



Brasília, DF | Maio de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Delandistrogênio moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto

Alegre (Nuclimed/HCPA)

Mônica Vinhas de Souza

Aldenora Ximenes

Alicia Dorneles Dornelles

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Ida Vanessa D. Schwartz

Arthur Minas Alberti

Julia Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Victória Maffacioli Moreira da Silva

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -

CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Viviane Del Lama Cardoso Salas CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

MunIQUE Gonçalves Guimarães CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório preliminar

Marco Legal

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que têm como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), a qual considera para a emissão de recomendações as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas ao Sistema Único de Saúde (SUS).

A demanda de incorporação de uma tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve incluir o número e validade do registro da tecnologia na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa); evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

A Conitec é composta por uma Secretaria-Executiva e três Comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências e o funcionamento da Comissão, assim como o processo administrativo para a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico. O Comitê de Produtos e Procedimentos é responsável por analisar: (a) equipamento, dispositivo médico, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, diagnóstico, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções; e (b) o detalhamento do método, do processo, da intervenção ou do ato clínico que será realizado no paciente por um profissional de saúde, com a finalidade de prevenção, diagnóstico, tratamento ou reabilitação na linha de cuidado do paciente. E o Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas é responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas.

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 1º de janeiro 2023, cabe ao DGITS subsidiar a SECTICS no que diz respeito à incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido para 10 (dez) dias. As contribuições provenientes das consultas públicas são sistematizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite recomendação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário(a) de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria com a decisão do Secretário(a) é publicada no Diário Oficial da União.

A legislação prevê, no art. 19-R da Lei nº 8.080/1990 e no art. 24 do Decreto nº 7.646/2011, que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxograma do Processo de Elegibilidade.....	27
Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos 101 e ENDEAVOR por Robins-I	32
Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos 102 e EMBARK por Rob 2.0	33
Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante.....	43
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística – Custo-efetividade	48

Lista de Tabelas

Tabela 1. Cenários propostos na AIO com os respectivos market-share anual propostos pelo demandante para o delandistrogeno moxeparvoveque.....	54
---	----

Lista de Quadros

Quadro 1. Características proteína distrofina da biópsia do músculo esquelético de indivíduos com Distrofinopatias	14
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	18
Quadro 3. Reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque	20
Quadro 4. Preço da tecnologia Delandistrogeno moxeparvoveque.....	21
Quadro 5. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).....	21
Quadro 6. Pergunta PICOT reestruturada pelo NATS.....	25
Quadro 7. Estratégias de busca.....	26
Quadro 8. Principais características dos estudos incluídos.	29
Quadro 9. Avaliação da certeza de evidências pela ferramenta GRADE.	38
Quadro 10. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.	41
Quadro 11. Utilidades principais adotadas no modelo de avaliação econômica do demandante	44
Quadro 12. Probabilidades anuais de transição entre estados de saúde, conforme história natural da doença adotadas pelo demandante.	45
Quadro 13. Custos principais adotados no modelo de avaliação econômica pelo demandante	46
Quadro 14. Resultado da análise de custo utilidade realizada pelo demandante	47
Quadro 15. Características da análise de impacto orçamentário	51
Quadro 16. Prevalência por idade da DMD.....	52
Quadro 17. Estimativas da população-alvo aplicadas ao cálculo de AIO.....	53
Quadro 18. Custo da utilização da tecnologia demandada por paciente	53
Quadro 19. Resultados da AIO realizada pelo demandante	55
Quadro 20. Medicamentos potenciais para o tratamento Distrofia Muscular de Duchenne.....	57

Sumário

1. APRESENTAÇÃO.....	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	13
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	13
4.2 Tratamento recomendado.....	15
4.3 Impacto econômico e psicossocial da doença	16
4.4 Terapia gênica (TG).....	17
4.4.1 Terapia gênica para DMD	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	18
5.1 Contraindicações	19
5.2 Precauções e advertências	19
5.3 Eventos adversos	20
5.4 Preço proposto para incorporação	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	21
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	21
6.2 Avaliação crítica da demanda	23
6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS.....	25
6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS	27
6.5 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS.....	32
6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia	33
6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia	35
6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS.....	36
6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	40
7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	40
7.1 Análise da avaliação econômica	40
7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica.....	48
7.2 Análise de impacto orçamentário.....	50
7.3 Análise crítica do impacto orçamentário	56
8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	57
9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	60
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
11 PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	63
12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL	65
13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	66

14	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICE	72

Relatório preliminar

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia, segurança, custo-utilidade, impacto orçamentário do medicamento delandistrogênio moxeparvovec para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (DMD) e variante patogênica 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, visando a avaliar a incorporação do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi elaborado pelo Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Delandistrogeno moxeparvoveque

Indicação: 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 (DMD) e variante patogênica 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.

Introdução: A DMD é uma doença neuromuscular rara e fatal, provocada por variantes patogênicas no gene *DMD*, que impedem a produção da distrofina, uma proteína fundamental para a manutenção da estrutura muscular. Como o gene *DMD* está localizado no cromossomo X e a herança é recessiva, essa condição afeta principalmente indivíduos do sexo masculino; a prevalência e a incidência para este sexo são estimadas, respectivamente, em 5,37/100.000 indivíduos e 19,8/100.000 nascidos vivos. A doença manifesta-se por meio de fraqueza muscular progressiva, atraso no desenvolvimento motor, perda da capacidade de locomoção e insuficiência cardiorrespiratória, levando ao óbito por volta dos 30 anos. No momento, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza a corticoterapia como tratamento específico para essa condição. Dados de uma revisão da Cochrane Library (2016) demonstram que o uso de corticoterapia (0,75 mg/kg/dia) *versus* placebo, por um período de 6 meses, reduz o tempo para se levantar do chão em 2,28s (-3,12 a -1,41) em relação ao placebo.

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: Foram incluídas sete publicações resultantes de quatro estudos que avaliam a intervenção, todas presentes no relatório do demandante. No entanto, a avaliação concentrou-se em dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo, nos quais os pacientes permaneceram fazendo uso de corticoterapia (tratamento padrão). O tempo para se levantar do chão foi o único desfecho com melhora estatisticamente significativa (redução de 0,64s; IC 95%: -0,99 a -0,30), mas de baixa magnitude, com certeza moderada. Os demais desfechos motores, incluindo Escala *North Star Ambulatory Assessment*, tempo de subir 4 degraus, tempo de caminhada/corrida de 10 metros e 100 metros, não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, com certeza baixa ou muito baixa. A terapia demonstrou capacidade de induzir a expressão de microdistrofina, com certeza moderada, porém sem evidência de que isso se traduza em melhora funcional, especialmente uma melhora sustentada. Em relação à segurança, a ocorrência de eventos adversos graves foi significativamente maior no grupo tratado (RR 2,40; IC 95%: 1,06 a 5,55), com certeza moderada para esse desfecho. Os eventos adversos gerais não diferiram entre os grupos, com certeza baixa, sendo que os mais comuns foram vômito, infecção do trato respiratório superior e aumento de enzimas hepáticas. Não há dados sobre o impacto da tecnologia na sobrevida ou qualidade de vida, sendo que o único estudo que avaliou este último desfecho não identificou diferenças estatisticamente significativa entre os grupos após 52 semanas. Além disso, os dados de longo prazo são limitados, incluindo apenas quatro pacientes acompanhados por até cinco anos, inviabilizando conclusões sobre a durabilidade dos efeitos observados. A demanda de incorporação exclui apenas pacientes com deleção nos éxons 8 e 9, devido ao risco aumentado de miosite imunomediada. No entanto, as evidências incluem apenas pacientes com variantes no gene *DMD* localizadas entre os éxons 18 e 79, limitando a generalização dos resultados para outras variantes. Essa restrição compromete a generalização dos achados à toda a população-alvo da avaliação de incorporação, especialmente devido à incerteza sobre a segurança do tratamento em pacientes com deleções entre os éxons 1 e 17, que podem ter maior risco de eventos imunomediados graves.

Avaliação econômica: Apresentada uma análise de custo-utilidade, na forma de um modelo de Markov com 9 estados diferentes possíveis e ciclos mensais. Os custos utilizados pelo demandante foram predominantemente aferidos através de microcusteio. Foram feitas comparações com o uso de terapia gênica e o tratamento “padrão disponível no SUS” (corticosteróide, suporte multidisciplinar). Os desfechos de interesse central foram sobrevida geral e Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ), tendo sido adotado um horizonte temporal de 70 anos. Os resultados obtidos pelo demandante foram: A sobrevida total com o uso de delandistrogeno moxeparvoveque foi de 36,22 anos e com cuidados padrão de 29,71 anos, com um ganho incremental de 6,52 anos de vida. Ajustando para qualidade de vida, os AVAQs foram de 14,04

para delandistrogênio moxeparvoveque e 8,67 para cuidados padrão, representando um ganho incremental de 5,37 AVAQs totais.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) desenvolvida pelo demandante seguiu de uma forma geral, as diretrizes preconizadas pelo Ministério da Saúde. Para determinação da população, foi considerada uma demanda epidemiológica, sendo incluídos 474 pacientes no primeiro ano e 1.180 no quinto. O demandante considerou que o tratamento iniciaria em 25% da população alvo, aumentando em 15% no 1º ano e posteriormente em 10%, anualmente, chegando ao quinto ano com 70% da população alvo atendida. A AIO encontrou em 5 anos de uso da terapia gênica um valor de cerca de 9,3 bilhões, sendo esse o custo para tratar cerca de 4,1 mil pessoas dentro do período mencionado. Algumas falhas foram observadas, como apresentação de apenas 1 cenário alternativo ao atualmente existente, mas nada que comprometesse de fato os custos encontrados.

Recomendações internacionais: Nas agências *Federal Joint Committee (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA)*, da Alemanha e *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* a tecnologia encontra-se em avaliação. Não foram encontradas recomendações específicas na *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, da Escócia; na *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, da Austrália, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)*, do Japão; *Canada's Drug Agency (CDA)*, do Canadá; *Haute Autorité de Santé (HAS)*, da França; e *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, da Alemanha, sobre delandistrogênio moxeparvoveque.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas 16 tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes diagnosticados com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). As tecnologias givinostat, casimersen, viltolarsen e golodirsen estão na fase 4 dos estudos clínicos e todas possuem registro sanitário no FDA. O vamorolone também está na fase 4 e possui registro sanitário tanto no FDA quanto no EMA desde 2023. Recentemente, essa tecnologia teve recomendação favorável no NICE. Cabe destacar que as tecnologias givinostat, vamorolone, sevasemtem e pizuglanstat têm a via oral como forma de administração do medicamento. As duas últimas estão em fase 3 de estudos clínicos.

Considerações finais: Não existe evidência de benefício do delandistrogênio moxeparvoveque em desfechos clínicos importantes para a condição, tais como idade de início da perda de deambulação, função pulmonar, desenvolvimento de insuficiência cardíaca, progressão para óbito e qualidade de vida. O benefício encontrado no teste para se levantar do chão é inferior àquele associado à corticoterapia isolada. A partir das melhores evidências disponíveis, é possível concluir que não existe um impacto funcional clinicamente relevante da tecnologia avaliada, e que existe um risco aumentado de eventos adversos graves – especialmente em pacientes com variantes no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17, que podem estar mais suscetíveis à miosite imunomediada grave. Por fim, cabe destacar que dados de longo prazo (5 anos) ainda são muito limitados, incluindo resultados de apenas 4 pacientes. Para doenças como a DMD, que evoluem ao longo de anos, um seguimento de apenas um ano não permite concluir se a intervenção altera de forma sustentada a progressão da doença e sobrevida dos pacientes. O modelo econômico empregado, ainda que do ponto de vista metodológico obedeça a aspectos recomendados em diretrizes nacionais e internacionais, apresenta grande fragilidade nos pressupostos que o regem (horizonte temporal adotado, 'tempo de atividade da TG' infundida e extrapolações sobre utilidade e probabilidades de transição), criando um nível de incerteza importante sobre os resultados apresentados. Os pacientes com DMD, no Brasil, seriam beneficiados pelo desenvolvimento de uma linha de cuidado específica, de formar a aumentar o acesso ao seu diagnóstico (e a diminuir a chamada odisseia diagnóstica) e ao tratamento com corticoterapia e terapias de suporte e reabilitação.

Perspectiva do Paciente: A Chamada Pública nº 16/2025 esteve aberta de 10/03/2025 a 19/03/2025 e quatro pessoas se inscreveram. No relato, o participante mencionou que quando seu filho tinha três anos e quatro meses, consultaram novamente uma fisioterapeuta que já havia examinado seu filho quando ele tinha um ano e ainda não tinha desenvolvido o movimento de caminhar, mas que conseguiu desenvolver com um ano de seis meses, contudo, nesse momento ele apresentava roxos na cabeça com muita frequência, já que sempre caía. Assim que a fisioterapeuta examinou a panturrilha de seu filho, já houve a suspeita de DMD e após a realização do exame de creatina quinase (CK) foi confirmada a condição de saúde, com três anos e cinco meses. Após processo jurídico contra o Estado, seu filho teve acesso ao medicamento e a infusão foi realizada quando ele tinha cinco anos e oito meses de idade. O participante contou que seu filho não apresentou nenhum evento adverso após a infusão do medicamento, sua função hepática foi mantida e houve significativa melhora em seus exames. Antes da infusão, os níveis de CK chegavam a 28.000 UI/L. Atualmente, mesmo

com o uso dos 15 mg do corticoide, os níveis de CK variam de 2.000 a 5.000 UI/L. Seu filho levava 3,6 segundos para se levantar do chão antes da infusão. Hoje consegue levantar-se em dois segundos. O movimento da corrida também foi conquistado, ação que não era possível anteriormente. Seu cansaço também melhorou e, atualmente, passa mais tempo pulando no sofá do que deitado. Sua escoliose também teve melhora, condição que já apresentava um grau bem acentuado, hoje praticamente não existe. A panturrilha apresentou diferença também e hoje está muito menos rígida. O representante informou que além da questão clínica, seu filho também apresentou melhora na questão psicológica, pois quanto mais ele percebe que consegue fazer os movimentos, mas ele tem vontade de fazer.

Discussão da Conitec na apreciação inicial: A 139ª Reunião Ordinária da Conitec discutiu a incorporação do delandistrogênio moxeparvoveque para pacientes de 4 a 7 anos com distrofia muscular de Duchenne (DMD) no SUS. A Comissão destacou a limitação dos resultados para desfechos clínicos que evidenciem impacto funcional claros e relevantes aos pacientes, bem como a falta de clareza quanto à correlação entre a expressão de microdistrofina (desfecho substituto) e benefícios clínicos. Foram sinalizados riscos aumentados de eventos adversos graves, notadamente miosite imunomediada em subgrupos genotípicos específicos e lesão hepática, o que agrava o balanço benefício-risco da intervenção. A escassez de dados sobre qualidade de vida, ausência de evidência sobre impacto em sobrevida e o horizonte temporal limitado dos estudos reforçam as incertezas quanto à efetividade e durabilidade dos efeitos clínicos. Destacaram-se a ausência de um protocolo terapêutico específico e a necessidade de diagnóstico precoce, bem como a integração de abordagens complementares, como fisioterapia. Também foi discutido o alto custo da terapia e seus impactos financeiros nos sistemas de saúde. Dado o baixo nível de evidência disponível sobre a eficácia, alcançou-se um consenso preliminar desfavorável à incorporação da terapia no SUS, com a recomendação de aguardar mais evidências robustas, integrando a avaliação das terapias já disponíveis (ainda que não específicas) para uma definição adequada de futuras alterações no tratamento da DMD.

