural History Study* (CINRG/DNHS; NCT00468832), um estudo prospectivo da história natural da doença; *Finding the Optimum Regimen for DMD* (FOR-DMD34; NCT01603407), um estudo comparativo duplo-cego que avalia regimes de corticoterapia amplamente utilizados (apenas os pacientes em regime de corticoterapia diária foram incluídos); e o *Lilly Tadalafil Study* (H6D-MC-LVJJ; NCT01865084), um estudo de fase 3 controlado por placebo (foram incluídos apenas os pacientes do grupo placebo). Para assegurar a semelhança da coorte de controles externos em relação à Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, foram utilizados os seguintes critérios de elegibilidade: idade ≥ 4 a < 8 anos; escore NSAA ≥ 13 a ≤ 30 ; TTR $\leq 10,4$ segundos; 10MWR $\leq 9,1$ segundos; e uso de dose estável de corticosteroides durante ≥ 12 semanas previamente ao início do acompanhamento. Desta forma, a coorte de controles externos foi composta por 108 indivíduos (CINRG/DNHS, $n = 15$; FOR-DMD, $n = 78$; e *Lilly Tadalafil Study*, $n = 15$). Em seguida, foram estimados escores de propensão por análise de regressão logística, baseada nos principais fatores prognósticos em distrofia muscular de Duchenne, os quais incluem grupo etário, escore NSAA e desempenho em testes funcionais cronometrados na linha de base. Após a exclusão de 17 pacientes com escores de propensão fora do intervalo estimado para a Coorte 1, a coorte de controles externos passou a ser composta por 91 pacientes.

Ao total, 21 pacientes do sexo masculino com diagnóstico confirmado de distrofia muscular de Duchenne foram triados, sendo 20 incluídos, após a exclusão de um paciente que apresentou falha na confirmação genotípica da doença. Todos os pacientes receberam a administração de delandistrogênio moxeparvoveque em dose única de $1,33 \times 10^{14}$ gv/kg por via intravenosa. Não houve perda de paciente durante o período de acompanhamento. As características basais dos pacientes incluídos são apresentadas na Tabela 42.

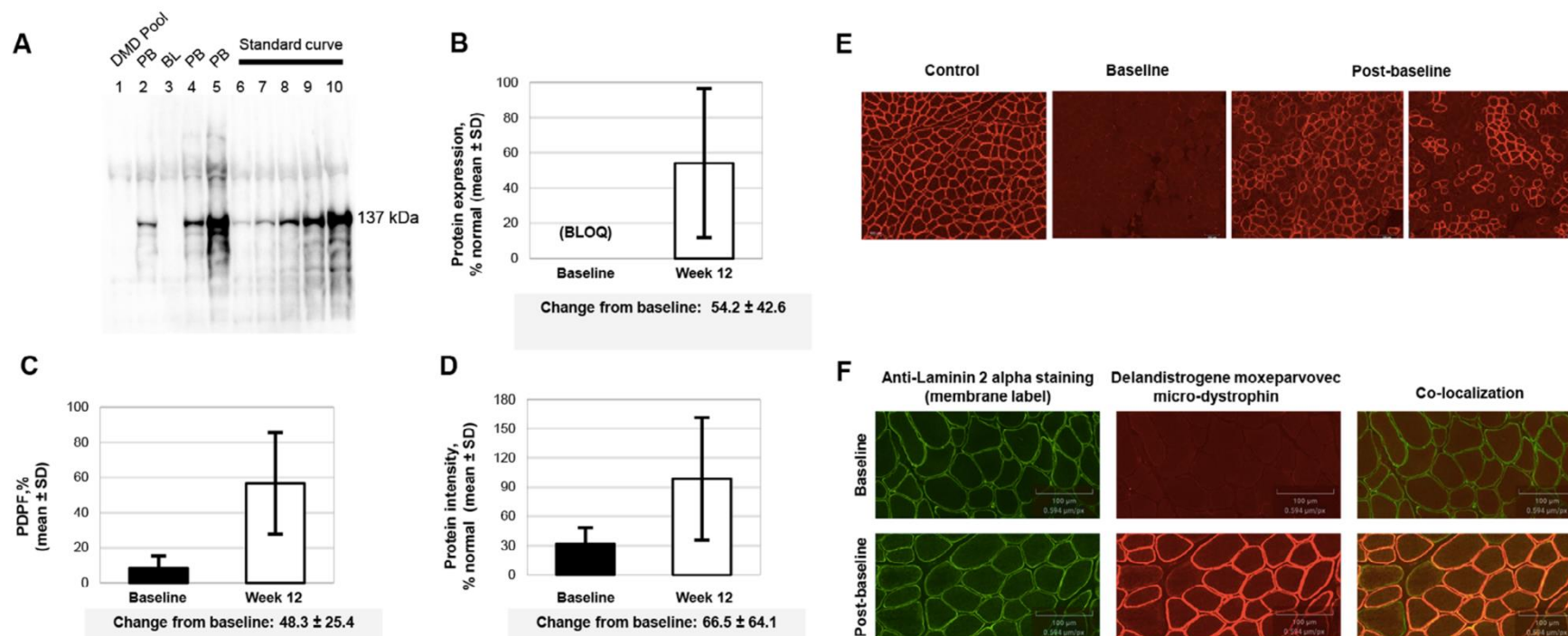
Tabela 42. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2023.

Características	Coorte 1 (n = 20)	
	Média (DP)	Mínimo-Máximo
Idade (anos)	5,8 (1,1)	4,4 – 7,9
Altura (centímetros)	108,8 (7,7)	94,4 – 121,0
Peso corporal para dosagem (kg)	21,2 (4,2)	15,2 – 33,1
IMC (kg/m ²)	17,8 (2,3)	15,0 – 24,6
Tempo desde o início da corticoterapia (anos)	1,0 (0,9)	0,1 – 4,1
Tempo desde o diagnóstico (anos)	2,4 (1,4)	0,9 – 6,7
Escore NSAA	22,1 (3,0)	18,0 – 26,0
100MWR (segundos)	64,1 (20,7)	42,7 – 119,8
4SC (segundos)	3,6 (1,0)	1,9 – 5,5
TTR (segundos)	4,2 (1,4)	2,4 – 8,2
10MWR (segundos)	5,1 (0,8)	3,5 – 6,7

10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); DP: desvio padrão; IMC: índice de massa corporal; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Doze semanas após o tratamento, observou-se um aumento médio de 3,4 cópias (DP 2,4) no número de cópias genômicas do vetor de delandistrogeno moxeparvoveque nas células musculares biopsiadas. A partir da técnica de *western blot*, foi observado aumento médio de 54,2% (DP 42,6) na expressão de microdistrofina no tecido muscular na semana 12, em relação ao basal (Figura 55). Adicionalmente, o aumento na expressão de microdistrofina e sua localização no sarcolema foram confirmadas por análises de imunofluorescência (Figura 55). Tais análises demonstraram aumento médio de 48,3% (DP 25,4) no número fibras distrofina-positivas e de 66,5% (DP 64,1) na intensidade da expressão de microdistrofina nas fibras musculares na semana 12, em relação ao basal (Figura 55). Imagens de biópsias do músculo gastrocnêmio foram selecionadas para demonstrar a localização simultânea da microdistrofina e da laminina alfa 2, proteína da matriz extracelular responsável por conectar a distrofina ao sarcolema no complexo glicoproteína-distrofina, indicando a correta localização da microdistrofina no tecido muscular (Figura 55).

Figura 55. Resultados de eficácia (expressão e intensidade de microdistrofina e PDPF) na semana 12 na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.



(A) Quantificação média de microdistrofina delandistrogene moxeparvoveque, medida pela técnica de western blot. As colunas numeradas de 1 a 5 indicam, respectivamente, Distrofia muscular de Duchenne pool (controle com a doença), pós-basal (PB), basal (BL), pós-basal (PB) e basal (BL). As colunas numeradas de 6 a 10 indicam curva padrão de microdistrofina recombinante, com concentrações crescentes da proteína a cada coluna. A linha indicativa de 137 kDa denota a presença de microdistrofina; (B) Percentual de expressão de proteína, em % do normal, mensurada por western blot; (C) Percentual de fibras distrofina-positivas, mensurada por imunofluorescência; (D) Intensidade de expressão de microdistrofina, em % do normal, mensurada por imunofluorescência; (E) Imagens de imunofluorescência de porções biopsiadas do músculo gastrocnêmio, marcadas com anti-distrofina. Da esquerda para direita: expressão normal em amostra controle; expressão basal pré-infusão; e duas imagens representando a expressão na semana 12; (F) Expressão de microdistrofina na semana 12. Em verde, laminina alfa 2, proteína da matriz extracelular que conecta a distrofina ao sarcolema por meio de interações com distroglicanos e sarcoglicanos no complexo glicoproteína-distrofina. Dessa forma, a co-localização da microdistrofina (em vermelho) e da laminina alfa 2 (em verde) demonstra a correta localização da proteína no sarcolema. As imagens foram originadas de biópsias do músculo gastrocnêmio da Coorte 1, sendo representativas de participante com 98% PDPF após o tratamento com delandistrogene moxeparvoveque. Fonte: Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

O sumário de eventos adversos é apresentado na Tabela 43. Ao longo do primeiro ano de acompanhamento, 19 pacientes (95%) reportaram 181 eventos adversos, sendo 117 eventos adversos emergentes ao tratamento. Dezoito pacientes (90%) reportaram 105 eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo que a maior parte ocorreu nos primeiros 90 dias após a infusão e 88 (84%) já estavam resolvidos no momento da análise dos dados (Figura 56). Quinze destes pacientes (83%) apresentaram eventos adversos relacionados ao tratamento de gravidade leve a moderada (Tabela 44). O evento adverso relacionado ao tratamento mais frequente foi vômito, ocorrendo em 55% (11/20) dos pacientes. Não ocorreram eventos adversos que resultaram em descontinuação do estudo ou óbito.

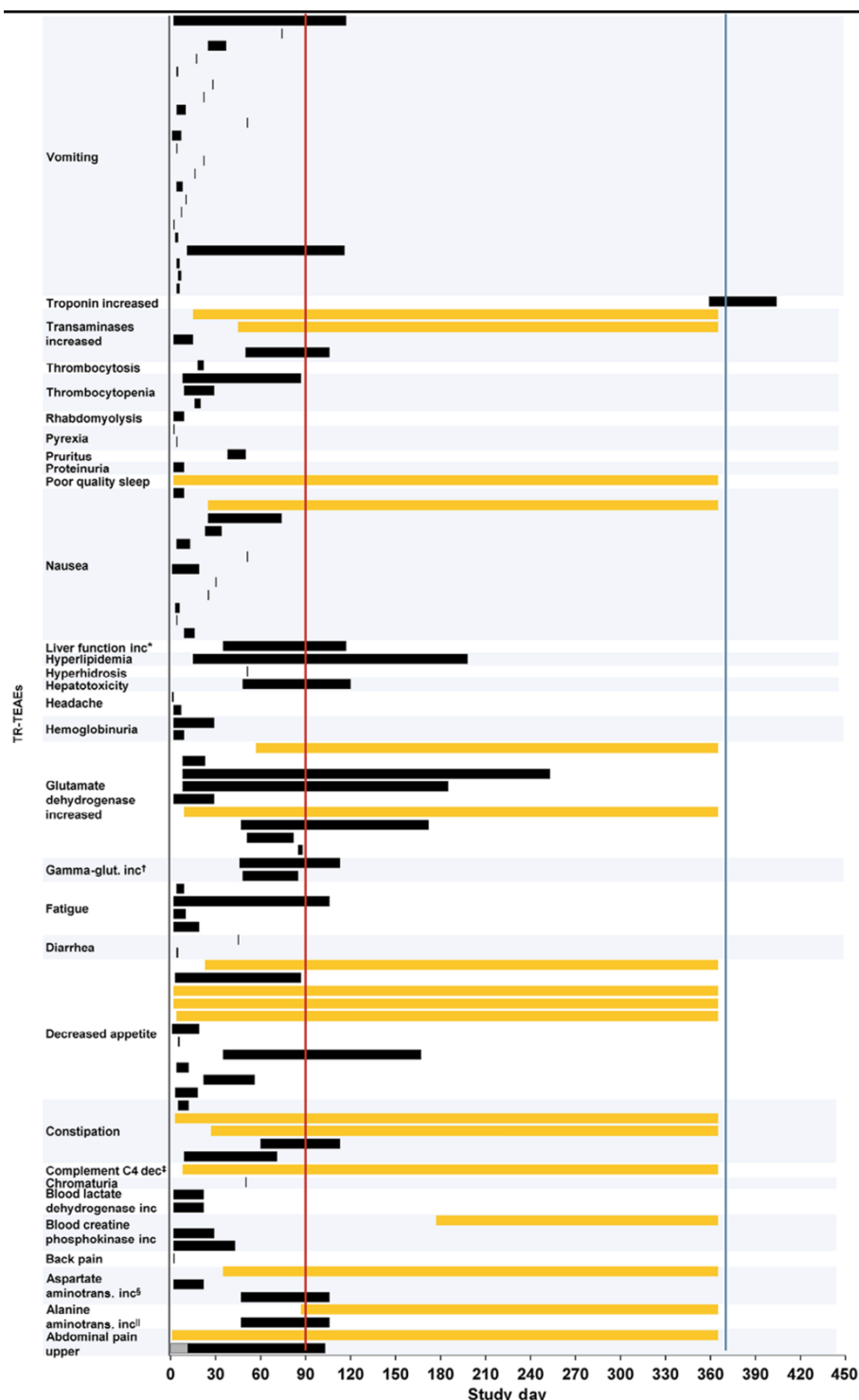
Tabela 43. Eventos adversos ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.