Recomendação preliminar da Conitec: Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, na 139ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 03 de abril de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento Delandistrogênio moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de DMD. O Comitê considerou que há incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática, e um custo elevado. Observou-se que os ganhos clínicos não superam os do tratamento convencional com corticosteroides e que faltam dados robustos que justifiquem a adoção da nova tecnologia.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) é uma doença rara, monogênica, que faz parte do grupo das distrofinopatias, e apresenta herança recessiva ligada ao X^{1,2}. As distrofinopatias são causadas pela ausência ou redução da distrofina, uma proteína essencial para a estabilidade estrutural das fibras musculares¹⁻³. A DMD é caracterizada pela ausência total (ou quase total) da proteína, enquanto uma menor redução da produção de distrofina está associada à Distrofia Muscular de Becker (DMB) e à Miocardiopatia Dilatada Ligada ao X. A distrofina é uma proteína com mais de 3500 aminoácidos, codificada pelo gene *DMD*, o maior gene da espécie humana (tamanho: 2,4 Mb), e que tem 79 éxons e está localizado em Xp21.2-Xp21.1⁴.

O quadro clínico da DMD é bem caracterizado, com sinais iniciais de fraqueza muscular e dificuldades motoras progressivas na infância, que evoluem para comprometimento cardiorrespiratório em estágios avançados. A evolução da doença resulta em crescente dependência funcional, tornando fundamental um suporte clínico adequado e individualizado. Existe um aumento da prevalência de deficiência intelectual, transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção com hiperatividade e dificuldade de aprendizado nestes pacientes. A DMD é uma condição rapidamente progressiva e os pacientes passam a ser dependentes de cadeira-de-rodas antes dos 13 anos de idade. A cardiomiopatia desenvolve-se geralmente após os 18 anos de idade, e poucos pacientes sobrevivem após a terceira década, sendo as complicações cardíológicas e respiratórias as principais causas de óbito⁴.

O quadro clínico da DMB inicia mais tarde e sua apresentação clínica é principalmente a de uma distrofia muscular de cinturas (fraqueza muscular na região dos ombros e quadris). O que distingue a DMD da DMB é a idade de evolução para uso de cadeira de rodas (< 13 anos vs. >16 anos, respectivamente). Laboratorialmente, as distrofinopatias caracterizam-se pelo aumento de creatinofosfoquinase (CPK). Em termos de associação genótipo-fenótipo, a maioria das variantes patogênicas de *DMD* que afetam a matriz leitura (ou seja, que não são *in-frame*) predizem a evolução para o fenótipo DMD, enquanto as que não afetam a matriz de leitura (*in-frame*) predizem evolução para fenótipo DMB. Esta regra consegue diferenciar em torno de 90% dos casos^{1,2,4,5}.

Em termos epidemiológicos, a DMD apresenta uma incidência global estimada de 19,8 casos por 100 mil nascidos vivos do sexo masculino, com uma média de prevalência, neste sexo, de aproximadamente 5,37 casos por 100 mil⁶⁻⁸. A distribuição da doença é homogênea entre diferentes regiões do mundo, sem evidências de predisposição populacional⁶⁻⁸. As mulheres heterozigotas para variantes patogênicas no gene *DMD* são em sua maioria assintomáticas, porém cerca de 8% destas podem ter sintomas musculares ou cardíacos, de acordo com a forma da inativação dos cromossomos X⁹.

No Brasil, a escassez de registros epidemiológicos detalhados dificulta uma compreensão mais precisa da ocorrência da DMD no país¹⁰. Um estudo retrospectivo realizado no estado do Ceará, em 2020, indicou uma prevalência

de 0,44 casos por 100 mil indivíduos do sexo masculino. A Rede RARAS¹¹, durante 2018-2019, identificou 278 indivíduos brasileiros com distrofinopatias, sendo 20 entre 4-8 anos de idade. Em relação à epidemiologia molecular da DMD, as variantes patogênicas mais comuns no gene *DMD* incluem deleções (68% globalmente, entre 41,9% e 60,8% no Brasil), duplicações (11% globalmente, entre 10,1% e 10,5% no Brasil), variantes *nonsense* (sem sentido; 10% globalmente e de 12,8 a 26,7% no Brasil) e *missense* (de sentido trocado; 0,4% globalmente e de 0 a 0,7% no Brasil)¹²⁻¹⁴. Também não existem dados sobre a idade ao diagnóstico desses pacientes no Brasil. Contudo, devido à inexistência de uma linha de cuidado específica para DMD no país, estima-se que as taxas de subdiagnóstico e de atraso de diagnóstico sejam altas, levando a uma redução do acesso aos tratamentos disponíveis.

A fisiopatologia da DMD está diretamente relacionada à deficiência de distrofina, levando à destruição progressiva das fibras musculares. Esse processo envolve inflamação crônica, fibrose e perda irreversível da funcionalidade muscular, comprometendo tanto a musculatura esquelética quanto os músculos respiratórios e o cardíaco^{1,2}.

A ausência da distrofina compromete a integridade do sarcolema, tornando as fibras musculares mais suscetíveis a danos durante os ciclos de contração e relaxamento. Esse dano contínuo resulta na liberação excessiva de CPK no sangue e na ativação de processos inflamatórios que agravam a degeneração muscular.

Além disso, a ausência da distrofina prejudica a ancoragem do óxido nítrico sintase ao sarcolema, reduzindo a disponibilidade de óxido nítrico, um fator essencial para a vasodilatação e a proteção contra o estresse oxidativo. Esse desequilíbrio favorece a formação de espécies reativas de oxigênio, promovendo um ambiente pró-inflamatório e acelerando o processo degenerativo muscular¹.

A regeneração muscular, que normalmente ocorre após danos musculares, é ineficaz na DMD. Isso ocorre devido à ativação persistente de macrófagos e à proliferação de células fibro/adipogênicas que substituem progressivamente as fibras musculares por tecido fibroso e adiposo, comprometendo ainda mais a função motora dos pacientes com esta doença¹⁵.

O diagnóstico da DMD combina achados clínicos, exames laboratoriais e testes genéticos. A elevação significativa dos níveis de CPK é um dos primeiros indicativos da doença, seguido pela realização de exames genéticos para identificar mutações no gene *DMD*^{1,5,16}. A biópsia muscular pode ser utilizada em casos em que os testes genéticos não fornecem um diagnóstico conclusivo. A análise histopatológica revela necrose e regeneração muscular intensa, além da ausência ou redução da expressão de distrofina na imuno-histoquímica, conforme demonstrado no quadro 1.

Quadro 1. Características proteína distrofina da biópsia do músculo esquelético de indivíduos com Distrofinopatias

	Fenótipo	Western Blot		Imuno-histoquímica ³
		Peso molecular da Distrofina ¹	Quantidade de distrofina ²	
Sexo masculino	DMD	Indetectável	0%-5%	Ausência completa ou redução
	Intermediário	Normal/anormal	5%-20%	
	DMB	Normal	20%-50%	

		Anormal	20%-100%	Aparência normal ou intensidade reduzida ± manchas irregulares
Heterozigotas com distrofinopatia	com XCI randômica⁴	Normal/anormal	>60% ⁵ ⁶ (70%±9%)	Alterações normais ou menores ou padrão de mosaico; fibras distrofina-negativas (9%±2%) ⁵
	com XCI não- randômica⁷	Normal/anormal	<30% em média (29%±25%) ⁵	Padrão de mosaico; fibras distrofina- negativas (44%±33%) ⁵

Fonte: Darras; Ghosh, 2022 ⁴. Legenda: XCI = inativação do cromossomo X (do inglês X chromosome inactivation); DMD= Distrofia Muscular de Duchenne; DMB= Distrofia Muscular de Becker

Notas

¹ A massa molecular normal da distrofina é 427 kb.

² A quantidade de distrofina é expressa em porcentagem dos valores de controle. Os intervalos de referência mostrados nesta tabela são os usados atualmente por laboratórios clínicos e refletem dados aproximados e reconciliados da literatura.

³ Utiliza anticorpos monoclonais para o terminal C, terminal N e domínio de haste da distrofina ¹⁷.

⁴ Assintomático a deficiência leve.

⁵ Pegoraro et al. [1995] ¹⁸.

⁶ A análise quantitativa da distrofina em heterozigotas não é útil na prática clínica devido à ampla variação de valores e à sobreposição significativa com valores normais.

⁷ Sintomas leves, intermediários e graves. Os portadores com doença leve eram jovens (idade de 5 a 10 anos) ¹⁸

Programas de triagem neonatal estão sendo explorados como uma abordagem promissora para o diagnóstico precoce da DMD. A identificação de biomarcadores, como microRNAs circulantes e proteínas específicas do músculo, pode futuramente complementar os métodos diagnósticos convencionais, permitindo intervenções terapêuticas mais precoces e eficazes ¹⁹.

4.2 Tratamento recomendado

Os tratamentos disponíveis visam a retardar a progressão da doença e diminuir suas complicações. A terapia com corticoides é a principal intervenção farmacológica, contribuindo para a preservação da força muscular, embora apresente efeitos adversos que requerem monitoramento constante ²⁰. O uso prolongado de corticosteroides pode levar à osteoporose, ganho de peso, hipertensão, diabetes e outras alterações endócrinas, o que exige acompanhamento clínico rigoroso ^{21,22}. Revisão da Cochrane de 2016 mostrou que, após 6 meses de intervenção em relação ao placebo, a corticoterapia (0,75 mg/kg/dia prednisona ou prednisolona) associou-se ao aumento da força e função muscular ²³. Melhoras foram vistas no tempo para se levantar do chão (*Time To Rise*, TTR), tempo de caminhada, tempo para subir 4 degraus, habilidade para levantar peso, função das pernas e capacidade vital forçada. Em relação ao tempo para levantar-se do chão, a diferença em prol da corticoterapia foi de 2,28s (-3,12 a -1,41) ²³.

Nos últimos anos, novas abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, incluindo terapias gênicas e medicamentos de edição genética, que visam a restaurar a funcionalidade parcial da distrofina²⁴. Algumas dessas estratégias envolvem o uso de oligonucleotídeos para modular o processamento do RNA mensageiro (RNAm), permitindo a geração de uma versão funcional da proteína²⁵. Além disso, ensaios clínicos estão investigando a viabilidade da terapia de reposição de distrofina através de diferentes vetores virais^{24,25}. Outra abordagem terapêutica promissora é o uso de

moduladores de expressão gênica, que buscam a regular a transcrição do gene *DMD* e reduzir a inflamação muscular crônica²⁷.

Além do tratamento farmacológico, a abordagem multidisciplinar é essencial. Fisioterapia e terapia ocupacional ajudam a manter a mobilidade e prevenir contraturas musculares. O acompanhamento cardiológico e respiratório é fundamental para monitorar e tratar complicações progressivas, como cardiomiopatia dilatada e insuficiência respiratória, que são as principais causas de morbimortalidade na DMD²⁸. A ventilação não invasiva e dispositivos de assistência à tosse podem ser necessários em estágios mais avançados da doença²⁸. Além disso, a nutrição adequada desempenha um papel essencial no manejo clínico, prevenindo a perda muscular exacerbada e mantendo um estado nutricional equilibrado²⁸.

Além da tecnologia aqui demandada (categorizada como terapia gênica ou TG, um produto de terapia avançada), o medicamento atalureno foi licenciado para o tratamento da DMD no Brasil em 2021, sendo indicado apenas em hemizigotos para variantes do tipo *nonsense* (sem sentido). Estas variantes resultam em um códon de parada prematuro no RNAm; este códon, por sua vez leva à finalização da tradução do antes da formação de uma proteína ‘completa’ (ou à ausência total de proteína devido ao fenômeno conhecido como “decaimento de RNAm associado à presença de códon de parada prematuro”). O atalureno permite a leitura ribossômica do RNAm que contém esse códon de parada prematuro, o que resultaria na produção de uma proteína ‘completa’. Mas este medicamento não está disponível no SUS. Este medicamento foi licenciado na União Européia (incluindo-se o Reino Unido, à época), através de uma autorização condicional da EMA em 2014. Porém, em setembro de 2023, a agência analisou as informações disponíveis de estudos clínicos e registros de pacientes tratados, posteriores a 2014, e emitiu um parecer de não renovação da autorização. Desde então, após o fabricante apelar contra a decisão, a EMA revisitou os dados e analisou novos estudos em três momentos diversos: janeiro de 2024, junho de 2024 e em outubro de 2024, tendo mantido sua opinião negativa em todos estes momentos. Esta decisão deve-se à conclusão do EMA de que os dados de seguimento dos estudos clínicos e dos registros de pacientes tratados não confirmariam a efetividade do medicamento no tratamento da DMD²⁹.

4.3 Impacto econômico e psicossocial da doença

A DMD impõe um impacto expressivo sobre os pacientes, seus familiares e o sistema de saúde. O custo do manejo clínico aumenta com a progressão da doença. Além disso, o impacto psicossocial é significativo, com altos índices de transtornos psiquiátricos associados^{20,28,30,31}. A limitação da mobilidade e a perda progressiva da independência também afetam significativamente o cotidiano dos pacientes. A necessidade crescente de assistência impacta não apenas o paciente, mas também seus cuidadores, resultando em sobrecarga emocional e física^{32,33}.

Além disso, a progressão da doença leva a desafios educacionais e profissionais. Crianças e adolescentes com DMD frequentemente necessitam de adaptações escolares, suporte psicopedagógico e programas de inclusão. A transição para a vida adulta pode ser particularmente difícil devido à limitação de oportunidades de trabalho e barreiras

para a participação plena na sociedade^{34,35}. A integração de equipes multidisciplinares na atenção primária e secundária pode otimizar o diagnóstico precoce e aprimorar os desfechos clínicos^{20,31}.

4.4 Terapia gênica (TG)

As tecnologias baseadas em ácidos nucleicos, denominadas genericamente de TG, são terapias avançadas, desenvolvidas para uso terapêutico, que englobam dentre outras, técnicas de transferência e edição de genes baseadas em vetores virais³⁶. A despeito de um desenvolvimento crescente, este campo ainda enfrenta obstáculos importantes como: a falta de modelos apropriados ou biomarcadores para algumas doenças, a inexistência de ensaios que permitam a testagem de TG candidatas a se tornarem novos tratamentos, o acesso heterogêneo a testes genéticos, preocupações sobre segurança e precisão destas terapias, a complexidade logística da fabricação deste tipo de tecnologia, o altíssimo custo dos produtos de TG já aprovados, alterações e reações imunológicas, a limitação a uso único de inúmeras das TG (em particular aquelas baseadas em vetores virais)³⁷.

Uma forma de TG muito comumente em uso utiliza um vetor adenovírus-associado (AAV) que é empregado para fazer a “entrega” da sequência genica alvo (“normal”) às células afetadas. A escolha do tipo de AAV a ser utilizado depende do seu tropismo: no caso da DMD, o AAV deve ter tropismo por células musculoesqueléticas. Contudo, os AAV normalmente possuem tropismo por múltiplas células, o que explica alguns dos eventos adversos associados a estes tratamentos (como alterações hepáticas)³⁸. Quando o corpo humano é exposto a um vírus, ele desenvolve anticorpos que permitem que o sistema imunológico monte uma defesa rápida contra esse vírus após a reexposição. Pessoas que possuem anticorpos naturais contra o tipo de AAV utilizado, não podem ser submetidas à TG com este vírus, porque isto poderia desencadear uma resposta imune fatal³⁹. Da mesma forma, quem recebeu alguma TG com um AAV não pode receber novamente terapias com o mesmo AAV, depois do tratamento.

Em relação à avaliação de anticorpos preexistentes e determinando pontos de corte para recebimento de terapias com vetores virais, a forma como os anticorpos são medidos e como os limites são determinados em geral em associação à pesquisa da TG em si e não são suficientemente transparentes nem amplamente compreendidos por pacientes, tomadores de decisão substitutos e clínicos. Há uma necessidade de educação e orientação de patrocinadores de ensaios, laboratórios comerciais de testes de anticorpos e das agências reguladoras sobre este assunto, assim como a necessidade de investigação científica e desenvolvimento de padrões internacionais para medir anticorpos preexistentes e estabelecer limites baseados em evidências para garantir que os pacientes não sejam nem superexpostos ou excluídos da pesquisa e do tratamento.

Outro evento adverso potencial associado à TG é o potencial de, no futuro, o indivíduo receptor desenvolver câncer. Um aspecto essencial, o tempo que o gene ‘entregue’ à célula, pelo AAV, ficará ativo (portanto a durabilidade do benefício do tratamento) também é desconhecido.

Somente estudos em longo prazo podem determinar a resposta a estes pontos essenciais^{37, 40, 41}.

4.4.1 Terapia gênica para DMD

Existem vários produtos de TG sendo testados para DMD, com diferentes tipos de vetores virais e microdistrofina, e as reações imunológicas à intervenção parecem ser associadas ao genótipo do paciente⁴². Um caso de óbito associado à TG para DMD, usando o adenovírus associado do tipo 9 (AAV9), já foi relatado na literatura⁴³.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Delandistrogene moxeparvoveque é um produto de TG recombinante, e que utiliza um vetor viral (vírus adenoassociado sorotipo rh74 (rAAVrh74)) para transportar um transgene que codifica a microdistrofina-delandistrogene moxeparvoveque (“microdistrofina”).

Devido ao tamanho do gene da distrofina, um dos maiores genes humanos, este não pode ser fornecido integralmente por TG à base de AAV, uma vez que os AAV apresentam um limite de tamanho de empacotamento de material genético de cinco quilobases. Diante disso, o desenvolvimento do delandistrogene moxeparvoveque baseou-se no desenvolvimento de constructos menores do gene da distrofina, que contém os elementos essenciais para a manutenção da funcionalidade da distrofina e que pode ser empacotado em um AAV⁴⁰.

A microdistrofina que faz parte do delandistrogene moxeparvoveque engloba as regiões da proteína distrofina codificada pelos éxons 1 a 17, e 59 a 69. Em artigo publicado no NEJM em 2023, Bonnemann et al. descreveram cinco pacientes que apresentaram reações graves à TG com diferentes microdistrofinas. Um paciente havia recebido o delandistrogene moxeparvoveque e apresentava deleção do éxon 8 ao éxon 21 do gene *DMD*. Todos os cinco pacientes apresentavam deleção dos éxons 8 ao 11, sendo essa região, portanto, considerada crítica para o desenvolvimento de reações imunológicas graves à TG. Segundo os autores, esses achados seriam semelhantes ao caso descrito por Mendell e colaboradores, 2010⁴⁴, e que possuía deleção dos éxons 3 a 17 do gene *DMD*.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento (produto de terapia avançada)
Princípio ativo	Delandistrogene moxeparvoveque
Apresentação	Frasco de dose única de 10 mL com suspensão de infusão endovenosa com concentração nominal de $1,33 \times 10^{13}$ gv/mL. 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.
Indicação aprovada na Anvisa	Pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD)
Indicação proposta	Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com DMD com variante patogênica confirmada do gene <i>DMD</i> , 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.
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. Deve ser 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.
Patente	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação, novo uso ou produto deste medicamento*

Fonte: dossiê do demandante. *Para mais informações, consultar o apêndice.

De acordo com a Anvisa, para pacientes com mais de 7 anos que perderam a locomoção funcional, os dados disponíveis ainda são restritos e insuficientes para comprovar o benefício do uso do produto. O registro foi concedido em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, devido à gravidade da DMD e à ausência de alternativas terapêuticas para os pacientes⁴⁵.

5.1 Contraindicações

Delandistrogênio moxeparvoveque não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao delandistrogênio moxeparvoveque ou a qualquer um dos excipientes, e em pacientes com deleção que inclua os éxons 8 e/ou 9 do gene *DMD*, devido ao risco aumentado de miosite imunomediada grave. Além disso, é contraindicado em pacientes com títulos elevados ($>1:400$) de anticorpos IgG de ligação total anti-AAVrh74. Segundo Goedeker *et al*, 2023, a taxa de positividade para anticorpos IgG de ligação total anti-AAVrh74, em pacientes com DMD >4 anos e <8 anos, é de 13,8%⁴⁶.

5.2 Precauções e advertências

Delandistrogênio moxeparvoveque deve ser usado com precaução, após avaliação médica. Antes da administração do medicamento, em laboratório, devem-se realizar testes de enzimas hepáticas, troponina-I e a presença de anticorpos de ligação IgG total anti-AAVrh74 (este exame não se encontra disponível para realização em quaisquer laboratórios, sendo atualmente realizado pela própria demandante da tecnologia— e segundo o descrito no dossiê apresentado assumiria a realização deste— e em situações de pesquisa), antes da administração de delandistrogênio

moxeparvoveque. Além do exame clínico, os seguintes testes devem ser realizados após a administração do medicamento:

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

Deve-se considerar a suspensão da infusão se foram identificadas reações relacionadas à infusão, como reações de hipersensibilidade ou anafilaxia. O medicamento 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.

5.3 Eventos adversos

As reações adversas mais comuns em todos os estudos com delandistrogeno moxeparvoveque foram vômitos e náuseas. As reações adversas foram normalmente observadas nas primeiras 2 semanas (náusea, vômito, trombocitopenia, pirexia) ou nos primeiros 2 meses (miosite imunomediada e lesão hepática). Vômito pode ocorrer logo no dia da infusão. A Quadro 3 apresenta um resumo das reações adversas ao medicamento a partir dos estudos clínicos.

Quadro 3. Reações adversas que ocorreram em pacientes tratados com delandistrogeno moxeparvoveque

Reações adversas	Delandistrogeno moxeparvoveque N=207	Categoria de frequência
Distúrbios gastrointestinais		
Vômito	136 (65,7%)	Muito comum
Náusea	88 (42,5%)	Muito comum
Avaliação laboratorial		
Lesão hepática ^a	78 (37,7%)	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração		
Pirexia	53 (25,6%)	Muito comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático		
Trombocitopenia ^b	18 (8,7%)	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		
Miosite imunomediada	2 (1,0%)	Incomum

Fonte: Bula do medicamento. ^aInclui: aumento de AST, aumento de ALT, aumento de GGT, aumento de glutamato desidrogenase (GLDH), hepatotoxicidade, aumento de enzimas hepáticas, hipertransaminasemia, aumento de testes de função hepática, testes de função hepática anormais, lesão hepática, aumento de transaminases, aumento de bilirrubina sanguínea. ^bDiminuição transitória, leve e assintomática na contagem de plaquetas.

5.4 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS)/Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) e, além disso, na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), da Anvisa. Foram considerados os menores preços de compras públicas, bem como o preço do delandistrogeno moxeparvoveque sugerido para incorporação pelo demandante na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 4).

Quadro 4. Preço da tecnologia Delandistrogeno moxeparvoveque

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	PMVG 18% ²	PMVG 0% ²	Preço praticado em compras públicas ³
1,3 X 10E13 GV/ML SOL INFUS CT 10 A 70 FR PLAS TRANS X 10 ML	R\$ 11.737.756,36	R\$ 14.878.589,41	R\$ 11.873.321,20	–

¹ Desconto de 38,1% sobre o Preço Fábrica (PF 18% de R\$ 18.960.863,27) e 21,11% sobre o PMVG 18% (ou 20% sobre PMVG 17%). ² Tabela CMED publicada em 16/02/2025, sendo que o medicamento não é isento. ³ Não foi encontrado nenhum registro de compra pública do medicamento. Mas em 18 de dezembro de 2024, foi publicada decisão do ministro Gilmar Mendes do STF (relator do tema) homologando acordo entre MS e Roche em relação à compra do medicamento em questão para atender às decisões judiciais já proferidas, porém os termos referentes aos valores acordados foram mantidos em sigilo na decisão publicada ⁴⁷. Em 14 de fevereiro de 2025 o plenário do STF iniciou um julgamento sobre este tema, tendo esse redundado na homologação em plenário do referido acordo.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. sobre eficácia e segurança do delandistrogeno moxeparvoveque no tratamento de pacientes deambuladores pediátricos de quatro a sete (≥ 4 a < 8) anos de idade com DMD, visando avaliar a incorporação do medicamento no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação da PICO encontra-se no Quadro 5.

Quadro 5. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).

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.
Intervenção	Delandistrogeno moxeparvoveque
Comparação	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.
Desfechos	Os desfechos primários são:

	<p>- Eficácia: função motora (avaliada por escalas como North Star Ambulatory Assessment [NSAA] e/ou testes cronometrados) e expressão da proteína microdistrofina em tecido muscular (incluindo expressão avaliada por western blot, intensidade da expressão avaliada por imunofluorescência e percentual de fibras distrofina-positivas avaliadas por imunofluorescência);</p> <p>- Segurança: eventos adversos, eventos adversos relacionados ao tratamento, eventos adversos graves relacionados ao tratamento.</p> <p>Outros desfechos de relevância clínica também serão incluídos.</p>
Tipo de Estudo	Estudos clínicos (incluindo ensaios clínicos de braço único e ensaios clínicos comparados, randomizados ou não) e estudos observacionais.

Fonte: Dossiê do demandante (pág. 42).

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?

Com base na pergunta PICOT estruturada acima e por meio de estratégia de busca realizada até dezembro de 2024, utilizaram-se as seguintes bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, Embase e LILACS. Também foram citadas buscas complementares conduzidas no portal ClinicalTrials.gov, para encontrar estudos não identificados na busca em bases de dados ou estudos ainda em condução. As estratégias de busca foram amplas (pág. 43 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção, sem restrições de datas, mas com restrição de idioma (apenas inglês, português ou espanhol).

Para identificar as evidências clínicas, o demandante selecionou referências de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade:

- Critérios de inclusão: 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.
- Critérios de exclusão: não foram identificados explicitamente no dossiê.

A partir das estratégias e critérios foram identificadas 193 citações, sendo 190 identificados a partir das bases de dados e três identificados por busca de citações. Após remoção das duplicatas, foram avaliados 152 resumos e selecionados para leitura na íntegra 53 artigos, dos quais 13 foram incluídos, conforme é apresentado no fluxograma presente na página 46 do dossiê.

As 13 citações incluídas referem-se a sete artigos publicados em revistas científicas e seis resumos de congresso, incluindo quatro estudos (Estudo 101, Estudo 102, ENDEAVOR e EMBARK)⁴⁸⁻⁵¹. Também foram identificados dez protocolos no portal ClinicalTrials, sendo que seis protocolos atendiam aos critérios de elegibilidade (quatro já haviam sido incluídos na revisão e dois são estudos que ainda estão em andamento e não dispõem de resultados publicados). Nas tabelas das páginas 48 e 49 do dossiê estão resumidas as principais características desses estudos.

Em relação à síntese e análise dos dados, o dossiê sumariza resultados por desfecho e apresenta uma descrição dos resultados de estudos primários de forma narrativa. Também apresenta meta-análise dos estudos que compararam

o delandistrogeno moxeparvoveque com placebo para os desfechos primários de eficácia que avaliam a avaliação da função motora: escala *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA), *Time To Rise* (TTR), *4-Stair Climb* (4SC), *10-Meter Walk/Run Test* (10MWR) e *100-Meter Walk/Run Test* (100MWR), além de realizarem meta-análise de braço único sumarizando o efeito de delandistrogeno moxeparvoveque sobre os mesmos desfechos. As meta-análises 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, utilizando o pacote meta, conforme padronizado.

A avaliação de risco de viés apresentada pelo demandante utilizou duas ferramentas: os ensaios clínicos de braço único foram avaliados com a ferramenta *Joanna Briggs Institute checklist for case series* e ECRs foram avaliados com a ferramenta de risco de viés *Risk of Bias 2* (RoB 2). Os estudos avaliados com a ferramenta JBI, em geral, foram classificados como de baixo risco de viés. Já os ECRs foram classificados com baixo risco de viés para todos os desfechos.

Em relação à avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, 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; além dos eventos adversos sérios relacionados ao tratamento. O demandante incluiu na avaliação da certeza da evidência os dois ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo: estudo 102 e EMBARK^{48,52}. A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre baixa e alta, de acordo com o desfecho avaliado. O principal motivo para redução da qualidade foi a imprecisão, devido elevada amplitude do intervalo de confiança.

O demandante concluiu que as evidências clínicas demonstraram benefícios clinicamente significativos do delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes com DMD, por meio da expressão de microdistrofina e avaliações funcionais, representando 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 variante patogênica 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.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Após análise crítica do dossiê do demandante, considera-se que a pergunta de pesquisa foi formulada de maneira parcialmente apropriada pois é importante enfatizar que não houve um detalhamento adequado do comparador utilizado: poderia ter sido descrito o tratamento com terapia de suporte (corticosteroides, fisioterapia e intervenções ortopédicas), disponíveis no âmbito do SUS.

Também em relação aos desfechos avaliados pelo demandante, existem desfechos relevantes na DMD que não foram incluídos: alteração na pontuação da escala *performance of upper limb* (PUL), avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), alteração no teste de caminhada de 6 minutos, qualidade de vida, uso de corticosteroides (doses e alterações ao longo do tratamento), avaliação de capacidade vital forçada (CVF%) e idade de perda de deambulação⁵³. A hierarquia entre desfechos primários e secundários utilizada não pode ser considerada adequada, visto que a expressão da proteína microdistrofina, por exemplo, não é um desfecho clínico, assim como a melhora na musculatura motora não é sinônimo de melhora da função cardiorespiratória. É importante mencionar que a DMD afeta músculos motores, cardíaco e os associados à respiração, entretanto, de modo geral, o óbito dá-se por problemas cardíacos e respiratórios. O demandante chega a mencionar dentre os desfechos que “Outros desfechos de relevância clínica também serão incluídos”, porém em nenhum momento os explicita, o que redundava na impossibilidade de definir quais ‘outros desfechos’ seriam estes.

Quanto ao aspecto metodológico, as bases de dados utilizadas foram adequadas e suficientes, com estratégias de buscas adequadas. É importante mencionar que houve restrição quanto ao idioma, incluindo apenas citações em português, inglês ou espanhol, além de amplitude no formato de citação com inclusão de texto completo e resumo de congresso. Outro aspecto a ser mencionado foi a não realização de buscas de literatura cinzenta.

Em relação às ferramentas utilizadas para avaliação de risco de viés, considerou-se inadequado o uso da ferramenta JBI nos estudos 101 e ENDEAVOR^{49,50}, pois mesmo sendo de braço único, com ausência de um grupo controle interno, há uma intervenção ativa aplicada aos participantes e desfechos sistematicamente mensurados. Embora os estudos não apresentem um grupo controle convencional, eles possuem elementos de comparação, como o uso de medidas de base (baseline) ou a comparação com controles externos (estudo ENDEAVOR, que utiliza ponderação por escore de propensão). Esses elementos exigem uma ferramenta que consiga abordar potenciais vieses relacionados à confusão e à seleção, aspectos que o ROBINS-I cobre de forma abrangente. A ferramenta JBI para séries de casos é mais indicada para estudos puramente descritivos, como relatos de caso ou séries de casos, onde não há uma intervenção planejada ou uma análise sistemática dos efeitos da intervenção. Quanto a avaliação da certeza da evidência, a tabela GRADE é apresentada no formato narrativo, apesar das meta-análises apresentadas, e não identifica os estudos incluídos para cada desfecho.