	Coorte 1 (n = 20)
Eventos adversos	19 (95,0%) 181 eventos
Eventos adversos emergentes ao tratamento	19 (95,0%) 177 eventos
Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento	18 (90,0%) 105 eventos
Vômito	11 (55,0%)
Redução do apetite	9 (45,0%)
Elevação de glutamato desidrogenase	8 (40,0%)
Náusea	8 (40,0%)
Constipação	5 (25,0%)
Fadiga	4 (20,0%)
Elevação de transaminases hepáticas	4 (20,0%)
Aumento de aspartato aminotransferase	3 (15,0%)
Aumento de creatinoquinase sérica	3 (15,0%)
Trombocitopenia	3 (15,0%)
Dor abdominal em quadrante superior	2 (10,0%)
Aumento de alanina aminotransferase	2 (10,0%)
Aumento de lactato desidrogenase sérica	2 (10,0%)
Cefaleia	2 (10,0%)
Hemoglobinúria	2 (10,0%)
Aumento de gama-glutamil transferase	2 (10,0%)
Pirexia	2 (10,0%)
Diarreia	1 (5,0%)

Eventos adversos sérios	2 (10,0%) 2 eventos
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	2 (10,0%) 2 eventos
Elevação de transaminases hepáticas	1 (5,0%)
Vômito	1 (5,0%)
Descontinuação por evento adverso	0
Óbito	0

Dados são apresentados como número absoluto de pacientes (percentual de pacientes), a não ser quando especificado. Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Figura 56. Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento distribuídos temporalmente ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.



Cada barra representa um evento adverso relacionado ao tratamento único em um paciente individual. Barras em preto indicam o tempo desde o surgimento até a resolução de eventos resolvidos até a data de corte da análise (84% [88/105]). Barras em amarelo indicam o tempo desde o surgimento até a resolução de eventos em andamento até a data de corte. A linha vertical vermelha sinaliza a data de 90 dias após a infusão. Barra em cinza indica data incerta de início do evento (dor abdominal em quadrante superior). * Elevação sérica de transaminases hepáticas. † Elevação sérica de gama-glutamil transferase. ‡ Redução do componente C4 do sistema complemento. § Elevação sérica de aspartato aminotransferase. || Elevação sérica de alanina aminotransferase. Inc: elevado (*increased*). Fonte: Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Tabela 44. Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento, conforme grau de gravidade, ocorridos ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.

	Leve (n = 90 eventos)	Moderado (n = 12 eventos)	Grave (n = 3 eventos)
Vômitos	19 (21,1%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)
Elevação de troponinas	1 (1,1%)	0	0
Elevação de transaminases	3 (3,3%)	0	1 (33,3%)
Trombocitose	0	1 (8,3%)	0
Trombocitopenia	2 (2,2%)	1 (8,3%)	0
Rabdomiólise	0	1 (8,3%)	0
Pirexia	2 (2,2%)	0	0
Prurido	1 (1,1%)	0	0
Proteinúria	1 (1,1%)	0	0
Baixa qualidade de sono	1 (1,1%)	0	0
Náusea	10 (11,1%)	2 (16,7%)	0
Elevação de transaminases hepáticas	0	1 (8,3%)	0
Hiperlipidemia	1 (1,1%)	0	0
Hiperhidrose	1 (1,1%)	0	0
Hepatotoxicidade	0	1 (8,3%)	0
Cefaleia	2 (2,2%)	0	0
Hemoglobinúria	2 (2,2%)	0	0
Elevação de glutamato desidrogenase	8 (8,9%)	1 (8,3%)	0
Elevação de gama-glutil transferase	0	1 (8,3%)	1 (33,3%)
Fadiga	4 (4,4%)	0	0
Diarreia	2 (2,2%)	0	0
Redução de apetite	10 (11,1%)	1 (8,3%)	0
Constipação	5 (5,6%)	0	0
Redução de fator C4 do complemento	1 (1,1%)	0	0
Cromaturia	1 (1,1%)	0	0
Elevação de lactato desidrogenase sérica	2 (2,2%)	0	0
Elevação de creatinoquinase sérica	3 (3,3%)	0	0
Dor em dorso	1 (1,1%)	0	0
Elevação de aspartato aminotransferase	3 (3,3%)	0	0
Elevação de alanina aminotransferase	2 (2,2%)	0	0

Dor abdominal em quadrante superior	2 (2,2%)	0	0
-------------------------------------	----------	---	---

Dados são apresentados como número de eventos absolutos (percentual de eventos). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Dois pacientes apresentaram dois eventos adversos sérios relacionados ao tratamento (elevação de transaminases e vômito). Um paciente de sete anos de idade apresentou elevação clinicamente significativa de enzimas hepáticas aproximadamente sete semanas após a infusão, sendo necessária hospitalização. Não foram identificados sinais e sintomas de disfunção hepática, e medidas de bilirrubina e o *International Normalized Ratio* (INR) permaneceram normais. O paciente respondeu à terapia intravenosa de corticoides e o evento foi resolvido após aproximadamente dois meses. Segundo avaliação de hepatologista sobre a evolução clínica, amparado pelos resultados laboratoriais, o quadro foi considerado compatível com ataque da imunidade adaptativa ao fígado devido à degradação do capsídeo viral e sua apresentação aos hepatócitos. O segundo evento adverso sério compreendeu quadro de vômito, o qual requereu hidratação intravenosa.

Níveis séricos de creatinoquinase permaneceram estáveis durante o período de um ano (alteração média ao final do ano 1 em relação à linha de base: -1398,74 [DP] 7280,78 U/L). Níveis de complemento também foram monitorizados e não foram observados eventos clínicos relacionados.

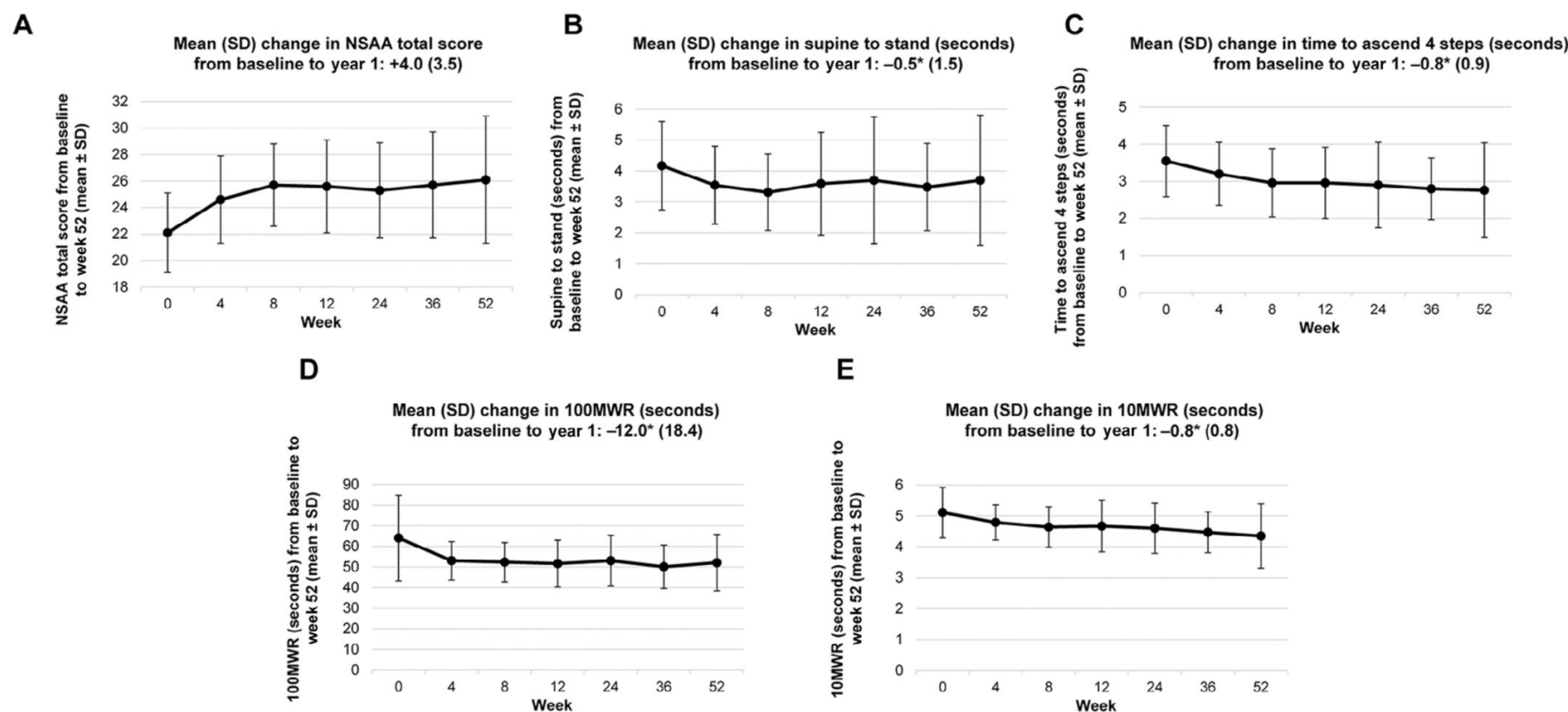
A magnitude de eliminação do vetor viral e a cinética de eliminação pós-tratamento foram avaliados indiretamente a partir da quantificação do número de cópias do genoma do vetor delandistrogeno moxeparvoveque em amostras de urina, saliva e fezes por PCR. O pico de eliminação do vetor viral ocorreu no dia 1 nas amostras de saliva e urina, e na semana 2 nas amostras de fezes. A concentração média em todas as amostras apresentou redução significativa (superior a 99%) na semana 4.

A média do escore NSAA era 22,1 pontos (DP 3,0) na linha de base e 26,1 pontos (DP 4,8) na semana 52, com diferença de +4,0 pontos (DP 3,5; Figura 57), indicando melhora em desfechos funcionais. O desempenho nos testes cronometrados também demonstrou melhora após 52 semanas, em relação ao basal, com pacientes sendo capazes de realizar satisfatoriamente todas as avaliações funcionais mais rapidamente após a administração da terapia (Figura 57).

Os resultados dos desfechos funcionais foram contextualizados a partir de análise comparativa com coorte externa de controles. As características basais da Coorte 1, tratada com delandistrogeno moxeparvoveque (n = 20), e da coorte de controles externos (n = 91) estavam equilibradas, e são apresentados na Tabela 45. Os pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque demonstraram melhora estatisticamente significativa no escore NSAA na semana

52, em comparação ao escore dos pacientes controles da coorte de controles externos (diferença entre os grupos de 3,2 pontos; $p < 0,0001$; Figura 58). Também houve melhora nos testes funcionais cronometrados TTR, com diferença entre os grupos de -1,2 segundos ($p < 0,0001$; Figura 58) e 10MWR, com diferença entre os grupos de -1,0 segundos ($p = 0,0018$; Figura 58) no 10MWR. Dados comparativos do desempenho nos testes funcionais cronometrados 100MWR e 4SC não estão disponíveis.

Figura 57. Resultados de eficácia (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) ao longo de 52 semanas na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.



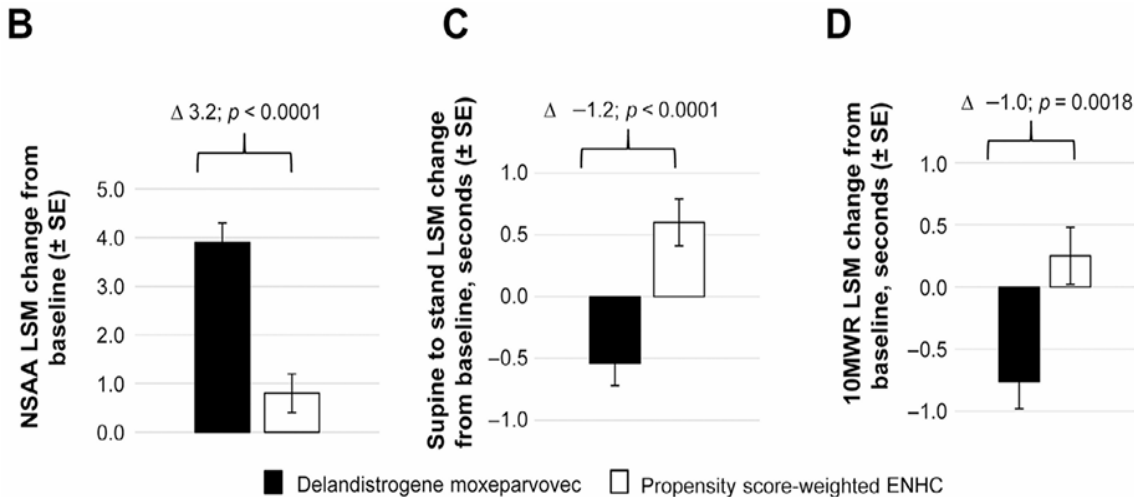
(A) Escore NSAA; (B) TTR; (C) 4SC; (D) 100MWR; (E) 10MWR. Dados são apresentados como mudança média e desvio padrão ao longo das 52 semanas, em relação ao basal. * Para os desfechos TTR, 4SC, 100MWR e 10MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SD: desvio padrão (*standard deviation*); TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Tabela 45. Características basais dos pacientes incluídos na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicadas por Zaidman e colaboradores, 2023.