Dos 13 estudos incluídos, há dois resumos científicos que apresentam resultados de análise integrada dos dados dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR (Proud e colaboradores (2023) que apresenta cinco coortes do estudo ENDEAVOR; e Zaidman e colaboradores (2022) que apresenta integração dos estudos 101, 102 e ENDEAVOR)^{49,54}. Ambos os estudos mesclam a população com pacientes deambulantes e não deambulantes, fugindo da população estabelecida na PICOT, além de que também foram incluídos artigos completos que abordam os dados segregados de cada estudo (101, 102 e ENDEAVOR)⁴⁸⁻⁵⁰, o que possibilita a duplicidade de informações. Diante dos aspectos considerados críticos, foram reproduzidas as estratégias de busca apresentadas pelo demandante e realizada uma seleção de estudos em concordância com a PICOT reestruturada pelo NATS.

6.3 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

A PICOT elaborada pelo demandante foi reestruturada, considerando alterações na população, comparador e nos desfechos, conforme é apresentado no Quadro 6, a seguir.

Quadro 6. Pergunta PICOT reestruturada pelo NATS.

	Demandante	NATS
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.	Pacientes pediátricos, de 4 a 7 (≥ 4 a < 8) anos de idade, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne e variante patogênica no gene <i>DMD</i> confirmada, em fase deambulatória da doença
Intervenção (tecnologia)	Delandistrogeno moxeparvoveque	Idem
Comparação	Tratamento padrão, associado ou não a placebo, incluindo comparações com coortes externas.	Terapia com corticosteroides e de suporte (incluindo fisioterapia e intervenções ortopédicas) e placebo.
Desfechos (Outcomes)	<p>desfechos primários são:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eficácia: função motora (avaliada por escalas como North Star Ambulatory Assessment [NSAA] e/ou testes cronometrados) e expressão da proteína microdistrofina em tecido muscular (incluindo expressão avaliada por western blot, 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. <p>Outros desfechos de relevância clínica também serão incluídos.</p>	<p>Primários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alteração na pontuação da escala <i>North Star Ambulatory Assessment</i> (NSAA) - Avaliações de desempenho motor cronometradas (tempo para levantar-se da posição supina, tempo para subir quatro degraus e tempo para caminhar ou correr 10 m) - Alteração na pontuação da escala <i>performance of upper limb</i> (PUL) - Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) - Alteração no teste de caminhada de 6 minutos - Qualidade de vida - Eventos adversos <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caracterização da distrofina na biópsia muscular - Medicação do uso de corticosteroides (dose e alterações) - Avaliação de capacidade vital forçada (CVF%) - Idade de perda de deambulação
Tipo de estudo	Estudos clínicos (incluindo ensaios clínicos de braço único e ensaios clínicos comparados, randomizados ou não) e estudos observacionais	Idem

Foram reproduzidas as buscas realizadas nas bases de dados: Cochrane CENTRAL, MEDLINE via Pubmed, LILACS e Embase. A busca foi realizada em fevereiro de 2025, segundo critérios de inclusão definidos pelo demandante. O Quadro

7 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados.

Quadro 7. Estratégias de busca.

Bases de dados	Estratégias de busca	N de resultados da busca
MEDLINE (via Pubmed)	(delandistrogene moxeparvovec) OR (delandistrogene moxeparvovec-rokl) OR Elevidys OR (srp 9001) OR srp9001 OR (rg 6356)	43
EMBASE (via Elsevier)	'delandistrogene moxeparvovec'/exp OR 'delandistrogene moxeparvovec' OR 'rg 6356' OR 'rg6356' OR 'srp 9001' OR 'srp9001' OR 'elevidys'/exp	137
Central (via Cochrane Library)	delandistrogene moxeparvovec OR Elevidys	21
LILACS (via BVS)	delandistrogene moxeparvovec OR Elevidys	0

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa, foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 201 citações de estudos. Destas, 55 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 34 publicações para a avaliação por texto completo. Após a segunda etapa de elegibilidade, foram incluídos quatro estudos em sete publicações (cinco artigos completos e dois resumos de congressos). Na Figura 1, é resumido o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

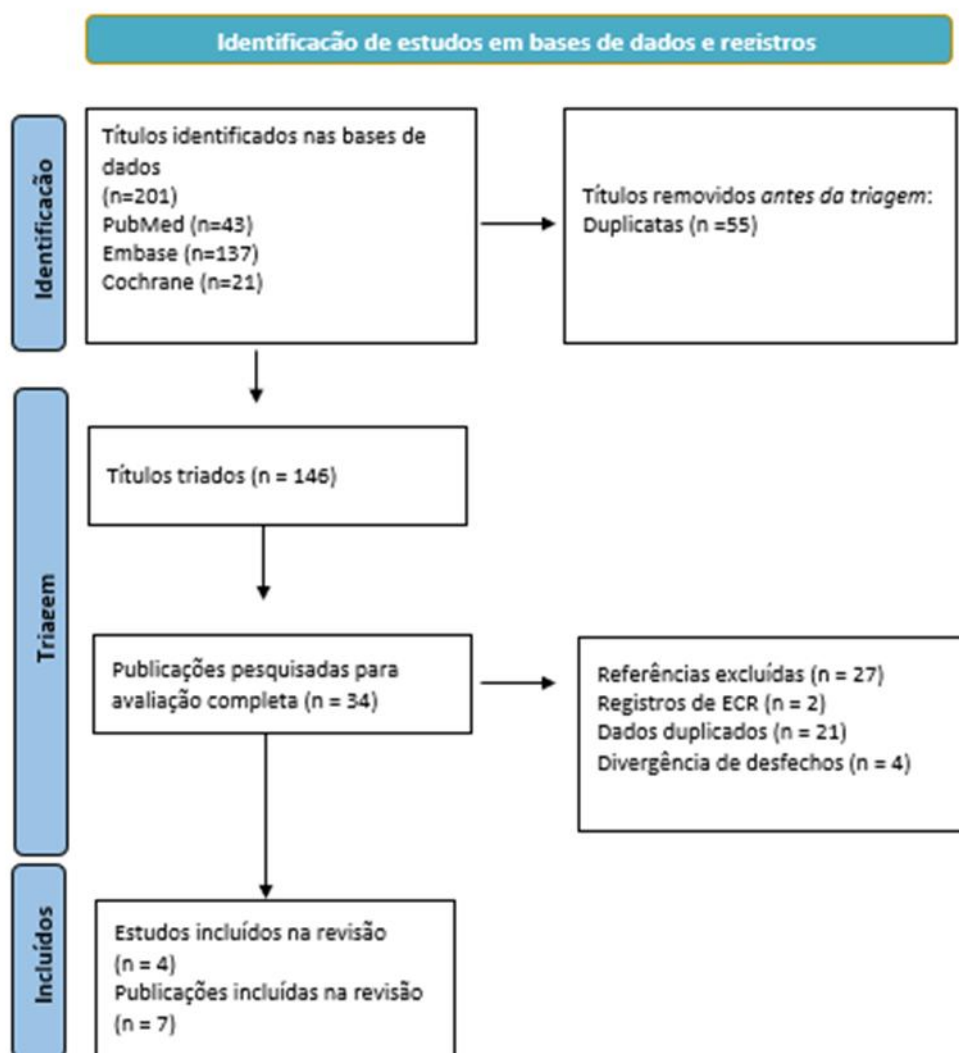


Figura 1. Fluxograma do Processo de Elegibilidade

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante, identificando um número maior de citações na busca (posto que as buscas do NATS se deram posteriormente àquelas do demandante). As sete publicações incluídas pelo grupo elaborador do NATS já estavam presentes no relatório do demandante.

6.4 Caracterização dos estudos selecionados pelo NATS

Os quatro estudos incluídos foram: Estudo 101, dois artigos completos (Mendell e colaboradores, 2020⁵⁰; Mendell e colaboradores, 2023)⁵² e um resumo de congresso (Mendell e colaboradores, 2024)⁵⁵; Estudo 102, com o artigo completo de Mendell e colaboradores (2023)⁴⁸; Estudo ENDEAVOR, com o artigo completo de Zaidman e colaboradores (2023)⁴⁹; e estudo EMBARK, sendo um artigo completo (Mendell e colaboradores, 2024)⁵¹ e um resumo de congresso (Walter e colaboradores, 2024)⁵⁴.

Os dados dos estudos são escassos para pacientes com variantes nos éxons 1–17 e 59–71. O Estudo 101 e o Estudo 102 excluíram esses pacientes da amostra ^{48,50}. No estudo ENDEAVOR, embora inicialmente tenham sido incluídos pacientes com variantes nos éxons 1–79, uma revisão do protocolo foi implementada após a ocorrência de um caso de miosite imunomediada na Coorte 2 do estudo, resultando na exclusão de pacientes com variantes nos éxons 1–17. No entanto, a Coorte 5 manteve a inclusão desses pacientes, pois foi estruturada para melhor compreender os riscos imunológicos associados a essas variantes. Essa mudança também impactou o desenho do Estudo EMBARK ⁵¹, que também excluiu pacientes com variantes nos éxons 1–17. A bula do medicamento alerta que pacientes com deleções nos éxons 1–17 e/ou 59–71 do gene *DMD* podem estar sob maior risco de desenvolver uma reação grave de miosite imunomediada. No quadro 8 estão apresentadas as principais características dos estudos incluídos.

Em relação ao período do estudo e condução, o estudo 101 foi conduzido nos Estados Unidos da América (EUA) entre 2017 e 2018 ⁵⁰; o estudo 102 também foi conduzido nos EUA a partir de 2018 ⁴⁸. Já o estudo EMBARK, multicêntrico, foi iniciado em 2021 e finalizado em 2024, sendo conduzido em nove países (EUA, Bélgica, Alemanha, Hong Kong, Itália, Japão, Espanha, Taiwan e Reino Unido) e o estudo ENDEAVOR também conduzido nos EUA, foi iniciado em novembro de 2020 e possui previsão de encerramento em julho de 2026. ^{49,51}.

Em relação ao uso de corticosteroides, no estudo 101 todos os pacientes já estavam em dose estável de corticosteroides por pelo menos 12 semanas antes do estudo. Após a administração da intervenção, foi iniciada a administração diária de prednisolona a 1 mg/kg durante 30 dias, seguida de uma redução gradual (*taper*) por duas a quatro semanas, conforme os níveis de GGT. No estudo 102 os pacientes também estavam em uso estável de corticosteroides por pelo menos 12 semanas antes da infusão da intervenção e um dia antes da infusão, a dose foi aumentada para ≥ 1 mg/kg/dia de glicocorticoide (equivalente a prednisona) e mantida por pelo menos 60 dias. No protocolo EMBARK todos os pacientes estavam em uso estável de prednisona/prednisolona (≥ 1 mg/kg/dia) por pelo menos 12 semanas antes do início do estudo, sendo a dose ajustada conforme a necessidade para controle de efeitos adversos hepáticos ⁵²; também previa o uso de prednisona a 1 mg/kg iniciada 1 dia antes da infusão e um *taper* de 30 dias. Já no protocolo ENDEAVOR os pacientes iniciaram prednisona/prednisolona (1 mg/kg/dia) um dia antes da infusão, além da dose basal de corticosteroides. O esquema foi mantido por ≥ 60 dias e depois reduzido conforme níveis de GGT ⁴⁹. Dentre os desfechos incluídos pelo NATS na PICOT, os estudos apresentam dados sobre alteração na pontuação da escala NSAA, avaliações de desempenho motor cronometradas, avaliação da FEVE, status de distrofina na biópsia muscular e eventos adversos. Não foram apresentados resultados para os desfechos: alteração na pontuação da escala *performance of upper limb* (PUL), alteração no teste de caminhada de 6 minutos, avaliação de capacidade vital forçada e idade de perda de deambulação.

Quadro 8. Principais características dos estudos incluídos.

Estudo	Publicações	Delineamento	Participantes	Comparador	Desfechos avaliados	Observações sobre ESTUDO que originou publicação
ESTUDO 101	Mendel e colaboradores (2020) ⁵⁰	Ensaio clínico fase 1/2a, não randomizado, aberto - 1 ano de seguimento	4 pacientes meninos com diagnóstico confirmado de DMD, com idade média de aproximadamente 5,1 anos	-	Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) Avaliações de desempenho motor cronometradas Status da distrofina na biópsia muscular Eventos adversos	Incluídos apenas pacientes com variantes <i>frameshift</i> (deleção ou duplicação) ou que causam códon de parada prematura entre os éxons 18 e 58
	Mendell e colaboradores (2023) ⁵²	Ensaio clínico fase 1/2a, não randomizado, aberto - 4 anos de seguimento	4 pacientes meninos com diagnóstico confirmado de DMD, com idade média de aproximadamente 5,1 anos	-	Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) Avaliações de desempenho motor cronometradas Eventos adversos	
	Mendel e colaboradores (2024) ⁵⁵	Estudo clínico, fase 1/2a – 5 anos de seguimento (Resumo de congresso)	4 pacientes pediátricos ambulatoriais com diagnóstico confirmado de DMD, com idade entre 4 e <8 anos no momento da infusão	-	Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) Eventos adversos	
ESTUDO 102	Mendell e colaboradores (2023) ⁴⁸	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cruzado, fase 2	41 pacientes meninos com DMD, com idade entre ≥4 e <8 anos (20 pacientes receberam delandistrogene moxeparvovec e 21 receberam placebo)	Placebo	Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) Avaliações de desempenho motor cronometradas Status da distrofina na biópsia muscular Eventos adversos	Incluídos apenas pacientes com variantes <i>frameshift</i> (deleção ou duplicação) ou que causam códon de parada prematura entre os éxons 18 e 58
ENDEAVOR	Zaidman e colaboradores (2023) ⁴⁹	Ensaio clínico de fase 1b (aberto)	20 pacientes do sexo masculino, de 4 a <8 anos, com idade média de 5,8	-	Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	Dados publicados referem-se ao ENDEAVOR coorte 1.

			(±1,1) anos, com diagnóstico genético confirmado de DMD		<p>Avaliações de desempenho motor cronometradas</p> <p>Status da distrofina na biópsia muscular</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Este estudo tem 7 coortes, com um total de 58 pacientes em todas elas somadas.</p> <p>Em relação àqueles incluídos: Todas as coortes incluíram apenas pacientes com variantes entre os éxons 18 a 79.</p> <p>INCLUINDO-SE os pacientes do artigo de Zaidman aqui descrito.</p> <p>APENAS a coorte 5 (5a/5b) tem pacientes diferentes, pois incluiu somente aqueles com variantes entre os éxons 1 a 17, mas não aqueles com deleção nos éxons 9 a 13.</p>
EMBARK	Mendel e colaboradores (2024) ⁵¹	Ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo-cego	125 pacientes meninos com diagnóstico confirmado de DMD, com idade entre 4 e <8 anos (62 pacientes receberam delandistrogene moxeparvovec e 63 receberam placebo)	Placebo	<p>Alteração na pontuação da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA)</p> <p>Avaliações de desempenho motor cronometradas</p> <p>Status da distrofina na biópsia muscular</p> <p>Qualidade de vida (escalas <i>PROMIS Mobility</i> e <i>Upper Extremity</i>)</p> <p>Eventos adversos</p>	<p>Os incluídos apresentavam os seguintes N/ frequência de variantes:</p> <p>Entre éxons 18 a 58= Trat.ativo vs Placebo 55/87,3% vs 53/85,5%</p>
	Walter e colaboradores (2024) ⁵⁶	Estudo clínico controlado, fase 3 (Resumo de congresso)	19 pacientes pediátricos com diagnóstico confirmado de DMD, em fase deambulatória, com idade entre ≥4 e <8 anos	Placebo	Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)	Entre éxons 59 a 71 Trat.ativo vs Placebo 5/7,9% vs 3/4,8%

--	--	--	--	--	--	--

Relatório preliminar

6.5 Risco de viés dos estudos selecionados pelo NATS

A avaliação do risco de viés do Estudo 101 e do estudo ENDEAVOR, ensaios clínicos de intervenção de braço único, sem grupo controle, foi realizada de acordo com a ferramenta ROBINS-I, que analisa os seguintes domínios: viés decorrente de confusão, seleção de participantes, classificação da intervenção, desvios das intervenções pretendidas, dados faltantes, mensuração dos desfechos e seleção dos resultados reportados. A avaliação do risco de viés por ROBINS-I está representada na figura 2. O estudo 101 apresentou risco sério no domínio relacionado aos fatores de confusão e risco moderado em relação à mensuração dos desfechos, enquanto o estudo ENDEAVOR apresentou risco moderado no domínio relacionado aos fatores de confusão por utilizar um controle externo com escore de propensão reduzindo parte do risco de confusão e risco moderado em relação à mensuração dos desfechos.

Estudo avaliado	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Geral		
Estudo 101	X	+	+	+	+	-	+	X	+	Baixo
ENDEAVOR	-	+	+	+	+	-	+	-	-	Moderado
								X	X	Sério

D1	Confundidores
D2	Classificação da intervenção
D3	Seleção para o estudo
D4	Desvios da intervenção pretendida
D5	Dados faltantes
D6	Mensuração de desfechos
D7	Seleção de resultado relatado

Figura 2. Avaliação do risco de viés dos estudos 101 e ENDEAVOR por Robins-I

Para a avaliação dos ECRs (estudo 102 e EMBARK) foi utilizada a ferramenta RoB 2.0., que analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou com algumas preocupações. A avaliação do risco de viés por RoB 2.0 está representada na figura 3, no qual ambos os estudos (102 e EMBARK) apresentaram algumas preocupações por potencial de quebra de cegamento, considerando-se a frequência de eventos adversos no grupo de tratamento, afetando, ainda que parcialmente, a avaliação dos desfechos funcionais, resultando em algum grau de incerteza.

Estudo avaliado	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Estudo 102							Baixo risco
EMBARK							Alto risco
							Algumas preocupações
	D1	D2	D3	D4	D5		
							Processo de randomização
							Desvios das intervenções pretendidas
							Dados faltantes do desfecho
							Mensuração do desfecho
							Seleção do resultado reportado

Figura 3. Avaliação do risco de viés dos estudos 102 e EMBARK por Rob 2.0

Observou-se uma diferença em relação às avaliações realizadas pelo demandante, que avaliou apenas os Estudo 102 e o EMBARK, e apontou um baixo risco. Contrastando com as avaliações feitas aqui pelo NATS, que classificou tanto o Estudo 102 quanto o EMBARK como tendo algumas preocupações na qualidade metodológica.

6.6 Efeitos desejáveis da tecnologia

Desfecho 1. Alteração na pontuação da escala *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA)

No estudo 101, em um ano de seguimento (Mendell e colaboradores, 2020) ⁵⁰, todos os quatro pacientes apresentaram melhora nos escores NSAA, sendo que as melhorias individuais foram de 7, 8, 2 e 5 pontos em um ano, com uma média de 5,5 pontos de melhora. Após quatro anos de seguimento (Mendell e colaboradores, 2023) ⁴⁸, a pontuação média da NSAA aumentou de 20,5 para 27,5, com uma mudança média de +7,0 pontos ($\pm 2,9$). Comparado a um grupo de controle externo ponderado por escore de propensão, houve uma diferença estatisticamente significativa de +9,4 pontos ($p=0,0125$). Aos cinco anos de seguimento (Mendell e colaboradores, 2024) ⁵⁵, houve um aumento médio de 7,5 pontos ($DP = 2,4$) na pontuação total do NSAA em relação à linha de base. No estudo ENDEAVOR (Zaidman e colaboradores, 2023) ⁴⁹, a pontuação média da NSAA foi de 22,1 ($\pm 3,0$) no início e 26,1 ($\pm 4,8$) após 1 ano, com uma diferença média de +4,0 ($\pm 3,5$).

No estudo 102 (Mendell e colaboradores, 2023) ⁴⁹ foi demonstrado, após 48 semanas, uma mudança média na NSAA de +1,7 pontos no grupo tratado versus +0,9 no grupo placebo, com diferença entre os grupos de +0,8 pontos ($p=0,37$). Em crianças de quatro a cinco anos, a melhora foi +2,5 pontos ($p = 0,0172$), enquanto em crianças de seis a sete anos, houve uma piora de -0,7 pontos ($p = 0,5384$), sugerindo que as diferenças na funcionalidade basal afetaram os resultados. E no estudo EMBARK (Mendell e colaboradores, 2024) ⁵¹, após 52 semanas, a mudança média na NSAA foi

+2,57 pontos no grupo tratado versus +1,92 no grupo placebo (diferença entre grupos: 0,65 pontos, IC 95%: -0,45 a 1,74; $p = 0,2441$), sem significância estatística.

Os estudos de braço único (101 e ENDEAVOR) mostram uma melhora na pontuação NSAA ao longo do tempo, mas a falta de um grupo controle dificulta a interpretação causal do efeito. Os estudos randomizados controlados (102 e EMBARK) não atingem significância estatística, sugerindo que o benefício da intervenção pode ser modesto, inexistente ou, ainda, depender de subgrupos específicos (ex.: idade). A variabilidade dos resultados entre os estudos pode ser explicada por diferenças nos critérios de inclusão, idade dos participantes e funcionalidade basal.

Desfecho 2. Avaliações de desempenho motor cronometradas (tempo para levantar-se da posição supina (TTR), tempo para subir quatro degraus (4SC) e tempo para caminhar ou correr 10 metros (10MWR) e 100 metros (100MWR))

O estudo 101, em um ano de seguimento (Mendell e colaboradores, 2020)⁵⁰, incluiu alguns testes funcionais cronometrados (como TTR, 4SC, 10MWR e 100MWR) e demonstrou melhora global da função; contudo, os dados específicos de alteração para cada um desses testes não foram destacados separadamente. Após quatro anos de seguimento (Mendell e colaboradores, 2023)⁵², destacou uma melhoria média de -0,1 segundos (s) ($\pm 0,6$) no TTR, uma melhoria média de -1,1s ($\pm 1,4$) no 4SC, melhoria média de -0,3s ($\pm 0,5$) no 10MWR e melhoria média de -7,0s ($\pm 6,0$) no 100MWR. No estudo ENDEAVOR (Zaidman e colaboradores, 2023)⁴⁹ houve melhora de -1,2s após 1 ano ($p < 0,0001$) no TTR e melhoria de -1,0s após 1 ano ($p = 0,0018$) no 10MWR.

Considerando os dados da parte 1 do estudo 102 em 48 a 52 semanas, a diferença de média entre os grupos para o teste TTR foi de -0,65 (IC95% -1,28; -0,02), para 4SC foi de 0,23 (IC95% -0,47; 0,93), para 100MWR foi de 6,18 (-6,50; 18,86) e para 0,69 (IC95% 0,10; 1,28). No estudo EMBARK (Mendell e colaboradores, 2024)⁵¹ houve diferença estatística entre grupos de -0,64s (IC 95%: -1,06 a -0,22) no TTR; de -0,42s (IC 95%: -0,71 a -0,13) no 10MWR; e de -0,36s (IC 95%: -0,71 a -0,01) no 4SC. Não houve diferença no teste 100MWR.

Os estudos mostram variação nos resultados, com alguns sugerindo melhora funcional nos testes cronometrados, enquanto outros apresentam nenhuma ou diferenças pequenas entre grupos sem relevância clínica clara. O Estudo ENDEAVOR e os dados de 100MWR do Estudo 101, sem grupo comparador, sugerem os melhores resultados no impacto funcional mais expressivo. O estudo 102 mostra melhora modesta no grupo intervenção apenas para TTR, além de um ligeiro aumento no tempo para realizar o teste. O estudo EMBARK aponta melhoras estatisticamente significativas para TTR, 10MWR e 4SC, porém de baixa magnitude.

Desfecho 3. Caracterização da distrofina E/OU MICRოდISTROFINA na biópsia muscular

No estudo 101 (Mendell e colaboradores, 2020)⁵⁰, a expressão do microdistrofina foi avaliada em biópsias do músculo gastrocnêmio nas 12 semanas, demonstrando que, em média, 81,2% das fibras musculares expressaram a

proteína, com intensidade de 96% em relação ao padrão normal. Os resultados de Western blot confirmaram esses achados (74,3% sem ajuste e 95,8% ajustado para gordura/fibrose). No estudo ENDEAVOR (Zaidman e colaboradores, 2023)⁴⁹, a expressão da microdistrofina foi de 54,2% ($\pm 42,6$) do controle normal após 12 semanas.

No estudo 102 (Mendell e colaboradores, 2023)⁴⁸, em 12 semanas, a expressão de distrofina (Western blot) no grupo tratado foi 23,82%; e, após 48 semanas, a expressão de distrofina no grupo tratado foi 39,64% do normal, ambas consideradas estatisticamente significativa comparada ao placebo ($p < 0,0001$ para cada comparação). No estudo EMBARK (Mendell e colaboradores, 2024)⁵¹ após 12 semanas, a expressão de microdistrofina no grupo tratado foi 34,29% do normal (Western blot) versus 0,00% no placebo.

Os níveis de expressão observados nos estudos 101 e ENDEAVOR são substancialmente mais elevados do que os reportados nos estudos 102 e EMBARK. Além disso, não está claro se a quantidade de microdistrofina expressa é suficiente para restaurar a função muscular e prevenir a progressão da doença, o que reforça a necessidade de mais dados sobre a correlação entre expressão proteica e impacto clínico.

Desfecho 4. Avaliação da fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)

O único estudo que apresentou resultados para esse desfecho foi o EMBARK, no resumo de Walter e colaboradores, 2024⁵⁶, que avaliou parâmetros de ressonância magnética cardíaca (cMRI) (incluindo a FEVE, volumes e massa do ventrículo esquerdo, bem como os parâmetros de deformação circunferencial) e não tendo encontrado diferenças relevantes entre o grupo tratado com delandistrogene moxeparvovec e o grupo placebo, em 52 semanas de acompanhamento.

Desfecho 5. Qualidade de vida

O estudo EMBARK avaliou as escalas PROMIS Mobility e Upper Extremity, mas não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratamento ativo e placebo. Essas escalas são úteis para avaliar a função física relacionada à mobilidade e ao uso dos membros superiores, podendo ser consideradas componentes relevantes da qualidade de vida para muitos pacientes.

6.7 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos apresentados pelo demandante relativos à segurança foram semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS.

Desfecho 1. Eventos adversos (EAs)

No estudo 101, em um ano de seguimento (Mendell e colaboradores, 2020)⁵⁰, um total de 53 EAs foram registrados, todos classificados como leves (62%) ou moderados (38%), sem eventos graves. O evento relacionado ao tratamento mais comum foi o vômito (9/18, 50%). Além disso, três pacientes apresentaram elevações transitórias de GGT, que se normalizaram com o uso de corticosteroides. Após quatro anos de seguimento (Mendell e colaboradores, 2023)⁴⁸, 72 EAs foram relatados, sendo 18 EAs relacionados ao tratamento, todos ocorrendo nos primeiros 70 dias após a infusão.

Os eventos adversos mais comuns foram vômito, infecção do trato respiratório superior e aumento de enzimas hepáticas. Não houve eventos adversos graves, anormalidades significativas em CK ou ecocardiograma. E com cinco anos de seguimento (Mendell e colaboradores, 2024)⁵⁵ foram reportados 75 EAs, dos quais 18 foram considerados relacionados ao tratamento (todos classificados como leves ou moderados, com vômito e elevação transitória das enzimas hepáticas como os mais comuns); não houve eventos adversos graves, nem descontinuações ou óbitos. O estudo ENDEAVOR (Zaidman e colaboradores, 2023)⁴⁹ foram relatados 181 EAs, sendo que os mais comuns foram vômito (55%) e diminuição do apetite (45%). Houve 2 eventos adversos graves (aumento de transaminases e vômito).

No estudo 102 (Mendell e colaboradores, 2023)⁴⁸ ocorreram 308 EAs no grupo tratado e 230 no grupo placebo. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns foram vômito (60% dos pacientes tratados), diminuição do apetite (30%) e náusea (30%). Houve três eventos adversos graves no grupo tratado: rabdomiólise (2 casos), aumento de transaminases e lesão hepática. E no estudo EMBARK (Mendell e colaboradores, 2024)⁵¹ registrou 674 EAs no grupo tratado e 514 no grupo placebo. Em relação aos eventos adversos graves relacionados ao tratamento houve 10 eventos em 7 pacientes (11,1%) tratados, incluindo lesão hepática aguda, miocardite, náusea, vômito, pirexia e rabdomiólise.

6.8 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos: desempenho funcional (escore NSAA e testes funcionais cronometrados); expressão de microdistrofina no tecido muscular por técnica de *western blot*, além de segurança (eventos adversos). Apesar da descrição narrativa de resultado dos estudos incluídos, apenas os ensaios clínicos randomizados (102 e EMBARK) foram incluídos na avaliação da certeza da evidência^{48,51}.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre os desfechos analisados, com predominância de certeza baixa ou muito baixa para os desfechos motores. O TTR foi o único desfecho motor com certeza moderada, enquanto os demais – NSAA, 4SC, 10MWR e 100MWR – foram classificados com certeza baixa ou muito baixa, refletindo alta incerteza nos efeitos observados. A principal razão para a redução da qualidade da evidência foi a imprecisão, decorrente da amplitude dos intervalos de confiança e da sobreposição com o efeito nulo, e heterogeneidade.

Além disso, todos os desfechos avaliados foram reduzidos devido à evidência indireta, considerando as restrições na população estudada nos ensaios clínicos: apenas pacientes com variantes confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79, enquanto a indicação avaliada exclui apenas os pacientes com qualquer deleção no éxon 8 e/ou éxon 9, devido ao risco aumentado de miosite imunomediada grave. A decisão pela redução dá-se pela falta de dados sobre o uso da tecnologia em pacientes com variantes nos éxons 1 a 17 e 59 a 71, tornando os resultados observados nos ensaios clínicos não completamente aplicáveis à população mais ampla de pacientes com DMD. A razão da não inclusão de pacientes com alterações nestes éxons, nos estudos avaliados, se dá pelo aumento da reação imunológica ao transgene infundido, uma vez que a microdistrofina do delandistrogene moxeparvoveque engloba as regiões da proteína distrofina codificada pelos éxons 1 a 17, e 59 a 69.

Essa limitação gera uma lacuna na confiança dos achados, pois os ensaios excluíram subgrupos de pacientes com um potencial risco aumentado de eventos adversos graves. Como resultado, a generalização dos benefícios e riscos para todos os pacientes com DMD torna-se incerta, justificando a redução da certeza da evidência por evidência indireta.