Característica	Coorte 1 – delandistrogeno moxeparvoveque (n = 20)	Coorte de controles externos (n = 91)
Idade (anos)	5,8 (1,1) 4,4 – 7,9	6,2 (0,4) 4,2 – 7,9
Escore NSAA	22,1 (3,0) 18,0 – 26,0	21,9 (1,9) 13,0 – 30,0
TTR (segundos)	4,2 (1,4) 2,4 – 8,2	4,2 (0,6) 1,9 – 9,9
10MWR (segundos)	5,1 (0,8) 3,5 – 6,7	5,1 (0,4) 3,0 – 7,5

Dados apresentados na forma de média (desvio padrão) e intervalos mínimo-máximo. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

Figura 58. Resultados de eficácia (escore NSAA e testes funcionais cronometrados) na semana 52 na Coorte 1 do estudo ENDEAVOR, em comparação à coorte de controles externos, publicados por Zaidman e colaboradores, 2023.



(B) Escore NSAA; (C) TTR; (D) 10MWR. Dados são apresentados como mudança média a partir da linha de base e erro padrão, para o grupo tratado com delandistrogeno moxeparvoveque (preto) e controles externos (branco). Para os desfechos TTR e 10MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); ENHC: coorte de controles externos (*external natural history control cohort*); LSM: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SE: erro padrão (*standard error*); TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptada de Zaidman e colaboradores, 2023 (85).

16.4. EMBARK

16.4.1. Mendell e colaboradores, 2024b

A publicação de Mendell e colaboradores (2024b) (54) reportou os resultados observados 52 semanas (1 ano) após a infusão de delandistrogeno moxeparvoveque, o que corresponde à Parte 1 do estudo. Foram randomizados 131 pacientes: 65 para o grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 64 para o grupo placebo. Seis pacientes não foram tratados; 63 receberam delandistrogeno moxeparvoveque, e 62 receberam placebo. Todos os 125 pacientes completaram

a Parte 1 do estudo e foram incluídos nas análises dos desfechos de eficácia e segurança. As características basais dos pacientes incluídos estavam balanceadas entre os grupos (Tabela 46).

Tabela 46. Características basais dos pacientes incluídos no estudo EMBARK.

Parâmetro	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 63)	Placebo (n = 62)
Idade (anos)	5,98 (1,06)	6,08 (1,05)
4 a 5 anos, n (%)	30 (47,6)	29 (46,8)
6 a 7 anos, n (%)	33 (52,4)	33 (53,2)
Raça, n (%)		
Asiático	8 (12,7)	0
Preto ou africano americano	0	2 (3,2)
Branco	49 (77,8)	46 (74,2)
Multiracial	1 (1,6)	0
Outros	2 (3,2)	1 (1,6)
Não reportado	3 (4,8)	2 (3,2)
Etnia, n (%)		
Hispanico ou latino	15 (23,8)	8 (12,9)
Não-hispanico ou latino	47 (74,6)	53 (85,5)
Não reportado	1 (1,6)	1 (1,6)
Peso (kg)	21,29 (4,62)	22,37 (6,42)
Tempo desde o início da corticoterapia (anos)	1,07 (0,92)	0,97 (0,83)
Mutação no gene DMD^a		
Grande deleção	45 (71,4)	41 (66,1)
Grande duplicação	3 (4,8)	3 (4,8)
Mutação ponto	15 (23,8)	18 (29,0)
Escore NSAA	23,10 (3,75)	22,82 (3,78)
TTR (segundos)	3,52 (0,81)	3,60 (0,68)
10MWR (segundos)	4,82 (0,79)	4,92 (0,73)
SV95C (metros por segundo) ^b	1,82 (0,30)	1,77 (0,29)
100MWR (segundos) ^c	60,67 (15,55)	63,01 (17,01)
4SC (segundos) ^d	3,17 (1,01)	3,37 (1,09)
CK (U/L) ^e	18143,42 (8016,26)	18188,89 (6521,12)

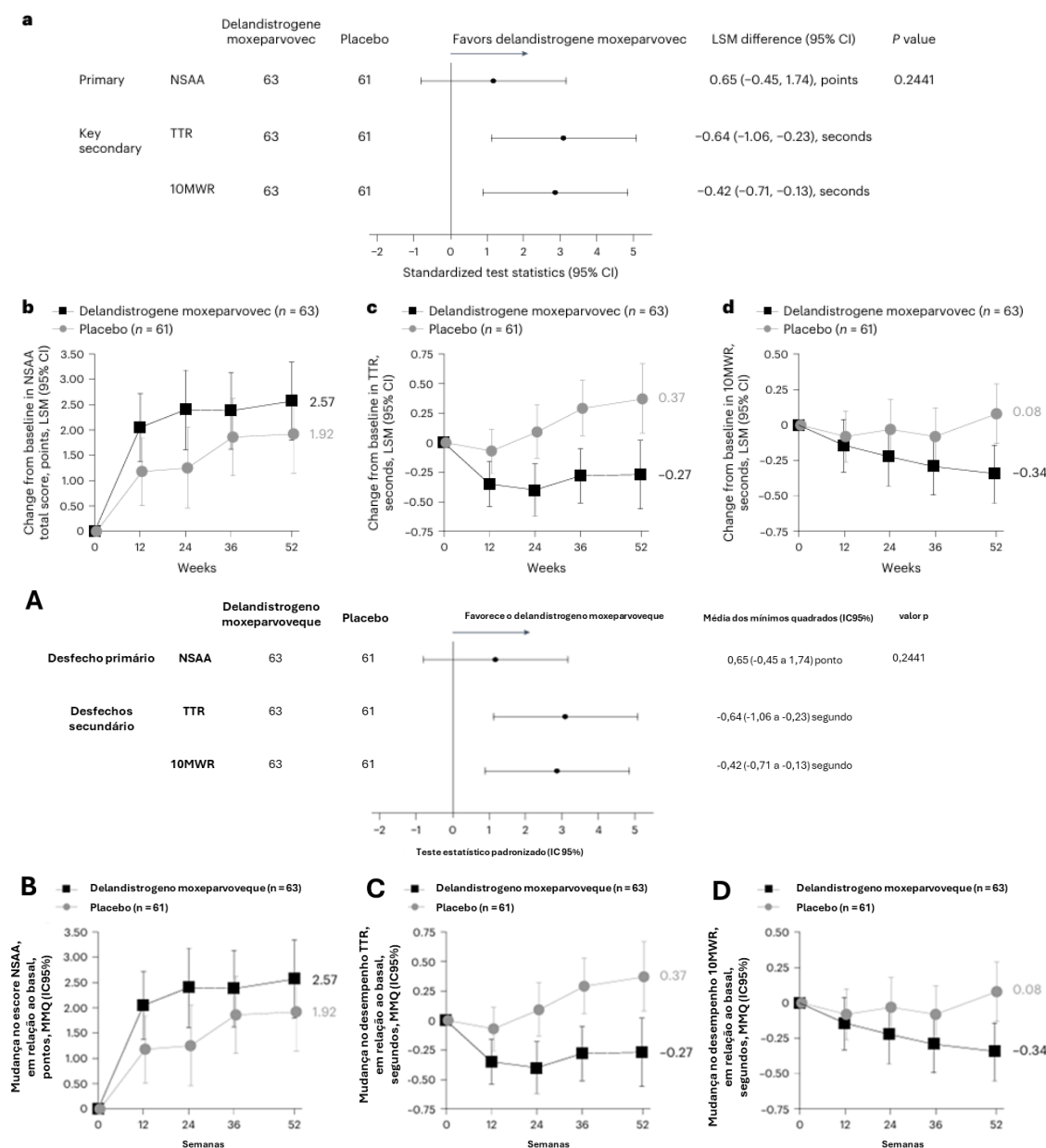
Dados são apresentados como média (desvio padrão) ou n de pacientes (%). ^a Um paciente apresentava duas mutações (uma grande duplicação e uma grande inversão) e é listado na categoria de grandes duplicações. ^b SV95C: delandistrogênio moxeparvoveque n = 61; placebo n = 62. ^c 100MWR: delandistrogênio moxeparvoveque n = 63; placebo n = 59. ^d 4SC: delandistrogênio moxeparvoveque n = 63; placebo n = 61. ^e CK: delandistrogênio moxeparvoveque n = 62, placebo n = 62. 10MWR:

tempo de caminhada/corrida de 10 metros; 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros; 4SC: tempo de subir 4 degraus; CK: Creatinoquinase; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; SV95C: velocidade da marcha - percentil 95 (*stride velocity 95th centile*); TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: Adaptado de Mendell e colaboradores (2024) (54).

Com relação ao desfecho primário de eficácia, na semana 52 (Parte 1), foi observado um aumento médio no escore NSAA em ambos os grupos em relação ao valor basal. O aumento médio foi de 2,57 pontos (IC 95% 1,80 a 3,34) no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 1,92 pontos (IC 95% 1,14 a 2,70) no grupo placebo (Figura 59B). Apesar de uma melhora maior na pontuação total do NSAA ter sido observada no grupo delandistrogeno moxeparvoveque em comparação com o grupo placebo, a diferença entre os grupos não foi estatisticamente significativa (0,65 pontos; EP 0,55; IC95% -0,45 a 1,74; $p = 0,2441$; Figura 60A).

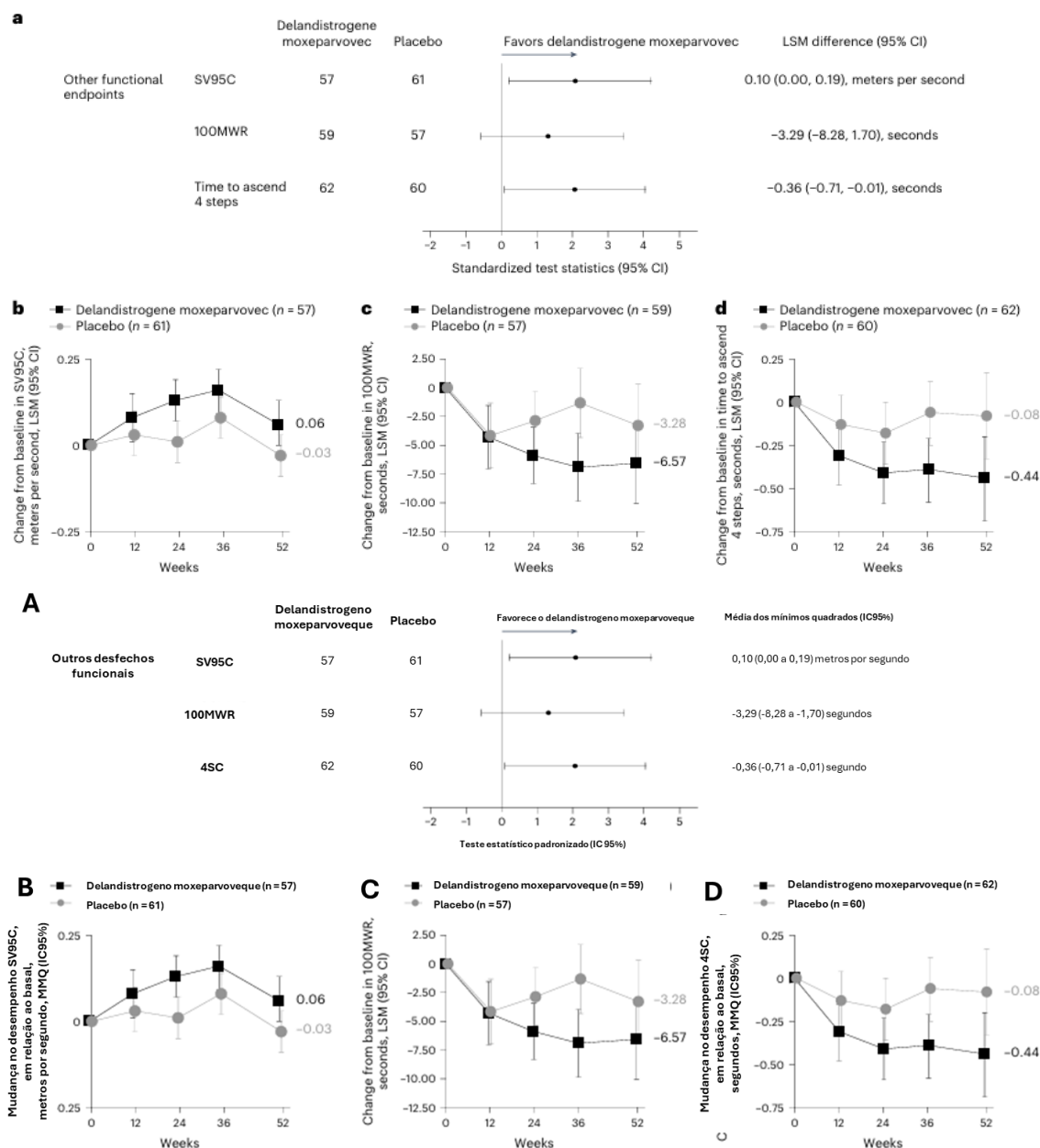
Em relação aos demais desfechos funcionais, os resultados observados favoreceram numericamente o tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque (Figura 59 e Figura 60) para os seguintes desfechos: TTR (diferença entre os grupos: -0,64 segundos; IC 95% -1,06 a -0,23; Figura 59C), 10MWR (diferença entre os grupos: -0,42 segundos; IC 95% -0,71 a -0,13; Figura 59D), SV95C (diferença entre os grupos: 0,10 metros por segundo; IC 95% 0,00 a 0,19; Figura 60B), 100MWR (diferença entre os grupos: -3,29 segundos; IC 95% -8,28 a 1,70; Figura 60C), e 4SC (diferença entre os grupos: -0,36 segundos; IC 95% -0,71 a -0,01; Figura 60D).

Figura 59. Resultados de eficácia (escore NSAA e desfechos funcionais cronometrados [TTR e 10MWR]) ao longo de 52 semanas do estudo EMBARK.



10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros (*timed 10-meter walk/run*); MMQ: média dos mínimos quadrados (*least square means*); NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; TTR: tempo para se levantar do chão (*time to rise from floor*). Fonte: adaptado de Mendell e colaboradores (2024) (54).

Figura 60. Resultados de eficácia (escore NSAA e desfechos funcionais cronometrados [SV95C, 100MWR e 4SC]) ao longo de 52 semanas do estudo EMBARK.



100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros (*timed 100-meter walk/run*); 4SC: tempo de subir 4 degraus (*timed 4 stair climb*); MMQ: média dos mínimos quadrados (*least square means*); SV95C: velocidade da marcha - percentil 95 (*stride velocity 95th centile*). Fonte: adaptado de Mendell e colaboradores (2024) (54).

Adicionalmente, foi observado benefício da intervenção em desfechos de número de habilidades adquiridas ou melhoradas, mensuradas pelo escore NSAA, com diferença entre os grupos de 0,19 (IC 95% -0,67 a 1,06); e de domínios de mobilidade e função dos membros superiores, mensurados pelo escore PROMIS, com diferença entre os grupos de 0,05 (IC 95% -0,08 a 0,19) e de -0,04 (IC 95% -0,24 a 0,17), respectivamente.

A Tabela 47 sumariza os resultados para os desfechos funcionais avaliados no estudo EMBARK, apresentando a mudança na semana 52, em relação à linha de base, e a diferença entre

os grupos. Em conjunto, estes dados indicam que o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque está associado a melhoras funcionais em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

Tabela 47. Resultados de eficácia (desfechos funcionais) no estudo EMBARK.

	Delandistrogênio moxeparvoveque (n = 63)	Placebo (n = 62)	Diferença entre os grupos
Escore NSAA	n = 63 2,57 (0,39; 1,80 a 3,34)	n = 61 1,92 (0,39; 1,14 a 2,70)	0,65 (0,55; -0,45 a 1,74) p = 0,2441
Número de habilidades motoras adquiridas ou melhoradas	n = 63 4,18 (0,31; 3,58 a 4,79)	n = 61 3,99 (0,31; 3,37 a 4,60)	0,19 (0,44; -0,67 a 1,06)
TTR	n = 63 -0,27 (0,15; -0,56 a 0,02)	n = 61 0,37 (0,15; 0,08 a 0,67)	-0,64 (0,21; -1,06 a -0,23)
4SC	n = 62 -0,44 (0,12; -0,69 a 0,20)	n = 60 -0,08 (0,13; -0,33 a 0,17)	-0,36 (0,18; -0,71 a -0,01)
10MWR	n = 63 -0,34 (0,10; -0,55 a -0,14)	n = 61 0,08 (0,10; -0,13 a 0,29)	-0,42 (0,15; -0,71 a -0,13)
100MWR	n = 59 -6,57 (1,76; -10,05 a -3,09)	n = 57 -3,28 (1,80; -6,86 a 0,29)	-3,29 (2,52; -8,28 a 1,70)
SV95C	n = 57 0,06 (0,03; 0,00 a 0,13)	n = 61 -0,03 (0,03; -0,09 a 0,03)	0,10 (0,05; 0,00 a 0,19)
Escore PROMIS – domínio mobilidade	n = 57 0,05 (0,07; -0,08 a 0,19)	NR	NR
Escore PROMIS – domínio função de membros superiores	n = 57 -0,04 (0,10; -0,24 a 0,17)	NR	NR

Dados apresentados como número de pacientes avaliados, média da mudança, na semana 52, a partir da linha de base (erro padrão; intervalo de confiança de 95%). Para as colunas “Delandistrogênio moxeparvoveque” e “Placebo”, o valor p é referente à mudança, a partir da linha de base, na semana 52. Para a coluna “Diferença entre os grupos”, o valor p é referente à diferença entre os grupos. Para os desfechos TTR, 4SC 10MWR e 100MWR, resultados numericamente negativos indicam melhora no desempenho funcional, pois indicam redução no tempo necessário para completar o teste. 10MWR: tempo de caminhada/corrida de 10 metros; 100MWR: tempo de caminhada/corrida de 100 metros; 4SC: tempo de subir 4 degraus; NSAA: *North Star Ambulatory Assessment*; PROMIS: *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System*; SV95C: velocidade da marcha – percentil 95 (*stride velocity 95th centile*); TTR: tempo para se levantar do chão. Fonte: Mendell e colaboradores (2024) (54)(135).

O tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque mostrou-se significativamente superior ao placebo ($p < 0,0001$) na expressão de microdistrofina em biópsia muscular, avaliada pela técnica de *western blot* e ajustada para o conteúdo muscular. Na semana 12 (Parte 1), a expressão de microdistrofina foi de 34,29% (DP 41,04) no grupo delandistrogênio moxeparvoveque. No grupo placebo, os valores ficaram abaixo do limite inferior de detecção.

Após 52 semanas, foi observada redução nos níveis de creatinoquinase no grupo delandistrogênio moxeparvoveque, com uma diferença de -4343,59 U/L entre os grupos, indicando superioridade da intervenção frente ao placebo.

As análises dos desfechos de segurança consideraram 63 pacientes que receberam delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1. Dados internos reportaram resultados de segurança em 50 pacientes que progrediram para a Parte 2 do estudo, dentre os quais 49 receberam delandistrogeno moxeparvoveque (tempo médio de acompanhamento de 11,57 semanas).

A Tabela 48 apresenta os desfechos de segurança avaliados no estudo. O evento mais comum no grupo delandistrogeno moxeparvoveque foi vômito, reportado por 40 (63,5%) e 34 (68,0%) pacientes durante a Parte 1 e a Parte 2 do estudo, respectivamente. Este evento foi classificado como relacionado ao tratamento em 34 (54,0%) e 27 (54,0%) pacientes na Parte 1 e 2, respectivamente. Durante ambas as partes do estudo, não foram relatados eventos que levaram à descontinuação do estudo ou óbitos.

Tabela 48. Eventos adversos ocorridos no estudo EMBARK.

	Delandistrogeno moxeparvoveque (n = 63)	Placebo (n = 62)
Eventos adversos	62 (98,4%) 664 eventos	57 (91,9%) 502 eventos
Eventos adversos emergentes ao tratamento	62 (98,4%) 664 eventos	57 (91,9%) 502 eventos
Eventos adversos emergentes e relacionados ao tratamento	48 (76,2%) 235 eventos	17 (27,4%) 43 eventos
Vômito	34 (54,0%)	0
Náusea	20 (31,7%)	5 (8,1%)
Redução do apetite	17 (27,0%)	1 (1,6%)
Elevação de glutamato desidrogenase	15 (23,8%)	2 (3,2%)
Elevação de gama-glutamil transferase	NRc	NRc
Pirexia	10 (15,9)	0
Dor em abdome superior	8 (12,7)	1 (1,6)
Eventos adversos sérios	14 (22,2%) 21 eventos	5 (8,1%) 9 eventos
Eventos adversos sérios relacionados ao tratamento	7 (11,1%) 10 eventos	0
Elevação de gama-glutamil transferase	1 (1,6%)	0
Elevação de enzimas hepáticas	1 (1,6%)	0
Elevação de transaminases	1 (1,6%)	0
Hepatotoxicidade	1 (1,6%)	0
Injúria hepática	1 (1,6%)	0

Miocardite	1 (1,6%)	0
Náusea	1 (1,6%)	0
Vômito	1 (1,6%)	0
Pirexia	1 (1,6%)	0
Rabdomiólise	1 (1,6%)	0
Descontinuação por evento adverso	0	0
Óbitos	0	0

Dados são apresentados como número absoluto de pacientes (percentual de pacientes), a não ser quando especificado. ^aPacientes que receberam delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 1 e placebo na Parte 2. ^bPacientes que receberam placebo na Parte 1 e delandistrogeno moxeparvoveque na Parte 2. ^c Dado não reportado pois ocorreu em menos de 10% dos pacientes durante esta Parte do estudo. NR: não reportado. Fonte: Mendell e colaboradores (2024) (54).

Na Parte 1, 62 pacientes (98,4%) no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 57 (91,9%) no grupo placebo reportaram pelo menos um evento adverso emergente ao tratamento, totalizando 674 e 514 eventos em cada grupo, respectivamente. Desses, foram considerados como relacionados ao tratamento 235 eventos ocorrendo em 48 pacientes no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 43 eventos ocorrendo em 17 pacientes no grupo placebo. Foram relatados 21 eventos sérios, ocorrendo em 14 pacientes, no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 9 eventos, ocorrendo em 5 pacientes, no grupo placebo. Desses, 10 eventos, ocorrendo em 7 pacientes, foram considerados relacionados ao tratamento, todos ocorridos no grupo intervenção.

Até a data de análise dos dados da Parte 2, 99 pacientes que completaram a Parte 1 prosseguiram para a Parte 2 e 26 pacientes ainda não haviam ingressado na Parte 2 do estudo. Considerando estes 99 pacientes, 42 (84,0%) no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 26 (53,1%) no grupo placebo reportaram pelo menos um evento adverso emergente do tratamento, totalizando 314 e 105 eventos em cada grupo, respectivamente. Desses, foram considerados como relacionados ao tratamento 169 eventos ocorrendo em 40 pacientes no grupo delandistrogeno moxeparvoveque e 13 eventos ocorrendo em 5 pacientes no grupo placebo. Foram relatados 3 eventos sérios, ocorrendo em 3 pacientes no grupo delandistrogeno moxeparvoveque, todos considerados como relacionados ao tratamento.

16.4.2. McDonald e colaboradores, 2024

McDonald e colaboradores (2023) (89) reportaram análise *post hoc* do impacto do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque na severidade atual da doença e na mudança do estado de saúde ao longo do tempo em pacientes do estudo EMBARK, avaliada pelas escalas CaGI-S e CaGI-C, respectivamente, segundo a perspectiva do cuidador. Durante o estudo, cada paciente contou com um cuidador primário – na maioria dos casos um dos pais – e a aplicação de ambas as

escalas foi realizada no momento basal e na semana 52. O emprego dessas escalas estava previsto no protocolo do estudo, a análise estatística dos dados gerados, entretanto, não foi pré-especificada.

As análises estatísticas consideraram a população por intenção de tratar modificada, consistindo em todos os pacientes que receberam infusão conforme grupo alocado na randomização. Foi empregada abordagem multifacetada para as análises, a qual incluiu gráficos em barras empilhadas, análise composta das escalas – a partir do cálculo do índice de respondedores multidomínio (MDRI), o qual combina as respostas em ambas as escalas em um único índice –, análise de regressão ordinal ajustada por covariáveis e análises de subgrupos. Para o cálculo do MDRI de cada paciente, foi realizada a soma da pontuação atribuída para cada item das escalas, sendo +1 ponto para qualquer nível de melhora; 0 ponto, para nenhuma mudança; e -1 ponto, para qualquer nível de piora, cada um.

A distribuição das respostas na escala CaGI-C na semana 52 e a mudança na escala CaGI-S na semana 52, em relação ao momento basal, são apresentadas na Tabela 49 e Tabela 50, respectivamente.

Tabela 49. Distribuição das respostas dos itens das escalas CaGI-C na semana 52, referente aos pacientes da Parte 1 do estudo EMBARK, reportada por McDonald e colaboradores (2023).