A expressão da microdistrofina foi avaliada com certeza moderada, refletindo a robustez dos achados laboratoriais, ainda que sua correlação com benefícios clínicos permaneça incerta. Na avaliação da segurança, os eventos adversos gerais foram classificados com certeza baixa, enquanto os eventos adversos graves apresentaram certeza moderada. A redução da certeza da evidência ocorreu principalmente devido à imprecisão para eventos adversos gerais e à evidência indireta para ambos. Embora os eventos adversos tenham sido frequentes em ambos os grupos, a incidência de eventos adversos graves foi estatisticamente maior no grupo tratado, indicando um provável risco aumentado. Uma análise completa da certeza no corpo de evidências está disponível no Quadro 9.

Quadro 9. Avaliação da certeza de evidências pela ferramenta GRADE.

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Delandistrogene moxeparvovec	placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Escore NSAA (seguimento: 52 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	83	82	-	DM - 0.69 (- 0.21 a 1.60)	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
Tempo para se levantar do chão (TTR) (seguimento: 52 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	83	82	-	DM - 0.64 (- 0.99 a - 0.30)	⊕⊕⊕○ Moderada ^b	CRÍTICO
Tempo de subir 4 degraus (4SC)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	grave	grave	nenhum	82	81	-	DM - 0.15 (- 0.70 a 0.41)	⊕○○○ Muito baixa ^c	CRÍTICO
Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave	grave	grave	nenhum	83	82	-	DM 0.10 (- 0.98 a 1.19)	⊕○○○ Muito baixa ^d	CRÍTICO
Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	muito grave	nenhum	79	78	-	DM - 0.43 (- 8.95 a 8.09)	⊕○○○ Muito baixa ^e	CRÍTICO

Expressão de microdistrofina no tecido muscular avaliada por western blot (seguimento: 12 semanas)

Avaliação da certeza de evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Delandistrogene moxeparvovec	placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	Estudo 102 (Mendell e cols. 2023), no grupo tratado, expressão 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 ($p < 0,0001$). Estudo EMBARK (Mendell e cols. 2024), expressão de 34,29% (DP 41,04) no grupo tratado versus 0,00% no placebo.				⊕⊕⊕○ Moderada ^f	IMPORTANTE

Eventos adversos

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	82/83 (98.8%)	78/83 (94.0%)	RR 1.05 (0.99 para 1.12)	47 mais por 1.000 (de 9 menos para 113 mais)	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-------	--------	---------------	---------------	-----------------------------	---	----------------------------	---------

Eventos adversos graves

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	17/83 (20.5%)	7/82 (8.5%)	RR 2.40 (1.06 para 5.55)	120 mais por 1.000 (de 5 mais para 388 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^f	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-------	-----------	--------	---------------	-------------	-----------------------------	---	-------------------------------	---------

Legenda: IC – Intervalo de confiança; RR – Risco relativo; DM – Diferença de média; a. rebaixado um nível por perpassar a linha de efeito nulo e um nível por evidência indireta por incluir apenas pacientes com mutações confirmadas no gene DMD entre os éxons 18 e 79 ; b. rebaixado um nível por incluir apenas pacientes com mutações confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79; c. rebaixado um nível devido à alta heterogeneidade (I^2 : 54%), um nível por perpassar a linha de efeito nulo e um nível por evidência indireta por incluir apenas pacientes com mutações confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 ; d. rebaixado dois níveis devido à alta heterogeneidade (I^2 : 91%), um nível por perpassar a linha de efeito nulo e um nível por evidência indireta por incluir apenas pacientes com mutações confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79 ; e. rebaixado dois níveis por perpassar a linha de efeito nulo e amplo intervalo de confiança e um nível por evidência indireta por incluir apenas pacientes com variantes confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79; f. rebaixado um nível por evidência indireta por incluir apenas pacientes com mutações confirmadas no gene *DMD* entre os éxons 18 e 79;.

6.9 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A tecnologia apresenta resultados incertos quanto ao benefício clínico e um perfil de segurança que exige cautela. A análise dos desfechos motores sugere que os efeitos observados são pequenos e, em vários casos, estatisticamente não significativos. Entre os testes funcionais avaliados, o TTR foi o único que apresentou a melhora mais consistente, com redução média de 0,64 segundos (IC 95%: -0,99 a -0,30) e moderada certeza no corpo de evidências. No entanto, essa melhora, embora estatisticamente significativa, é de pequena magnitude, o que limita sua aplicabilidade na prática clínica. Para os outros desfechos motores, os intervalos de confiança cruzam a linha de nulidade, indicando ausência de efeito, o que, somado a outras limitações, levam à certeza baixa ou muito baixa.

A expressão da microdistrofina no tecido muscular apresentou aumento nos dois estudos, com moderada certeza da evidência. Entretanto, ainda não há evidência suficiente para afirmar que esse nível de expressão se traduz em benefícios clínicos significativos, uma vez que a melhora funcional observada nos ensaios clínicos foi limitada. Em relação à segurança, a tecnologia demonstrou certeza moderada para um risco aumentado de eventos adversos graves.

Dessa forma, a ausência de um impacto funcional clinicamente relevante, somada à incerteza sobre a correlação entre a expressão de microdistrofina e benefícios clínicos, além do risco aumentado de eventos adversos graves – especialmente em pacientes com variantes no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17, que podem estar mais suscetíveis à miosite imunomediada grave – compromete a relação benefício-risco da tecnologia avaliada. Além disso, a avaliação permanece limitada pela ausência de desfechos que demonstrem impacto na sobrevida e pela escassez de dados sobre qualidade de vida. O único estudo que a qualidade de vida não identificou diferenças clinicamente relevantes entre os pacientes tratados com delandistrogene moxeparvovec e aqueles do grupo placebo após 52 semanas de acompanhamento.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-utilidade, o demandante encaminhou um modelo de Markov. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde⁵⁷.

7.1 Análise da avaliação econômica

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a análise desta pelo NATS.

Quadro 10. Características do estudo de custo-utilidade elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-utilidade	Adequado
Alternativas comparadas	Cuidado “padrão” (definido pelo uso de corticosteroides sistêmicos, acompanhamento multiprofissional, e manejo de intercorrências e complicações).	Adequado
População em estudo	Pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (de 4 a 7 anos, 11 meses e 29 dias), diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne com variante patogênica confirmada no gene <i>DMD</i> , 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.	Adequado (conforme bula)
Desfecho(s) de saúde	Anos de vida totais Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) Anos de vida ganhos (AVG)	Parcialmente adequado. A escolha destes desfechos é adequada do ponto de vista metodológico, porém relaciona-se a aspectos criticamente comprometidos dos pressupostos do modelo utilizado.
Horizonte temporal	70 anos (censura aos 76 anos de idade)	Inadequado A escolha do horizonte temporal ‘life-time’ ainda que possa parecer adequada do ponto de vista metodológico, está ligada a aspectos criticamente comprometidos dos pressupostos do modelo utilizado.
Taxa de desconto	Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência	Utilidade	Adequado
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Literatura, Bula do medicamento. Tabela SIGTAP	Adequado
Unidade Monetária	R\$	Adequado
Método de Modelagem	Modelo de Markov	Adequado
Pressupostos do modelo	a) A possibilidade de regressão a estágios menos graves da DMD não foi considerada; b) Assumiu-se que a progressão, se ocorresse, se daria de uma forma linear; c) Os custos de transição acontecem apenas uma vez no modelo, quando o paciente progride (ex. custos específicos de aquisição de cadeira de rodas)	Os pressupostos a), b) e, c) são adequados (e aceitáveis) d) Inadequado. Não há nenhuma evidência na literatura com TG (a demandada ou outra) que indique que esta assegura uma sobrevida similar à da população em geral.

	<p>d) O horizonte temporal ‘tempo de vida’ de 70 anos, foi escolhido com base na expectativa de vida da população masculina brasileira (considerando 70 anos de acompanhamento e censura aos 76 anos). Assumiu-se assim que os possíveis benefícios advindos da TG resultariam numa expectativa de vida semelhante aos indivíduos masculinos da população em geral (cerca de 73 anos, em 2023)</p> <p>e) O modelo não considera a possibilidade que o gene inserido pela TG poderia vir a não se manter expresso por toda a vida no indivíduo tratado.</p> <p>f) O único dado diretamente obtido dos estudos de TG incluídos na revisão sistemática é o TTG. Este parâmetro é utilizado para estimar progressão da doença (base da associação TTG e progressão vem de estudos com corticosteroide ou sem tratamento). Por fim as utilidades empregadas são também extrapolações e não dados diretos.</p>	<p>e) Inadequado. Em nenhum momento se discute, se contempla ou se inclui a possibilidade de que a transferência viral leve à expressão do gene por menos tempo que toda a vida, ou que ocorra uma alteração nesta ao longo do tempo. Sendo essencial que isso ocorra. Extrapolações indicando um curso estável e linear da expressão gênica e em prazos tão extensos quanto o <i>life-time</i> são, portanto, inadequadas.</p> <p>f) Parcialmente adequado. Do ponto meramente técnico, a utilização de dados indiretos e extrapolações não está incorreta. Porém o uso sistemático de suposições/extrapolações, ancoradas em evidências sem robustez compromete a confiabilidade dos resultados dos modelos.</p>
Análise de sensibilidade	Determinística e probabilística (tendo sido considerados aspectos associados aos cuidadores) e possíveis ADRs	Adequada

Fonte: Dossiê do demandante e elaboração própria. Obs: o demandante apresentou ainda uma avaliação denominada de ‘alternativa’ na qual os níveis de microdistrofina medidos por Western Blot, se correlacionariam com desfechos clínicos de progressão de doença.

O demandante construiu um modelo de Markov, (figura 4) com ciclos mensais, que seguiria a história natural da doença. Tendo escolhido como desfecho/resultado principal a razão de custo-utilidade incremental (RCUI) e adotando como desfechos secundários: 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 segundo o IBGE (considerando 70 anos de acompanhamento), com censura aos 76 anos de idade. O modelo construído pelo demandante contém 9 estados totais baseados em Broomfield et al, 2023⁵⁸, a saber:

I. Deambulatório, estágio: Deambulatório precoce;

II. Deambulatório, estágio: Deambulatório tardio;

III. Transição: Apoio postural;

IV Fase não-deambulatória, estágio: Função manual ativa e sem necessidade de ventilação;

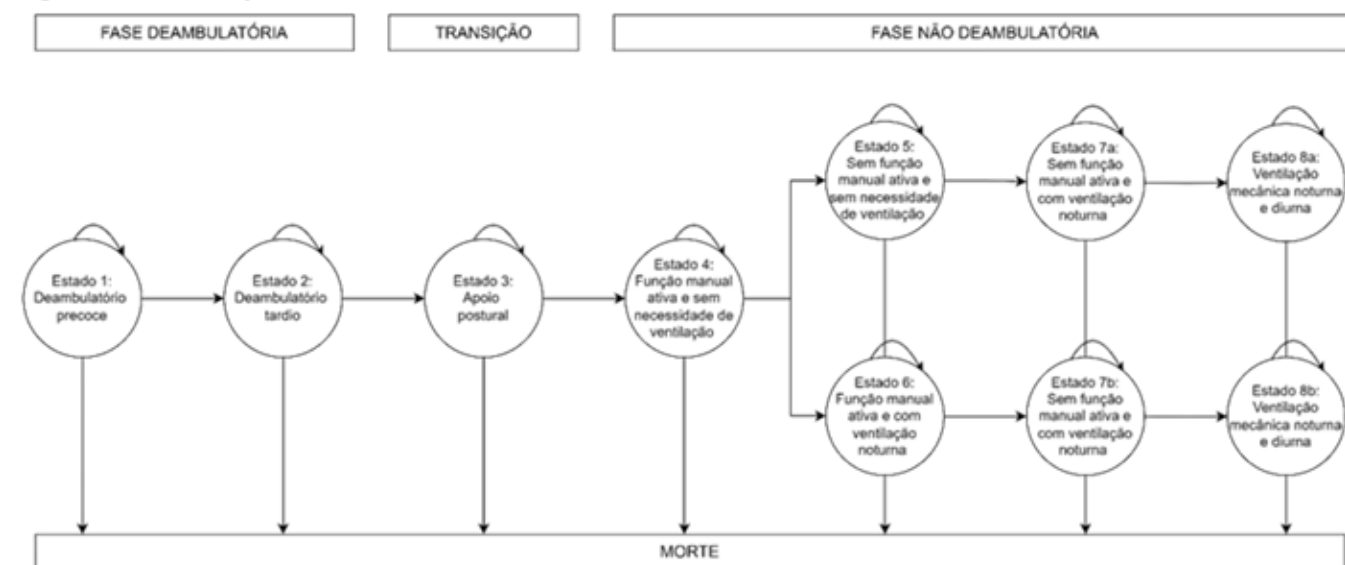
V. Fase não-deambulatória, estágio: Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação;

VI. Fase não-deambulatória, estágio: Função manual ativa e com ventilação noturna;

VII. Fase não-deambulatória, estágio: Sem função manual ativa e com ventilação noturna;

VIII. Fase não-deambulatória, estágio: Ventilação mecânica noturna e diurna;

IX. Morte.



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

Figura 4. Modelo de Markov proposto pelo demandante

Fonte: Dossiê do demandante

As utilidades associadas a cada um dos estados foram baseadas, por sua vez em Do *et al*, 2024⁵⁹ com exceção do estado VIII, cuja utilidade foi extraída de Landfeldt *et al* 2017³⁵.

As probabilidades de transição entre cada um dos estados, foram obtidas de outro artigo do grupo de Broomfield *et al*, de 2021 (quadro 11)⁶⁰. Assumiu-se que a possibilidade de regressão a estágios menos graves da DMD seria zero (ou seja, o indivíduo não podia ‘melhorar’, mas tinha a possibilidade de manter-se estável) e que a progressão, se ocorresse, se daria de uma forma linear.

Em relação aos custos, foram considerados, além do custo do medicamento demandado em si, os seguintes exames, recomendados na bula do medicamento: GGT, bilirrubina total, contagem plaquetária, troponina-I e anticorpos anti-AAVrh74 (este a ser custeado pelo próprio demandante). Todos devem ser realizados semanalmente, ao longo de três meses para os exames de função hepática (GGT, bilirrubina total), dois meses para a contagem plaquetária e um mês para a troponina-I⁶¹. Ainda de acordo com o registrado na bula, acrescentou-se o uso peri-infusional de corticosteróide⁶².

Foram ainda considerados os seguintes itens: acompanhamento clínico multiprofissional, incluindo médicos neurologistas, pediatras, pneumologistas, cardiologistas, endocrinologistas e ortopedistas, fisioterapeutas, psicólogos, terapeutas ocupacionais, fonoaudiólogos e nutricionistas. Fornecimento órteses de apoio e/ou locomoção como muletas, andadores e cadeiras de rodas. E ainda, equipamentos de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva (o detalhamento destes itens se encontra no dossiê do demandante páginas 98 a 104).

Quadro 11. Utilidades principais adotadas no modelo de avaliação econômica do demandante

Estado	Utilidade com uso de Delandistrogeno moxeparvoveque	Utilidade com o tratamento controle	Referência
1. Deambulatório precoce	0,751	0,730	Do e colaboradores, 2024
2. Deambulatório tardio	0,661	0,640	Do e colaboradores, 2024
3. Apoio postural	0,661	0,640	Do e colaboradores, 2024
4. Função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,231	0,210	Do e colaboradores, 2024
5. Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação	0,231	0,210	Do e colaboradores, 2024
6. Função manual ativa e com ventilação noturna	0,201	0,180	Do e colaboradores, 2024
7. Sem função manual ativa e com ventilação noturna	0,201	0,180	Do e colaboradores, 2024
8. Ventilação mecânica noturna e diurna	0,072	0,051	Landfeldt e colaboradores, 2017

Fonte: Dossiê do demandante

Quadro 12. Probabilidades anuais de transição entre estados de saúde, conforme história natural da doença adotadas pelo demandante.