	Todos os pacientes	Resposta ausente	Muito melhor	Melhor	Minimamente melhor	Sem mudança	Minimamente pior	Pior	Muito pior
CaGI-C1: Mudança em sintomas de distrofia muscular de Duchenne, n (%)									
Todos os pacientes	125 (100)	6 (5)	16 (13)	29 (23)	32 (26)	31 (25)	10 (8)	1 (1)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	5 (8)	11 (17)	19 (30)	18 (29)	7 (11)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	1 (2)	5 (8)	11 (16)	14 (23)	24 (39)	7 (11)	1 (2)	0 (0)
CaGI-C2: Mudança em habilidades físicas, n (%)									
Todos os pacientes	125 (100)	5 (4)	10 (15)	29 (23)	35 (28)	23 (18)	12 (10)	2 (2)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	4 (6)	14 (22)	19 (30)	18 (29)	6 (10)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	1 (2)	5 (8)	10 (16)	17 (27)	17 (27)	10 (16)	2 (3)	0 (0)
CaGI-C3: Mudança em habilidades em atividades de vida diária, n (%)									
Todos os pacientes	125 (100)	5 (4)	15 (12)	23 (18)	40 (32)	36 (29)	6 (5)	0 (0)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	4 (6)	11 (17)	17 (27)	18 (29)	13 (21)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	1 (2)	4 (6)	13 (10)	22 (35)	23 (37)	6 (10)	0 (0)	0 (0)
CaGI-C4: Mudança em saúde global, n (%)									
Todos os pacientes	125 (100)	5 (4)	15 (12)	29 (23)	32 (26)	34 (27)	9 (7)	1 (1)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	4 (6)	10 (16)	21 (33)	15 (24)	11 (17)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	1 (2)	5 (8)	8 (13)	17 (27)	23 (37)	7 (11)	1 (2)	0 (0)

Tais análises foram realizadas com pacientes da população por intenção de tratar modificada. A pontuação de cada item varia de 1 ponto (“muito pior”) a 7 pontos (“muito melhor”). Escores maiores indicam maior grau de mudança benéfica do tratamento. CaGI-C: escala de impressão global de mudança na condição de saúde, reportada pelo cuidador (*caregiver global impression of change*) Fonte: McDonald e colaboradores (2023) (89).

Tabela 50. Mudança na escala CaGI-S na semana 52, em relação ao momento basal, referente aos pacientes da Parte 1 do estudo EMBARK, reportada por McDonald e colaboradores (2023)

	Todos os pacientes	Resposta ausente	Diferença na semana 52, em relação ao momento basal								
			-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4
CaGI-S1: Mudança na gravidade de sintomas de distrofia muscular de Duchenne, n (%)											
Todos os pacientes	125 (100)	14 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	32 (26)	57 (46)	17 (14)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	10 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	21 (33)	26 (41)	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	11 (8)	31 (50)	11 (18)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
CaGI-S2: Mudança na gravidade de limitações em habilidades físicas, n (%)											
Todos os pacientes	125 (100)	14 (11)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	32 (26)	60 (48)	13 (10)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	10 (16)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	20 (32)	29 (46)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	12 (19)	31 (50)	11 (18)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
CaGI-S3: Mudança na gravidade de limitações em habilidades em atividades de vida diária, n (%)											
Todos os pacientes	125 (100)	14 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	31 (25)	58 (46)	18 (14)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	10 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (29)	27 (43)	8 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	13 (21)	31 (50)	10 (16)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
CaGI-S6: Mudança na gravidade de saúde global, n (%)											
Todos os pacientes	125 (100)	14 (11)	0 (0)	0 (0)	4 (3)	23 (18)	65 (52)	16 (13)	3 (2)	0 (0)	0 (0)
Delandistrogeno moxeparvoveque	63 (100)	10 (16)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	15 (24)	32 (51)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	62 (100)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	8 (13)	33 (53)	12 (19)	3 (5)	0 (0)	0 (0)

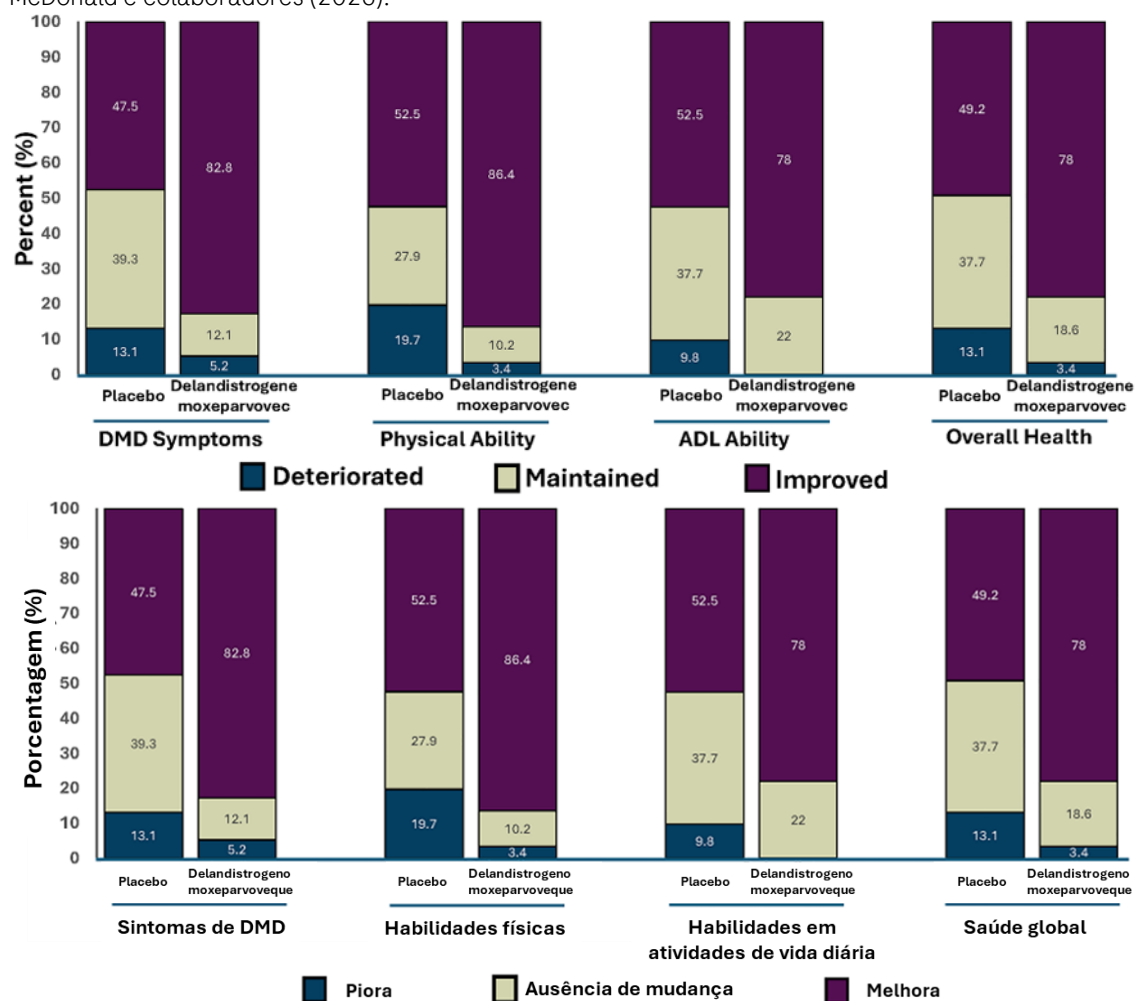
Tais análises foram realizadas com pacientes da população por intenção de tratar modificada. A mudança no escore de severidade foi calculada a partir da diferença na severidade reportada na semana 52, em relação ao momento basal, e pode variar entre -4 a +4 pontos, sendo valores negativos indicativos de melhora; valores nulos, de ausência de mudança; e valores positivos, de piora.

CaGI-S: escala de impressão global de severidade atual da doença, reportada pelo cuidador (*caregiver global impression of severity*)

Fonte: McDonald e colaboradores (2023) (89).

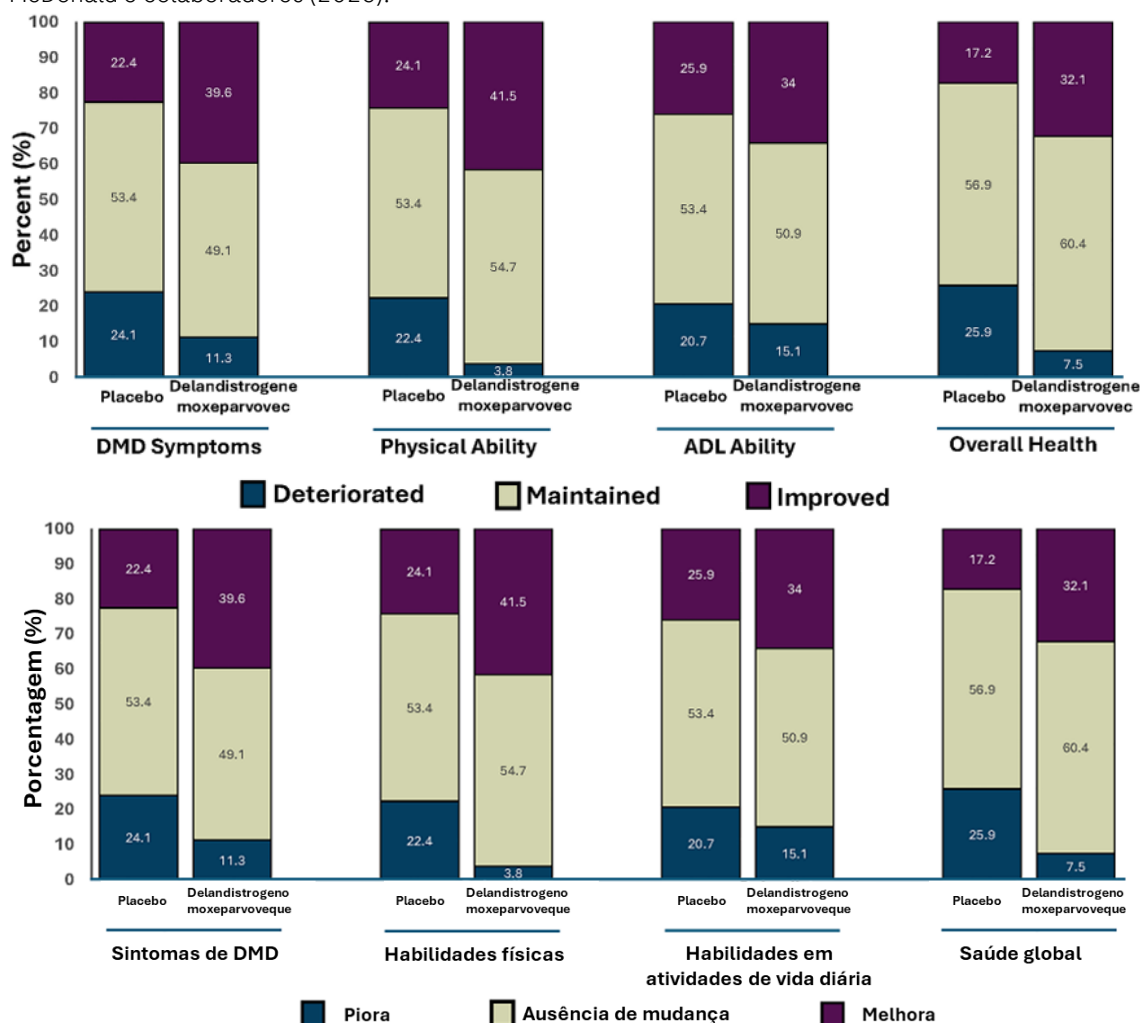
A análise, a partir de gráfico de barras empilhadas, da proporção de pacientes que apresentaram melhora, ausência de mudança ou piora por grupo de tratamento em cada item das escalas CaGI-C e CaGI-S é apresentada nas Figura 61 e Figura 62. Foi observada mudança na proporção de cuidadores que indicaram melhora ou piora entre os grupos, com maiores proporções de melhora e menores proporções de piora reportadas em pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvovec em ambas as escalas.

Figura 61. Gráfico de barras empilhadas da proporção de pacientes que apresentaram melhora, ausência de mudança ou piora por grupo de tratamento em cada item da escala CaGI-C, reportada por McDonald e colaboradores (2023).



CaGI-C: escala de impressão global de mudança na condição de saúde, reportada pelo cuidador (caregiver global impression of change) Fonte: adaptado de McDonald e colaboradores (2023) (89).

Figura 62. Gráfico de barras empilhadas da proporção de pacientes que apresentaram melhora, ausência de mudança ou piora por grupo de tratamento em cada item da escalas CaGI-S, reportada por McDonald e colaboradores (2023).



CaGI-S: escala de impressão global de mudança na condição de saúde, reportada pelo cuidador (*caregiver global impression of change*) Fonte: adaptado de McDonald e colaboradores (2023) (89).