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: Dossiê do demandante

Quadro 13. Custos principais adotados no modelo de avaliação econômica pelo demandante

Terapia Gênica	Custo	Referência
Delandistrogênio moxeparvoveque	R\$ 11.737.756,36	Dossiê do demandante*
Itens para Infusão e Acompanhamento	Custo	Referência
Consulta médica	R\$ 10,00	SIGTAP
Consulta enfermagem	R\$ 6,30	SIGTAP
Administração do medicamento	R\$ 0,63	SIGTAP
Hemograma (com plaquetas)	R\$ 4,11	SIGTAP
Bilirrubinas	R\$ 2,01	SIGTAP
GGT	R\$ 3,51	SIGTAP
Troponinas	R\$ 9,00	SIGTAP
anti-AAVrh74	R\$ 0,00	Teste a ser custeado pelo demandante
Prednisona 20mg	R\$ 0,15	Valor mediano BPS 2024/por cp. (considerando dose adicional de 1mg/kg/dia).
Valor da Infusão e Acompanhamento pré e pós infusionais (exceto Elevidys)	Custos	Referência
Custos pré-infusionais	R\$ 28,78	Microcusteio
Custos da infusão	R\$ 17,08	Microcusteio
Acompanhamento pós-infusão (mês 1)	R\$ 119,02	Microcusteio
Acompanhamento pós-infusão (mês 2)	R\$ 83,02	Microcusteio
Acompanhamento pós-infusão (mês 3)	R\$ 62,08	Microcusteio
Estado de saúde	Custo anual	Referência
1: Deambulatório precoce	R\$ 952,68	Microcusteio
2: Deambulatório tardio	R\$ 1.387,38	Microcusteio
3: Apoio postural (transição)	R\$ 1.387,38	Microcusteio
4: Com função manual ativa e sem necessidade de ventilação	R\$ 2.762,52	Microcusteio
5: Sem função manual ativa e sem necessidade de ventilação	R\$ 2.762,52	Microcusteio
6: Com função manual ativa e com ventilação noturna	R\$ 14.094,48	Microcusteio
7: Sem função manual ativa e com ventilação noturna	R\$ 14.094,48	Microcusteio
8: Ventilação mecânica diurna e noturna	R\$ 37.546,12	Microcusteio
9: Óbito	N/A	N/A
Eventos adversos considerados	Custo	Referência
Hepatotoxicidade	R\$ 1.155,21	Microcusteio
Rabdomiólise	R\$ 551,73	Microcusteio
Miocardite	R\$ 2.575,33	Microcusteio

*Este valor corresponde a um desconto de 21,1% sobre PMVG 18% ou ainda de 20% sobre PMVG 17% (como descrito no dossiê do demandante).
Fonte: Dossiê do demandante

Os resultados obtidos pelo demandante com seu modelo de análise econômica se encontram no quadro 14, a seguir. A sobrevida total com o uso de delandistrogeno moxeparvoveque foi de 36,22 anos e com cuidados padrão 29,71 anos, 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 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

Quadro 14. Resultado da análise de custo utilidade realizada pelo demandante

	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

Fonte: Dossiê do demandante

As análises de sensibilidade determinística e probabilística foram feitas de forma adequada (pág. 114 a 116 do dossiê do demandante). Na análise de sensibilidade determinística univariada, três variáveis apresentaram impacto relevante no modelo: taxa de desconto, redução do risco de perda da deambulação com o uso da TG, e ganho de utilidade intra-estágio com o uso da TG. Em relação à análise probabilística, os resultados de custo-efetividade obtidos na simulação se mantiveram todos no Quadrante I (figura 5).

Ressalta-se que nas análises de sensibilidade o demandante considerou dados de desutilidades dos cuidadores dos pacientes com DMD. Este construiu ainda um modelo 'alternativo' de custo utilidade, utilizando o nível de microdistrofina (medido por Western-Blot) como preditor de resposta clínica (mantendo todos os aspectos do modelo principal em termos de utilidade, custos e probabilidades de transição), tendo encontrado para tal modelo um ganho de 7,13 AVAQs e um RCUI de R\$ 1.625.168/AVAQ (valor com correção e descontos).

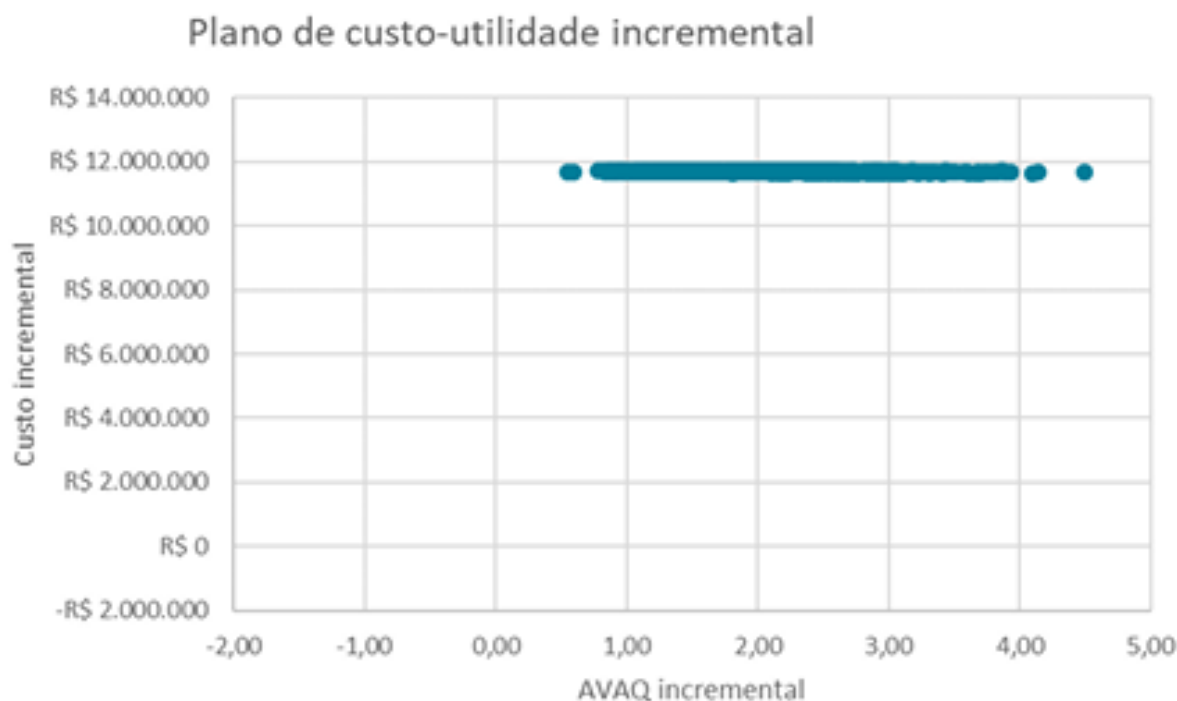


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística – Custo-efetividade
Fonte: Dossiê do demandante

A partir da utilização de todos os pressupostos mencionados pelo demandante, assim como as utilidades, probabilidades de transição e custos definidos por este, os valores encontrados pelo NATS se assemelham àqueles pelo demandante.

7.1.1 Análise crítica da avaliação econômica

O modelo construído e apresentado pelo demandante, procurou incorporar parte da complexidade da DMD, uma condição grave e com múltiplas manifestações. A avaliação crítica do modelo desenvolvido pelo demandante, permite afirmar que do ponto de vista técnico-metodológico este segue as recomendações gerais sobre avaliações econômicas no âmbito da ATS.

Porém uma boa modelagem econômica necessita unir aos aspectos metodológicos formais adequados, dados e premissas que reflitam da forma mais acurada possível a doença de interesse frente a um (ou mais) fatores modificadores (tecnologias de saúde) cujos resultado que se deseja avaliar. Considerando isso, os aspectos que devem ser destacados sobre a demanda por sua relevância são:

- A) Assumiu-se um horizonte temporal de ‘tempo de vida’ de 70 anos, a partir do uso da terapia demandada. Este foi calculado com base na expectativa de vida da população masculina brasileira segundo o IBGE e

considerando 70 anos de acompanhamento, com censura aos 76 anos de idade (segundo o IBGE a expectativa de vida dos brasileiros em geral em 2023 era de 76,4 anos e a da população masculina de 73,1 anos)⁶¹. No entanto, não apenas a média de tempo máxima de acompanhamento dos pacientes submetidos à terapia é de apenas cerca 5 anos (bem inferior aos 70 anos pretendidos), como não existe nenhum dado disponível na literatura que possa embasar a ideia de que a TG avaliada leve a uma sobrevida média similar à da população masculina geral do país;

- B) Outro aspecto crucial no que concerne aos pressupostos adotados pelo demandante está a ideia de que o gene infundido continuará sendo expresso por toda a vida no indivíduo tratado. Em nenhum momento a modelagem apresentada contempla a possibilidade da não manutenção desta expressão. Sendo que a literatura referente à tecnologia demandada, ou mesmo aquela relacionada à TG de uma forma geral, não permitem assumir esse pressuposto, posto que não existem publicações demonstrando isso;
- C) Em relação ao estudo de Do e colaboradores, principal fonte das utilidades empregadas no modelo do demandante é relevante mencionar que este, para estabelecer dados de utilidade da DMD os autores utilizaram-se de duas análises, uma delas com informações de utilidades de doenças crônicas e outra com informações de doença que tinham apresentação clínica com aspectos similares à DMD. Ou seja, derivam de dados de extrapolados, por analogia, de doenças muito díspares em etiologia e/ou curso quando comparadas com a DMD. Outro ponto relevante neste trabalho é a adoção de apenas 4 estados possíveis de DMD para os quais atribuiu-se valores de utilidade, sendo eles: Não deambulante tardio, Não deambulante precoce, Deambulante tardio e Deambulante precoce. Adicionalmente ainda no tópico 'utilidades', como mencionado anteriormente ao longo do RAC, os estágios de DMD que contemplam a necessidade de ventilação mecânica (os clinicamente mais graves), tiveram os valores da utilidade advindos de uma outra fonte [Landfeldt e colaboradores 2017]³⁵, que avaliou primariamente aspectos econômicos em modelos diversos de DMD, sendo um deles focado na necessidade de ventilação auxiliar.
- D) As probabilidades de transição entre os diversos estados considerados no modelo avaliado, publicadas em 2021 no trabalho de Broomfield e colaboradores de 2021⁶⁰ que foi base para os valores empregados no modelo, foi baseado na análise do banco de dados do *Duchenne Regulatory Science Consortium* (D-RSC), criado pelo *Critical Path Institut*, assim como em informações de especialistas, em particular sobre estados mais avançados da doença que contavam com poucos registros no referido banco de dados (os estágios de 3 a 6).
- E) É relevante mencionar que os estados adotados no modelo (advindos de Broomfield e colaboradores 2023)⁵⁸ contaram com 9 estados, um número diverso dos estados do estudo de utilidade de Do e colaboradores, que utilizou quatro. Tendo sido feita uma adaptação na correspondência dos estados de DMD considerados nas fontes utilizadas (este ponto em particular foi mencionado pelo demandante, no seu dossiê como uma possível limitação do modelo).

- F) O modelo construído primariamente para avaliar a eficácia da tecnologia analisada utilizou os achados sobre o desfecho TTG, tendo sido este o único dado diretamente obtido dos estudos com pacientes submetidos à TG com a tecnologia demandada. Como o desfecho TTR está definido, segundo a literatura existente, como um preditor da perda de alguns marcos funcionais, em particular da perda da capacidade deambulatoria, a qual por sua vez se relaciona com a progressão da perda das habilidades motoras, complicações ortopédicas e insuficiência respiratória, o demandante utilizou-se dos artigos que avaliaram pacientes com DMD tratados ou não com corticosteróides McDonald e colaboradores, 2011⁶³ e Arora colaboradores, 2018⁶⁴ e através de extrapolações de dados, estimou o efeito da TG demandada. Tendo sido, portanto, as estimativas de desfechos de interesse para uso no modelo obtidas indiretamente;
- G) Em relação ao cenário 'alternativo' construído pelo demandante baseado na expressão da microdistrofina nos pacientes tratados com a tecnologia analisada, tendo como base um único estudo na literatura⁶⁵ que encontrou em pacientes franceses com distrofinopatias uma associação entre níveis de distrofina, mensurados por *Western-Blot*, e o risco dos eventos clínicos (perda de deambulação, necessidade de ventilação mecânica e morte). Em relação especificamente a este constructo, baseado em desfecho substituto, se faz a ressalva de que a TG aqui analisada tem como alvo a produção de microdistrofina e não de distrofina. Não existindo evidência clara que indique que os achados de Feraudy e colaboradores, 2021⁶⁵ poderiam ser transpostos de forma análoga para níveis séricos de microdistrofina. Adicionalmente todas as observações feitas entre os itens B a F desta seção se aplicam neste, pois os pressupostos e dados de custo, utilidade e transição de estados utilizados para popular este modelo, foram os mesmos discutidos nos itens acima mencionados.

Em síntese, ainda que o modelo apresentado tenha sido construído obedecendo a aspectos metodologicamente adequados, sua grande fragilidade vem dos pressupostos que o regem, que criaram o nível de incerteza de nota sobre os resultados apresentados.

7.2 Análise de impacto orçamentário

Foi elaborado pelo demandante uma Análise Impacto Orçamentário (AIO), de acordo com as diretrizes específicas do MS⁶⁶. Para pacientes que atenderiam aos critérios de elegibilidade em 2025.

Quadro 15. Características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Especificação	Comentário
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	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde	Adequado
Intervenção	Delandistrogeno moxeparvoveque	Adequado
Opções de tratamento	'Cuidado padrão no SUS'	Adequado
Horizonte temporal	5 anos	Adequado
Taxa de desconto	Não se aplica	Adequado
Estimativa de custos	Custos diretos médicos de aquisição, monitoramento e acompanhamento da doença	Adequado
Moeda	Real (R\$)	Adequado
Tipo de modelo	Dinâmico (considera entrada de pacientes ajustada pela mortalidade e perda de deambulação e custos da doença conforme ACE)	Adequado
Análise de sensibilidade	Análise de cenários Análise determinística	Adequado

Fontes: Dossiê do demandante e elaboração própria

7.2.1 População alvo (população elegível)

Para obter o número de pacientes elegíveis ao tratamento a cada ano, o demandante considerou dados de prevalência e incidência. A determinação da elegibilidade ao tratamento considerou a população alvo da tecnologia demandada: pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos (≥ 4 e < 8 anos), diagnosticados com DMD com variante confirmada no gene *DMD*, que não apresentam deleção que incluía os éxons 8 e/ou 9 e que possuam título de anticorpos de ligação à IgG total anti-AAVrh74 inferior a 1:400.

Para o cálculo de pacientes prevalentes, o demandante considerou a população masculina brasileira projetada para 2025 segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁶⁷ e a prevalência de 7,1 casos de DMD a cada 100.000 homens, segundo Crisafulli e colaboradores, 2020⁸. Destes, assumiu-se que 93% não possuiriam deleções que incluem os éxons 8 e/ou 9⁶⁸ e que destes 86,1% não possuiriam títulos elevado de anticorpo anti-AAVrh74⁴⁶.