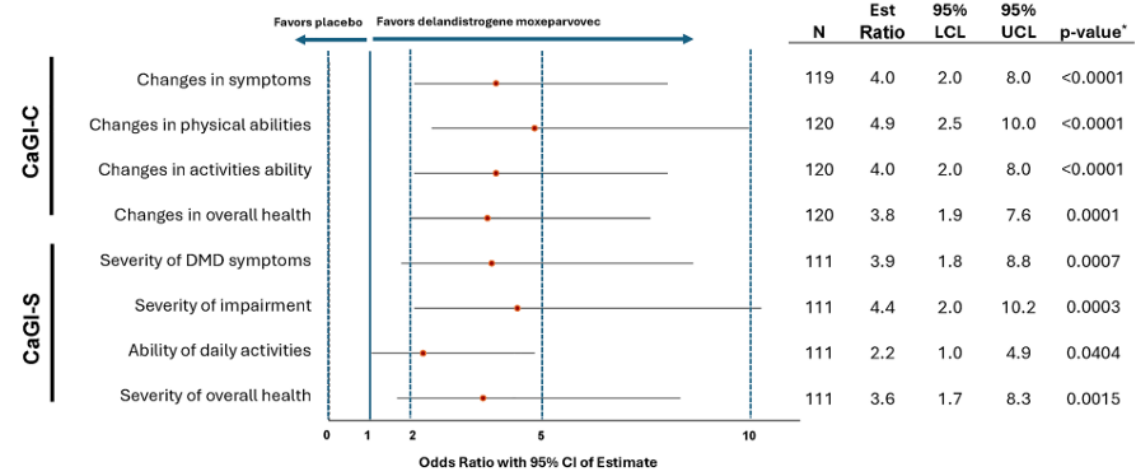
O índice MDRI para os itens da escala CaGI-C identificou diferença de 1,7 ponto (IC 95% 0,9 a 2,5; $p < 0,0001$) entre os grupos, favorecendo o grupo delandistrogene moxeparvovec. Adicionalmente, em média, pacientes desse grupo apresentam melhor desempenho em mais de um item, em comparação aos pacientes do grupo placebo.

O índice MDRI para os itens da escala CaGI-S identificou diferença 1,1 ponto (IC 95% 0,3 a 1,9; $p = 0,0062$), indicando que, em média, pacientes do grupo delandistrogene moxeparvovec apresentaram melhor desempenho em aproximadamente um item, em comparação aos pacientes do grupo placebo.

A análise de regressão ordinal ajustada pelo grupo etário demonstrou aumento no risco de melhor desempenho em todos os itens da escala CaGI-C no grupo delandistrogene moxeparvovec: sintomas de distrofia muscular de Duchenne (RR 4,0; IC 95% 2,0 a 8,0; $p <$

0,0001); habilidades físicas (RR 4,9; IC 95% 2,5 a 10,0; $p < 0,0001$); habilidades em atividades de vida diária (RR 4,0; IC 95% 2,0 a 8,0; $p < 0,0001$) e saúde global (RR 3,8; IC 95% 1,9 a 7,6; $p = 0,0001$; Figura 63). Adicionalmente, a análise de regressão ordinal ajustada pelo grau de severidade e grupo etário demonstrou aumento no risco de melhor desempenho em ao menos 1 ponto em todos os itens da escala CaGI-S no grupo delandistrogene moxeparvoveque: moxeparvoveque: severidade de sintomas de distrofia muscular de Duchenne (RR 3,9; IC95% 1,8 a 8,8; $p = 0,0007$); limitação em habilidades físicas (Risco relativo [RR] 4,4; IC95% 2,0 a 10,2; $p = 0,0003$); limitação em habilidades em atividades de vida diária (RR 2,2; IC 95% 1,0 a 4,9; $p = 0,0404$) e saúde global (RR 3,6; IC 95% 1,7 a 8,3; $p = 0,0015$; Figura 63).

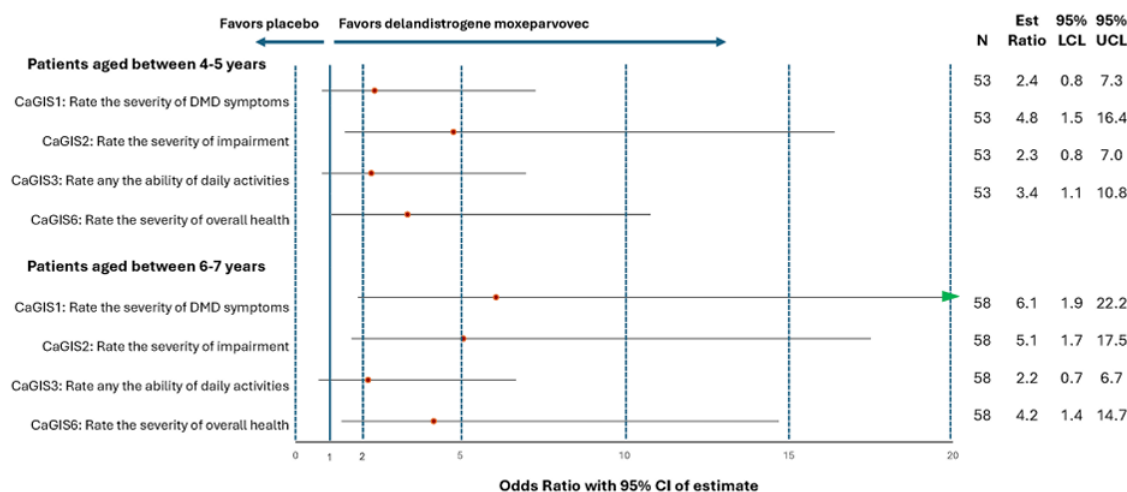
Figura 63. Análise de regressão ordinal ajustada pelo grupo etário da proporção de melhora nas escalas CaGI-C e CaGI-S.



A análise desconsiderou pacientes com resposta ausente na semana 52. CaGI-C: escala de impressão global de mudança na condição de saúde, reportada pelo cuidador (caregiver global impression of change); CaGI-S: escala de impressão global de mudança na condição de saúde, reportada pelo cuidador (caregiver global impression of change). Fonte: McDonald e colaboradores (2023) (89).

As análises de subgrupos não revelaram diferenças entre os subgrupos etários (4 a 5 anos, e 6 a 7 anos). Houve aumento numericamente favorável nas chances de melhor desempenho na escala CaGI-S em pacientes tratados com delandistrogene moxeparvoveque de ambos os grupos (Figura 64).

Figura 64. Análise de subgrupo da proporção de melhora na escala CaGI-S, conforme grupo etário (4 a 5 anos, e 6 a 7 anos).



A análise desconsiderou pacientes com resposta ausente na semana 52. CaGI-S: escala de impressão global de severidade atual da doença, reportada pelo cuidador (caregiver global impression of severity). Fonte: McDonald e colaboradores (2023) (89).

Adicionalmente, a análise de sensibilidade foi conduzida entre subgrupo de pacientes sem relato de evento adverso de náusea ou vômito em até 2 semanas de tratamento, com vistas a avaliar a probabilidade de os achados serem atribuíveis à potencial falta de cegamento dos cuidadores. Nesses pacientes, a proporção de respostas indicando melhora e o aumento no risco de melhora entre aqueles tratados com delandistrogene moxeparvovec foram similares em magnitude ao observado em análises com todos os pacientes. O aumento no risco de melhora nesse subgrupo de pacientes na escala CaGI-C foi o seguinte: sintomas de distrofia muscular de Duchenne (RR 3,1; IC 95% 1,2 a 8,2); habilidades físicas (RR 3,8; IC95% 1,5 a 10,2); habilidades em atividades de vida diária (RR 4,5; IC 95% 1,7 a 12,3) e saúde global (RR 3,1; IC 95% 1,2 a 8,3). Com relação à escala CaGI-S, foi observado aumento no risco de melhora nesses pacientes em severidade de sintomas de distrofia muscular de Duchenne (RR 4,0; IC 95% 1,4 a 11,6); limitação em habilidades físicas (RR 3,0; IC 95% 1,1 a 8,5); limitação em habilidades em atividades de vida diária (RR 2,1; IC 95% 0,8 a 6,0) e saúde global (RR 2,1; IC 95% 0,8 a 6,0). Os dados para a comparação de subgrupos do item de saúde global da escala CaGI-S violaram a suposição de riscos proporcionais. Devido ao pequeno tamanho da amostra, a análise não pôde ser repetida no subgrupo de pacientes que apresentaram náusea ou vômito nas primeiras 2 semanas após o início do tratamento.

A análise de sensibilidade não demonstrou inconsistência entre análises com e sem imputação de dados faltantes, sendo observado melhor desempenho nas escalas CaGI-C e CaGI-S em pacientes tratados com delandistrogene moxeparvovec.

16.4.3. Vanderborne e colaboradores, 2024

Vanderborne e colaboradores (90) apresentaram, em resumo de congresso, dados sobre o desfecho exploratório de qualidade do tecido muscular, a partir de RMq e RMSq.

Uma parte dos pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque (n = 19) ou placebo (n = 20) realizou o exame, com o qual foi avaliado a fração de gordura muscular (nos músculos sóleo e vasto lateral) e o tempo de relaxamento transversal em grupos musculares pré-selecionados dos membros inferiores; estes dados foram combinados, formando um escore global de qualidade muscular.

Pacientes tratados com delandistrogênio moxeparvoveque apresentaram menor progressão da doença em comparação com pacientes do grupo placebo, observado por menor fração de gordura e menor tempo de relaxamento em comparação ao grupo placebo. O escore global indicou benefício do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque (valor de $p = 0,0328$).

16.4.4. Walter e colaboradores, 2024

Walter e colaboradores (91) apresentaram uma análise exploratória pré-especificada, avaliando pacientes que realizaram ressonância magnética cardíaca sem contraste (cMRI) na Parte 1 do estudo EMBARK, na Semana 52. Os pacientes foram divididos entre aqueles que receberam delandistrogênio moxeparvoveque (19 pacientes) e placebo (20 pacientes). As avaliações de cMRI incluíram mudanças no volume de enchimento do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, massa e parâmetros de deformação circunferencial global/segmentar desde o início até a Semana 52. Os resultados mostraram que, na Semana 52, não houve diferenças relevantes entre os grupos delandistrogênio moxeparvoveque e placebo nos parâmetros de volume diastólico final, fração de ejeção, volume sistólico final e massa do ventrículo esquerdo. Além disso, a deformação circunferencial global e segmentar do ventrículo esquerdo também não apresentou diferenças relevantes entre os grupos. Portanto, o tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque não mostrou alterações na função cardíaca, volume ou massa conforme avaliado pela cMRI sem contraste na Semana 52, corroborando o perfil de segurança previamente demonstrado.

17. Apêndice 6 - Dados detalhados referentes ao microcusteio

17.1. Memória de cálculo: parâmetros de custo.

Tabela 51. Custos do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque - custos pré-infusionais.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica	100	NA	1,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma (com plaquetas)	100	NA	1,0	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Bilirrubinas	100	NA	1,0	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
GGT	100	NA	1,0	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,51	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Troponinas	100	NA	1,0	R\$ 9,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,00	R\$ 9,00	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
anti-AAVrh74	100	NA	1,0	R\$ 0,00	NA	NA	NA	R\$ 0,00	R\$ 0,00	Teste a ser custeado pelo demandante
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	1,0	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 0,15	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Custo total									R\$ 28,78	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 52. Custos do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque - custos da infusão.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica	100	NA	1,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 10,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta enfermagem	100	NA	1,0	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 6,30	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NÍVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Administração do medicamento	100	NA	1,0	R\$ 0,63	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 0,63	R\$ 0,63	03.01.10.001-2 - ADMINISTRAÇÃO DE MEDICAMENTOS NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA.
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	1,0	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 0,15	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Custo total									R\$ 17,08	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 53. Custos do tratamento com delandistrogênio moxeparvoveque - custos de acompanhamento pós-infusão – mês 1.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica	100	1x/semana	4,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 40,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma (com plaquetas)	100	1x/semana	4,0	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Bilirrubinas	100	1x/semana	4,0	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
GGT	100	1x/semana	4,0	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Troponinas	100	1x/semana	4,0	R\$ 9,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,00	R\$ 36,00	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	30,0	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 4,50	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Custo total									R\$ 119,02	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 54. Custos do tratamento com delandistrogênio moxeparvovec - custos de acompanhamento pós-infusão - mês 2.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica	100	1x/semana	4,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 40,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Hemograma (com plaquetas)	100	1x/semana	4,0	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 16,44	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Bilirrubinas	100	1x/semana	4,0	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
GGT	100	1x/semana	4,0	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	30,0	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 4,50	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Custo total									R\$ 83,02	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 55. Custos do tratamento com delandistrogeno moxeparvoveque - custos de acompanhamento pós-infusão – mês 3

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica	100	1x/semana	4,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 40,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Bilirrubinas	100	1x/semana	4,0	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 8,04	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
GGT	100	1x/semana	4,0	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 14,04	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Custo total									R\$ 62,08	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 56. Custos dos estados de saúde - custos do estágio ambulatorio precoce (estado 1 do modelo).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica - neurologista	100	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pediatria	58	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - cardiologia	65	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 6,45	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pneumologia	64	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 6,35	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - endocrinologia	56	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,55	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - ortopedia	58	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,75	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Fisioterapeuta motora	43	3x/semana	156,54	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 419,12	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fisioterapeuta respiratória	45	1x/semana	52,18	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 146,28	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fonoaudióloga	34	1x/mês	12,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 25,70	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL

										SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Terapeuta ocupacional	24	1x/semana	52,18	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 78,89	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	34	1x/mês	12,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 25,33	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Nutricionista	45	2x/ano	2,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 5,61	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	365,25	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 54,79	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 0,75mg/kg/dia.
Hemograma completo	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,93	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Cálcio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Fósforo	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Magnésio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,68	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO
Sódio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Dosagem de 25-OH-vitamina D	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 15,24	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,24	R\$ 20,32	02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D

Ferro sérico	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 2,48	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO
Ferritina	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 15,59	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,59	R\$ 11,00	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Saturação da transferrina	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 2,91	02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA
TGO	100	A cada 24 meses	0,50	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 1,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
TGP	100	A cada 24 meses	0,50	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 1,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Creatinofosfoquinase (CPK)	100	A cada 26 meses	0,46	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 1,70	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Fosfatase alcalina	100	A cada 26 meses	0,46	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,93	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
Creatinina sérica	100	1x/ano	1,00	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia sérica	100	1x/ano	1,00	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Radiografia toracolombar	100	A cada 23 meses	0,52	R\$ 9,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,73	R\$ 5,08	02.04.02.010-7 - RADIOGRAFIA DE COLUNA TORACO-LOMBAR
Eletrocardiograma	100	1x/ano	1,00	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	100	1x/ano	1,00	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 67,86	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Espirometria	100	A cada 16 meses	0,75	R\$ 4,28	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,28	R\$ 3,21	02.11.08.006-3 - PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR SIMPLES
Custo total									R\$ 952,68	Calculado

NA: não se aplica. Fonte: elaboração própria.

Tabela 57. Custos dos estados de saúde - custos do estágio ambulatorio tardio (estado 2 do modelo) e estágio de transição - apoio postural (estado 3 do modelo).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica - neurologista	100	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pediatria	58	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - cardiologia	65	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,90	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pneumologia	64	2x/ano	2,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,70	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - endocrinologia	56	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,55	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - ortopedia	58	1x/ano	1,00	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,75	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Fisioterapeuta motora	43	3x/semana	156,54	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 419,12	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)

Fisioterapeuta respiratória	45	1x/semana	52,18	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 146,28	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fonoaudióloga	34	2x/mês	24,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 51,41	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Terapeuta ocupacional	24	1x/semana	52,18	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 78,89	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	34	3x/mês	36,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 75,98	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Nutricionista	45	2x/ano	2,00	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 5,61	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Prednisona 20mg	100	40/mg/dia	730,50	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 109,58	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 0,75mg/kg/dia, para

										indivíduo com peso aproximado de 50kg
Hemograma completo	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,93	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Cálcio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Fósforo	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Magnésio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,68	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO
Sódio	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,47	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Dosagem de 25-OH-vitamina D	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 15,24	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,24	R\$ 20,32	02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D
Ferro sérico	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 2,48	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO
Ferritina	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 15,59	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,59	R\$ 11,00	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Saturação da transferrina	100	A cada 17 meses	0,71	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 2,91	02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA
TGO	100	A cada 24 meses	0,50	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 1,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
TGP	100	A cada 24 meses	0,50	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 1,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)

Creatinofosfoquinase (CPK)	100	A cada 18 meses	0,46	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 1,70	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Fosfatase alcalina	100	A cada 26 meses	0,46	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,93	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
Creatinina sérica	100	1x/ano	1,00	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia sérica	100	1x/ano	1,00	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Cálcio urinário	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 0,89	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Radiografia toracolumbar	100	1x/ano	1,00	R\$ 9,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,73	R\$ 9,73	02.04.02.010-7 - RADIOGRAFIA DE COLUMNA TORACOLUMBAR
Densitometria óssea	100	A cada 15 meses	0,80	R\$ 55,10	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 55,10	R\$ 44,08	02.04.06.002-8 - DENSITOMETRIA OSSEA DUO-ENERGETICA DE COLUMNA (VERTEBRAS LUMBARES E/OU FEMUR)
Polissonografia	100	A cada 20 meses	0,60	R\$ 125,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 125,00	R\$ 75,00	02.11.05.010-5 - POLISSONOGRAMA
Eletrocardiograma	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 6,18	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 81,43	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Espirometria	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 4,28	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,28	R\$ 5,71	02.11.08.006-3 - PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR SIMPLES



Internação hospitalar	5	1x/ano	1,00	R\$ 3.312,00	SIA/AIH	jan/24 a out/24	NA	R\$ 3.312,00	R\$ 149,04	SIA/AIH - Valor médio das internações com CID G71 ou G71.0
Custo total									R\$ 1.387,38	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 58. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, sem necessidade de ventilação (estados 4 e 5 do modelo).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica - neurologista	100	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pediatria	58	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - cardiologia	65	3x/ano	3,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 19,35	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pneumologia	64	3x/ano	3,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 19,05	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - endocrinologia	56	1x/ano	1,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,55	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - ortopedia	58	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Fisioterapeuta motora	43	4x/semana	208,7	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 558,83	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fisioterapeuta respiratória	45	3x/semana	156,5	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 438,85	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)

Fonoaudióloga	34	2x/semana	104,4	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 223,53	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Terapeuta ocupacional	24	2x/semana	104,4	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 157,79	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	34	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 110,12	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Nutricionista	45	4x/ano	4,0	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 11,21	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Prednisona 20mg	100	60/mg/dia	1095,8	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 164,36	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 0,75mg/kg/dia, para indivíduo com peso aproximado de 70kg
Hemograma completo	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 6,17	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Cálcio	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,78	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO

Fósforo	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,78	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Magnésio	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 3,02	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO
Sódio	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,78	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Dosagem de 25-OH-vitamina D	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 15,24	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,24	R\$ 20,32	02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D
Ferro sérico	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,01	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO
Ferritina	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 15,59	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,59	R\$ 13,36	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Saturação da transferrina	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 3,53	02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA
TGO	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (TGO)
TGP	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Creatinofosfoquinase (CPK)	100	A cada 18 meses	0,67	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 2,45	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Creatinina sérica	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,78	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA

Uréia sérica	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,78	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREA
Paratormônio (PTH)	100	A cada 16 meses	0,75	R\$ 43,13	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 43,13	R\$ 32,35	02.02.06.027-6 - DOSAGEM DE PARATORMONIO
Cálcio urinário	100	A cada 11 meses	1,09	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 2,02	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Radiografia toracolombar	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 9,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,73	R\$ 11,68	02.04.02.010-7 - RADIOGRAFIA DE COLUNA TORACO-LOMBAR
Densitometria óssea	100	A cada 13 meses	0,92	R\$ 55,10	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 55,10	R\$ 50,86	02.04.06.002-8 - DENSITOMETRIA OSSEA DUO-ENERGETICA DE COLUNA (VERTEBRAS LOMBARES E/OU FEMUR)
Polissonografia	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 125,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 125,00	R\$ 107,14	02.11.05.010-5 - POLISSONOGRAMA
Eletrocardiograma	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 6,18	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	100	A cada 10 meses	1,20	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 81,43	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Espirometria	100	A cada 9 meses	1,33	R\$ 4,28	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,28	R\$ 5,71	02.11.08.006-3 - PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR SIMPLES
Internação hospitalar	20	1x/ano	1,0	R\$ 3.312,00	SIA/AIH	jan/24 a out/24	NA	R\$ 3.312,00	R\$ 645,84	SIA/AIH - Valor médio das internações com CID G71 ou G71.0
Custo total									R\$ 2.762,52	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 59. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, com necessidade de ventilação intermitente (estados 6, 7a e 7b do modelo).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica - neurologista	100	3x/ano	3,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pediatria	58	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - cardiologia	65	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,90	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pneumologia	64	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,70	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - endocrinologia	56	1x/ano	1,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,55	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - ortopedia	58	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Fisioterapeuta motora	43	4x/semana	208,7	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 558,83	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)

Fisioterapeuta respiratória	45	3x/semana	156,5	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 438,85	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fonoaudióloga	34	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 111,77	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Terapeuta ocupacional	24	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 78,89	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	34	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 110,12	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Nutricionista	45	4x/ano	4,0	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 11,21	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Prednisona 20mg	100	60/mg/dia	1095,8	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 164,36	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 0,75mg/kg/dia, para

										indivíduo com peso aproximado de 70kg
VMNI - Instalação / manutenção	100	1x/dia	365,3	R\$ 27,50	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 27,50	R\$ 10.044,38	03.01.05.006-6 - INSTALAÇÃO / MANUTENÇÃO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR
VMNI - Acompanhamento	100	1x/mês	12,0	R\$ 55,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 55,00	R\$ 660,00	03.01.05.001-5 - ACOMPANHAMENTO E AVALIAÇÃO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA- PACIENTE/MÊS
Hemograma completo	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 6,17	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Cálcio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Fósforo	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Magnésio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 3,45	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO
Sódio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Dosagem de 25-OH-vitamina D	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 15,24	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,24	R\$ 22,86	02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D
Ferro sérico	100	1x/ano	1,00	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,51	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO

Ferritina	100	1x/ano	1,0	R\$ 15,59	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,59	R\$ 15,59	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Saturação da transferrina	100	1x/ano	1,0	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 4,12	02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA
TGO	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
TGP	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Creatinofosfoquinase (CPK)	100	A cada 18 meses	0,67	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 2,45	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Creatinina sérica	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia sérica	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Cálcio urinário	100	A cada 17 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Radiografia toracolumbar	100	1x/ano	1,0	R\$ 9,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,73	R\$ 9,73	02.04.02.010-7 - RADIOGRAFIA DE COLUNA TORACOLUMBAR
Densitometria óssea	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 55,10	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 55,10	R\$ 47,23	02.04.06.002-8 - DENSITOMETRIA OSSEA DUO-ENERGETICA DE

										COLUNA (VERTEBRAS LOMBARES E/OU FEMUR)
Radiografia de tórax	100	A cada 18 meses	0,67	R\$ 9,50	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,50	R\$ 6,33	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
Polissonografia	100	A cada 13 meses	0,92	R\$ 125,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 125,00	R\$ 115,38	02.11.05.010-5 - POLISSONOGRAMA
Eletrocardiograma	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 7,73	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 101,79	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Espirometria	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 4,28	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,28	R\$ 7,34	02.11.08.006-3 - PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR SIMPLES
Internação hospitalar	44	1x/ano	1,0	R\$ 3.312,00	SIA/AIH	jan/24 a out/24	NA	R\$ 3.312,00	R\$ 1.457,28	SIA/AIH - Valor médio das internações com CID G71 ou G71.0
Custo total									R\$ 14.094,48	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 60. Custos dos estados de saúde - custos do estágio não-ambulatorio, com necessidade de ventilação mecânica diurna e noturna (estados 8a e 8b do modelo).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Consulta médica - neurologista	100	3x/ano	3,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 30,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pediatria	58	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 11,50	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - cardiologia	65	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,90	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - pneumologia	64	2x/ano	2,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 12,70	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - endocrinologia	56	1x/ano	1,0	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 5,55	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Consulta médica - ortopedia	58	2x/ano	2,0	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 7,25	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Fisioterapeuta motora	43	4x/semana	208,7	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 558,83	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO

										ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fisioterapeuta respiratória	45	3x/semana	156,5	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 438,85	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Fonoaudióloga	34	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 111,77	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Terapeuta ocupacional	24	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 78,89	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Psicoterapia	34	1x/semana	52,2	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 110,12	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Nutricionista	45	4x/ano	4,0	R\$ 6,30	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,30	R\$ 11,21	03.01.01.004-8 - CONSULTA DE PROFISSIONAIS DE NIVEL SUPERIOR NA

										ATENÇÃO ESPECIALIZADA (EXCETO MÉDICO)
Prednisona 20mg	100	20/mg/dia	1095,8	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	R\$ 0,15	R\$ 164,36	Valor mediano BPS 2024. Considerando dose de 0,75mg/kg/dia, para indivíduo com peso aproximado de 70kg
Ventilação mecânica (equipamento locado pelo SUS)	82	contínuo	1,0	R\$ 38.544,70	CONITEC - RR 346	2017	46,18%	R\$ 56.343,99	R\$ 31.606,65	Dados a partir do Relatório de Recomendação n. 346 da Conitec. Assumidos custos como referentes a 30/06/17, sendo ajustados a 30/11/24 conforme IPCA.
Ventilação mecânica (equipamento adquirido pelo SUS)	18	contínuo	1,0	R\$ 14.186,76	CONITEC - RR 346	2017	46,18%	R\$ 20.737,97	R\$ 2.553,62	Dados a partir do Relatório de Recomendação n. 346 da Conitec. Assumidos custos como referentes a 30/06/17, sendo ajustados a 30/11/24 conforme IPCA.
Hemograma completo	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 6,17	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Cálcio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Fósforo	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Magnésio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 3,45	02.02.01.056-2 - DOSAGEM DE MAGNESIO

Sódio	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Dosagem de 25- OH-vitamina D	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 15,24	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,24	R\$ 22,86	02.02.01.076-7 - DOSAGEM DE 25 HIDROXIVITAMINA D
Ferro sérico	100	1x/ano	1,00	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,51	02.02.01.039-2 - DOSAGEM DE FERRO SERICO
Ferritina	100	1x/ano	1,00	R\$ 15,59	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 15,59	R\$ 15,59	02.02.01.038-4 - DOSAGEM DE FERRITINA
Saturação da transferrina	100	1x/ano	1,00	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 4,12	02.02.01.066-0 - DOSAGEM DE TRANSFERRINA
TGO	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (TGO)
TGP	100	A cada 25 meses	0,48	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 0,96	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Creatinofosfoquina se (CPK)	100	A cada 18 meses	0,67	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 2,45	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINA SE (CPK)
Creatinina sérica	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia sérica	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Cálcio urinário	100	A cada 17 meses	1,71	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 3,17	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO

Radiografia toracolombar	100	A cada 12 meses	1,0	R\$ 9,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,73	R\$ 9,73	02.04.02.010-7 - RADIOGRAFIA DE COLUMA TORACO-LOMBAR
Densitometria óssea	100	A cada 14 meses	0,86	R\$ 55,10	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 55,10	R\$ 47,23	02.04.06.002-8 - DENSITOMETRIA OSSEA DUO-ENERGETICA DE COLUMA (VERTEBRAS LOMBARES E/OU FEMUR)
Radiografia de tórax	100	A cada 18 meses	0,67	R\$ 9,50	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,50	R\$ 6,33	02.04.03.015-3 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA E PERFIL)
Polissonografia	100	A cada 13 meses	0,92	R\$ 125,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 125,00	R\$ 115,38	02.11.05.010-5 - POLISSONOGRAMA
Eletrocardiograma	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 7,73	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	100	A cada 8 meses	1,50	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 101,79	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Espirometria	100	A cada 7 meses	1,71	R\$ 4,28	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,28	R\$ 7,34	02.11.08.006-3 - PROVA DE FUNÇÃO PULMONAR SIMPLES
Internação hospitalar	44	1x/ano	1,0	R\$ 3.312,00	SIA/AIH	jan/24 a out/24	NA	R\$ 3.312,00	R\$ 1.457,28	SIA/AIH - Valor médio das internações com CID G71 ou G71.0
Custo total									R\$ 37.546,12	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 61. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 1 para o estado 2 (ambulatório tardio).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Muletas	100	NA	1,0	R\$ 79,95	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 79,95	R\$ 79,95	07.01.01.013-4 - MULETA AXILAR TUBULAR EM ALUMÍNIO REGULÁVEL NA ALTURA (PAR)
Andador	100	NA	1,0	R\$ 130,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 130,00	R\$ 130,00	07.01.01.001-0 - ANDADOR FIXO / ARTICULADO EM ALUMÍNIO COM QUATRO PONTEIRAS
Custo total									R\$ 209,95	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 62. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 2 para o estado 3 (apoio postural - transição).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Cadeira de rodas para banho	100	NA	1,0	R\$ 485,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 485,00	R\$ 485,00	07.01.01.003-7 - CADEIRA DE RODAS PARA BANHO COM ASSENTO SANITÁRIO
Custo total									R\$ 485,00	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 63. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 3 para o estado 4 (não-ambulatorio, mantendo função manual ativa).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Cadeira de rodas manual	100	NA	1,0	R\$ 890,60	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 890,60	R\$ 890,60	07.01.01.002-9 - CADEIRA DE RODAS ADULTO / INFANTIL (TIPO PADRÃO)
Almofada de assento	100	NA	1,0	R\$ 17,38	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 17,38	R\$ 17,38	07.01.02.063-6 - ALMOFADA DE ASSENTO PARA CADEIRA DE RODAS PARA PREVENÇÃO DE ÚLCERAS DE PRESSÃO - SIMPLES
Custo total									R\$ 907,98	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 64. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 4 para o estado 5, e do estado 6 para o estado 7b (não-ambulatorio, perda da função manual ativa).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Cadeira de rodas motorizada	100	NA	1,0	R\$ 5.593,65	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5.593,65	R\$ 5.593,65	07.01.01.022-3 - CADEIRA DE RODAS MOTORIZADA ADULTO OU INFANTIL
Almofada de assento	100	NA	1,0	R\$ 17,38	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 17,38	R\$ 17,38	07.01.02.063-6 - ALMOFADA DE ASSENTO PARA CADEIRA DE RODAS PARA PREVENÇÃO DE ÚLCERAS DE PRESSÃO - SIMPLES
Custo total									R\$ 5.611,03	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 65. Custos dos estados de saúde - custos de transição do estado 4 para o estado 6, e do estado 5 para o estado 7a (não-ambulatorio, necessidade de ventilação).

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Ventilado mecânico não invasivo	100	NA	1,0	R\$ 2.535,55	Painel de preços	2024	NA	R\$ 2.535,55	R\$ 2.535,55	Ventilador Mecânico não-Invasivo. Valor mediano painel de preços 2024
Custo total									R\$ 2.535,55	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 66. Custos dos estados de saúde - custos de transição para o estado 9 (morte): custos de final de vida.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Internação hospitalar	100	NA	1,0	R\$ 3.312,00	SIA/AIH	jan/24 a out/24	NA	R\$ 3.312,00	R\$ 3.312,00	SIA/AIH - Valor médio das internações com CID G71 ou G71.0
Custo total									R\$ 3.312,00	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 67. Custos de eventos adversos – hepatotoxicidade.

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Atendimento agudo										
Atendimento de emergência	1	NA	1	R\$ 11,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 11,00	R\$ 11,00	03.01.06.006-1 - ATENDIMENTO DE URGENCIA EM ATENCAO ESPECIALIZADA
Gasometria arterial	1	NA	1	R\$ 2,78	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,78	R\$ 2,78	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Sódio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Creatinina	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
TGO	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)

TGP	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Bilirrubinas	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
Fosfatase alcalina	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
GGT	1	NA	1	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,51	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA- GLUTAMIL- TRANSFERASE (GAMA GT)
Albumina	1	NA	1	R\$ 8,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 8,12	R\$ 8,12	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
Tempo de protrombina	1	NA	1	R\$ 2,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,73	R\$ 2,73	02.02.02.014-2 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO E ATIVIDADE DA PROTROMBINA (TAP)
Internação hospitalar	0,8	NA	1	R\$ 1.267,58	AIH	2024	NA	R\$ 1.267, 58	R\$ 1.014,06	Valor médio da AIH para crianças entre 4 e 8 anos, com os CIDs: K71, K71.1, K71.2, K71.6, K71.9,K72,

										K72.0, K75.2, K75.8, K75.9
Acompanhamento pós-evento										
Consulta médica	1	NA	2	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MÉDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Prednisona 20mg	1	20mg 1x/dia	60	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 9,00	Valor mediano BPS 2024 (por comprimido). Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Ultrassonografia abdominal	1	NA	1	R\$ 37,95	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 37,95	R\$ 37,95	02.05.02.004-6 - ULTRASSONOGRRAFIA DE ABDOMEN TOTAL
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
TGO	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO)
TGP	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Bilirrubinas	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE

										BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES
Fosfatase alcalina	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.042-2 - DOSAGEM DE FOSFATASE ALCALINA
GGT	1	NA	1	R\$ 3,51	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,51	R\$ 3,51	02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT)
Albumina	1	NA	1	R\$ 8,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 8,12	R\$ 8,12	02.02.05.009-2 - DOSAGEM DE MICROALBUMINA NA URINA
Tempo de protrombina	1	NA	1	R\$ 2,73	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,73	R\$ 2,73	02.02.02.014-2 - DETERMINAÇÃO DE TEMPO E ATIVIDADE DA PROTROMBINA (TAP)
Custo total									R\$ 1.155,21	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 68. Custos de eventos adversos – rabdomiólise

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção o IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Atendimento agudo										
Atendimento de emergência	1	NA	1	R\$ 11,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 11,00	R\$ 11,00	03.01.06.006-1 - ATENDIMENTO DE URGENCIA EM ATENCAO ESPECIALIZADA
Gasometria arterial	1	NA	1	R\$ 2,78	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,78	R\$ 2,78	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Creatinofosfoquinase (CPK)	1	NA	1	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 3,68	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE (CPK)
Exame qualitativo de urina	1	NA	1	R\$ 3,70	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,70	R\$ 3,70	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Sódio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO

Fósforo	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.043-0 - DOSAGEM DE FOSFORO
Cálcio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.021-0 - DOSAGEM DE CALCIO
Creatinina	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREA
TGO	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (TGO)
TGP	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP)
Internação hospitalar	1	NA	1	R\$ 471,40	AIH	2024	NA	R\$ 471,40	R\$ 471,40	Valor médio da AIH para crianças entre 4 e 8 anos, com os CIDs: M62.8 e T79.6

Acompanhamento pós-evento

Consulta médica	1	NA	2	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
-----------------	---	----	---	-----------	--------	--------	----	-----------	-----------	--

Prednisona 20mg	1	20mg 1x/dia	7	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 1,05	Valor mediano BPS 2024 (por comprimido). Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Creatinofosfoquina se (CPK)	1	NA	1	R\$ 3,68	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,68	R\$ 3,68	02.02.01.032-5 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUIN ASE (CPK)
Exame qualitativo de urina	1	NA	1	R\$ 3,70	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 3,70	R\$ 3,70	02.02.05.001-7 - ANALISE DE CARACTERES FISICOS, ELEMENTOS E SEDIMENTO DA URINA
Sódio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Creatinina	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
Custo total									R\$ 551,73	Calculado

NA: não se aplica.

Fonte: elaboração própria.

Tabela 69. Custos de eventos adversos – miocardite

Item	% uso	Frequência ou periodicidade	Quantidade	Valor unitário original	Fonte	Competência	Correção IPCA	Valor atual	Custo total	Código
Atendimento agudo										
Atendimento de emergência										
Gasometria arterial	1	NA	1	R\$ 2,78	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,78	R\$ 2,78	02.11.08.002-0 - GASOMETRIA
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Creatinoquinase (CK-MB)	1	NA	1	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 4,12	02.02.01.033-3 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQUINASE FRACAO MB
Troponinas	1	NA	1	R\$ 9,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,00	R\$ 9,00	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
RX de tórax	1	NA	1	R\$ 6,88	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 6,88	R\$ 6,88	02.04.03.017-0 - RADIOGRAFIA DE TORAX (PA)
Eletrocardiograma	1	NA	1	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGRAMA
Ecocardiograma transtorácico	1	NA	1	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 67,86	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA

Sódio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO
Potássio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Creatinina	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
TGO	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (TGO)
TGP	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- PIRUVICA (TGP)
Internação hospitalar	1	NA	1	R\$ 2.328,20	AIH	2024	NA	R\$ 2.328,20	R\$ 2.328,20	Valor médio da AIH para crianças entre 4 e 8 anos, com os CID: I40, I40.1, I40.8, I40.9, I41, I51.4

Acompanhamento pós-evento

Consulta médica	1	NA	2	R\$ 10,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 10,00	R\$ 20,00	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA
Prednisona 20mg	1	20mg 1x/dia	21	R\$ 0,15	BPS	2024	NA	NA	R\$ 3,15	Valor mediano BPS 2024 (por comprimido). Considerando dose de 1mg/kg/dia adicional.
Hemograma	1	NA	1	R\$ 4,11	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,11	R\$ 4,11	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO
Creatinoquinase (CK-MB)	1	NA	1	R\$ 4,12	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 4,12	R\$ 4,12	02.02.01.033-3 - DOSAGEM DE CREATINOFOSFOQ UINASE FRACAO MB
Troponinas	1	NA	1	R\$ 9,00	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 9,00	R\$ 9,00	02.02.03.120-9 - DOSAGEM DE TROPONINA
Eletrocardiograma	1	NA	1	R\$ 5,15	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 5,15	R\$ 5,15	02.11.02.003-6 - ELETROCARDIOGR AMA
Ecocardiograma transtorácico	1	NA	1	R\$ 67,86	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 67,86	R\$ 67,86	02.05.01.003-2 - ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORACICA
Sódio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.063-5 - DOSAGEM DE SODIO

Potássio	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO
Creatinina	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA
Uréia	1	NA	1	R\$ 1,85	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 1,85	R\$ 1,85	02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA
TGO	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- OXALACETICA (TGO)
TGP	1	NA	1	R\$ 2,01	SIGTAP	dez/24	NA	R\$ 2,01	R\$ 2,01	02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO- PIRUVICA (TGP)
Custo total									R\$ 2.575,33	Calculado

NA: não se aplica. Fonte: elaboração própria