Para determinar quantos pacientes desta população teriam de quatro a sete anos, um estudo retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que avaliou 27 pacientes com DMD foi utilizado como base¹⁰. 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, dossiê demandante, página 123 do mesmo). Embora este dado seja referente a um único centro de tratamento, alternativamente, pode-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 ⁶⁷. Por fim, a partir das curvas de Kaplan-Meier de idade perda de deambulação obtidas em Chen e colaboradores (2020)⁶⁹, 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%). Através da extrapolação dos dados de Schneider et al 2023 ¹⁰ foi estimada a prevalência por idade (quadro 16). Por fim, a cada ano subsequente após 2025 (de 2026 a 2029), fez-se 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.

Em relação à incidência (casos novos), 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, 2020⁸. Considerou-se ainda a população de nascidos vivos do sexo masculino no Brasil nos últimos seis anos (2018 a 2023) pelo DATASUS⁷⁰. 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. De forma similar aos casos prevalentes assumiu-se que 93% não possuiriam deleções que incluem os éxons 8 e/ou 9 ⁶⁸ e que destes 86,1% não possuiriam títulos elevado de anticorpo anti-AAVrh74⁴⁶. Por fim foram considerados os casos que nasceram antes dos anos de interesse, mas que dentro destes (2025 a 2029), no dossiê do demandante, assim como que nasceu dentro do período de 2025 a 2029.

Quadro 16. Prevalência por idade da DMD

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: Dossiê do demandante

O quadro 17, a seguir, apresenta por ano, a população total, considerada elegível para a TG e utilizada para o cálculo de AIO.

Quadro 17. Estimativas da população-alvo aplicadas ao cálculo de AIO

	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: Dossiê do demandante

7.2.2 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS.

7.2.3 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada foi o uso do Delandistrogeno moxeparvoveque. O comparador foi o ‘tratamento padrão’ disponível no SUS, que engloba uso de corticosteróide e terapias de apoio multidisciplinares, como por exemplo fisioterapia e tratamentos ortopédicos.

7.2.4 Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de 5 anos.

7.2.5 Custos

Foram considerados os mesmos custos presentes no modelo de custo-utilidade, em termos de tratamento e acompanhamento peri-infusional. (incluindo custos dos medicamentos e demais custos relacionados aos estados de saúde). Segundo o dossiê “os custos referentes à confirmação genética e de quantificação do título rAAVrh74 não foram considerados no modelo, uma vez que ambos os testes estão disponíveis no Brasil sem custo ao SUS”. O custo da utilização da tecnologia no período de um mês e um ano se encontram no Quadro 18, a seguir.

Quadro 18. Custo da utilização da tecnologia demandada por paciente

Medicamento	Preço proposto pelo demandante ¹	Preço mensal ¹	Preço anual ¹
1,3 X 10E13 GV/ML SOL INFUS CT 10 A 70 FR PLAS TRANS X 10 ML	R\$ 11.737.756,36	R\$ 11.737.756,36	R\$ 11.737.756,36

¹Os custos unitário, mensal e anual do medicamento são iguais, pois trata-se de tratamento de uso único.

7.2.6 Análise de Sensibilidade

Foi realizada apenas 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.

7.2.7 Cenários adotados e Resultados

O demandante construiu apenas 2 cenários: um correspondente à situação atual (0% de uso da tecnologia demandada) e outro no qual o acesso ao tratamento se iniciaria em 25% da população alvo, aumentando progressivamente (tabela 1).

Tabela 1. Cenários propostos na AIO com os respectivos market-share anual propostos pelo demandante para o delandistrogênio moxeparvoveque.

Cenário	Market share/Ano 1	Market share/Ano 2	Market share/Ano 3	Market share/Ano 4	Market share/Ano 5
Atual	0%	0%	0%	0%	0%
Alternativo	25%	40%	50%	60%	70%

Os valores encontrados se encontram a seguir no quadro 19, a seguir.

Quadro 19. Resultados da AIO realizada pelo demandante

	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
Delandistrogênio 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
Delandistrogênio 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: Dossiê do demandante

De acordo com os cálculos realizados no 1º ano de tratamento o impacto orçamentário ficaria em cerca de 1,4 bilhões, ao longo de 5 anos o impacto orçamentário estaria em cerca de 9,3 bilhões (para tratar 4.131 pessoas ao longo deste período). Já a média aritmética anual destes 5 anos ficou em torno de 1,8 bilhões de reais.

A análise de sensibilidade univariada realizada, indicou 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. As análises de sensibilidade que demonstraram que o impacto orçamentário acumulado em cinco anos da incorporação de delandistrogeno moxeparvoveque apresentaram uma variação entre R\$ 7.442.040.21,000 e R\$ 11.051.394.054,00.

O NATS refez os cálculos do AIO utilizando as mesmas bases metodológicas e definições utilizadas pelo demandante, tendo encontrado valores semelhantes no período apresentado de 2025 a 2029. Porém de acordo com as diretrizes específicas o período temporal da AIO deveria ser de 2026 a 2030, assim análises feitas pelo NATS considerando este período, o valor obtido em 5 anos seria de cerca de R\$ 11 bilhões.

7.3 Análise crítica do impacto orçamentário

A AIO realizada pelo demandante seguiu os princípios preconizados na diretriz específica do MS. Tendo sido considerada, a partir de uma abordagem crítica, sem inconsistências, problemas ou uso de ilações. O valor do tratamento com a tecnologia demandada, por paciente seria R\$ 11.737.756,36, pois se trata de um tratamento de dose única (quadro 16).

Nos custos referentes à confirmação genética e de quantificação do título rAAVrh74, o demandante afirmou no seu dossiê não foram considerados no modelo, “uma vez que ambos os testes estão disponíveis no Brasil sem custo ao SUS”. Esta afirmação isso não corresponde à realidade. Em relação ao teste de quantificação do título rAAVrh74, o demandante informou que estes serão feitos/custeados por ele, até porque, como já foi mencionado anteriormente no item 4.4 (TG) este exame não é usual e nem está disponível para uso disseminado em laboratórios, seu uso atual se restringe à situação de uso da terapia demandada ou em ambiente de pesquisa.

Um aspecto que merece ser mencionado é que o AIO realizado incluiu o ano de 2025, quando o recomendado é que o ano inicial deste cálculo seja o posterior àquele no qual a submissão da demanda de incorporação se dá.

Por fim, o demandante apresentou apenas uma simulação de cenário alternativo (além da ‘atual’, na qual a tecnologia não está incorporada ao SUS), quando o recomendado na diretriz específica é a apresentação de no mínimo dois cenários de uma eventual incorporação da tecnologia.

Não há outros aspectos relevantes que possam ser mencionados em relação à construção e realização do AIO.

8 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne. A busca foi realizada em setembro de 2024 e atualizada em maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies / Interventional Studies / Duchenne Muscular Dystrophy / Phase 2, 3, 4 ⁷¹
- (2) Cortellis: Current Development Status (Indication (Duchenne dystrophy) Status (Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered or Launched or Phase 2 Clinical) ⁷²

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a referida patologia. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias⁷³⁻⁷⁵. Foram pesquisadas recomendações das tecnologias nas agências de avaliação de tecnologia em saúde internacionais, como NICE e CDA-AMC^{76,77}.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se 16 tecnologias para compor o esquema terapêutico da Distrofia Muscular de *Duchenne* (Quadro 20).

Quadro 20. Medicamentos potenciais para o tratamento Distrofia Muscular de Duchenne

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Recomendações em Agências de ATS
givinostat	indutor de apoptose que inibe a histona desacetilase (HDAC)	Via oral	Fase 4	Anvisa e EMA: Sem registro FDA: Registrado (2024)	NICE: em avaliação (previsão de publicação em setembro/2025)
vamorolone	análogo do glicocorticoide delta-9,11	Via oral	Fase 4	Anvisa: Sem registro EMA e FDA: Registrado (2023)	NICE: recomendação favorável
casimersen	terapia de RNA antisense	Via intravenosa	Fase 4	Anvisa e EMA: Sem registro FDA: Registrado (2021)	-
viltolarsen	oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato	Via intravenosa	Fase 4	Anvisa e EMA: Sem registro FDA: Registrado (2020)	-

	morfolino oligômero (PMO)				
golodirsén	oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO)	Via intravenosa	Fase 4	Anvisa e EMA: Sem registro FDA: Registrado (2019)	-
sevasemten	inibidor de miosina II do músculo esquelético	Via oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
GNT-004	terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8	Via intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
deramiocecel	células tronco alogênicas	Via intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
pizuglanstat	inibidor seletivo da prostaglandina D2 sintase	Via oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
ATL-1102	nucleotídeo antisense de segunda geração que inibe o RNA mensageiro CD49d	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
brogidirsén	oligonucleotídeo antisense ligado ao exon 44	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
delpacibart zotadirsén	anticorpo monoclonal ligado ao receptor antitransferrina	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
DYNE-251	oligonucleotídeo antisense ligado ao receptor TFR-1	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
PGN-EDO51	terapia peptídica conjugada a fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO)	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
RGX-202	terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
satralizumabe	antagonista do receptor de IL-6	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration

O givinostat é um derivado do ácido hidroxâmico, indutor de apoptose que inibe a histona desacetilase (HDAC) de classe I e II que modula a atividade descontrolada da HDAC em músculos distróficos, reduzindo os danos às fibras musculares, a inflamação muscular crônica, a fibrose e a deposição de gordura, ao mesmo tempo que promove a produção de novas mitocôndrias e a sua forma de administração será por via oral. O produto possui registro no FDA (2024) para tratamento de distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes com seis anos ou mais. Em setembro de 2023, a EMA aceitou e validou o Pedido de Autorização de Comercialização do givinostat como um possível tratamento para

DMD com base em dados de segurança e eficácia do estudo de fase III EPIDYS e iniciou seu processo de revisão regulatória. Em abril de 2025, O Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA adotou um parecer positivo recomendando a concessão de uma autorização de comercialização condicional para o givinostat para tratamento de pacientes com DMD com 6 anos ou mais que são capazes de andar quando associados aos corticóides. Porém, a autorização de comercialização está prevista para ser concedida em julho de 2025 pela Comissão Europeia. O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) está avaliando a tecnologia com previsão de apresentar a recomendação em setembro deste ano.

O vamorolone é um análogo de glicocorticoide delta-9,11, com administração por via oral. Em outubro de 2023, o medicamento foi aprovado pelo FDA dos EUA para indivíduos com dois anos ou mais diagnosticados com DMD, e em março de 2024 o medicamento foi lançado nos EUA. Em dezembro de 2023 o medicamento foi aprovado pela EMA na UE para o tratamento de DMD. Em janeiro de 2024, o medicamento foi aprovado pela MHRA no Reino Unido para o tratamento de DMD em pacientes com 4 anos ou mais. O NICE recomenda a tecnologia em indivíduos com 4 anos ou mais, mediante o acordo comercial realizado com a empresa.

O casimersen é um oligonucleotídeo antisense da subclasse de oligômero de morfolino fosforodiamidato (PMO), desenvolvido para tratar pacientes com variantes de DMD passíveis de salto do éxon 45. O produto está registrado nos EUA para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes que têm uma mutação confirmada do gene DMD que é passível de skipping do exon 45. Em fevereiro de 2021, a FDA concedeu aprovação acelerada para o casimersen para o tratamento de DMD em pacientes com uma mutação confirmada passível de salto do éxon 45, com base em dados do ensaio de fase III ESSENCE.

O viltolarsen é um oligonucleotídeo antisense baseado em morfolino desenvolvido para tratar pacientes com variantes de DMD passíveis de salto do éxon 53. Em agosto de 2020, o viltolarsen foi lançado nos EUA para o tratamento de DMD em pacientes que têm uma mutação confirmada do gene DMD passível de salto do exon 53, após aprovação acelerada. Em junho de 2020, a Comissão Europeia concedeu a designação como medicamento órgão para a tecnologia.

O golodirsen é mais um oligonucleotídeo antisense da subclasse de oligômero de morfolino fosforodiamidato direcionado ao gene da distrofina no exon 53. Em dezembro de 2019, imediatamente após a aprovação acelerada, o produto foi lançado nos EUA para o tratamento de DMD em pacientes com mutação confirmada passível de salto do exon 53.

Todas as potenciais tecnologias descritas acima estão em fase 4 de ensaios clínicos e possuem registro em agências internacionais. Dentre as tecnologias de fase 3 estão a sevasemten que já possui a concessão de Fast Track pelo FDA; o GNT-004, uma terapia gênica; o deramiocel, uma terapia de células tronco alogênicas que já enviou o pedido de licença de produtos biológicos para o FDA; e o pizuglanstat, um inibidor seletivo da prostaglandina D2 sintase, que desde 2021 está em fase 3 de ensaios clínicos, de acordo com o pipeline da empresa.

Por fim, as tecnologias ATL-1102, brogirdirsen, delpacibart zotadirsen, DYNE-251, PGN-EDO51, RGX-202 e satralizumabe estão em fase 2 de pesquisa clínica.

É importante destacar que este documento foi atualizado em maio de 2025, referente ao registro em agências sanitárias e às recomendações nas agências de avaliação de tecnologias em saúde.

9 RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “delandistrogene moxeparvovec”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

O demandante informou que, até o momento da escrita do dossiê, não havia avaliação do delandistrogene moxeparvovec pelas agências de avaliação de tecnologia em saúde. O grupo elaborador refez nova busca nas agências e obteve retorno em duas agências: NICE e *Federal Joint Committee (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA)*.

Nas agências Federal Joint Committee (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA), da Alemanha e National Institute for Health and Care Excellence (NICE) a tecnologia encontra-se em avaliação. Não foram encontradas recomendações específicas na Swedish Council on Health Technology Assessment, da Suécia; Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia; na Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS), da Austrália, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), do Japão; Canada's Drug Agency (CDA), do Canadá; Haute Autorité de Santé (HAS), da França; e Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), da Alemanha, sobre delandistrogene moxeparvovec.

É relevante mencionar que em termos de registro o medicamento em questão é registrado (até a data de 10 março de 2025) nos seguintes países: Estados Unidos da América, Catar, Kuwait, Emirados Árabes Unidos, Omã, Barein e Brasil. O registro inicial na *Food and Drug Administration (FDA)* ocorreu em junho de 2023, através do chamado processo de ‘aprovação acelerada’ para indivíduos ambulatoriais de 4 a 5 anos de idade com DMD com uma variante confirmada no gene *DMD*. E em julho de 2024 a agência estendeu a aprovação deste tratamento para indivíduos ambulatoriais e não ambulatoriais com 4 anos ou mais de idade com DMD com variante confirmada no gene *DMD*.

No Brasil, o registro foi concedido em dezembro de 2024, 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, nos termos já mencionados na seção 5 deste relatório. A Roche iniciou em 2024 a submissão do produto à *European Medicines Agency (EMA)*, não tendo sido definido o resultado desta até a presente data (março de 2025).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do delandistrogênio moxeparvovec para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre quatro e sete anos, com diagnóstico de DMD e variante patogênica 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, em pacientes pediátricos entre 4 e 8 anos (>4 e <8 anos), realizada pelo demandante, obedeceu de forma geral ao que se recomenda.

Entre os testes funcionais avaliados, o TTR foi o único que apresentou melhora estatisticamente significativa, com redução média de 0,64 segundos (IC 95%: -0,99 a -0,30) e moderada certeza no corpo de evidências. No entanto, essa melhora, embora estatisticamente significativa, é de pequena magnitude, especialmente quando comparada à corticoterapia isolada. Em relação à segurança, a tecnologia demonstrou certeza moderada para um risco aumentado de eventos adversos graves.

É possível concluir que a ausência de um impacto funcional clinicamente relevante, somada à incerteza sobre a correlação entre a expressão de microdistrofina e benefícios clínicos, além do risco aumentado de eventos adversos graves – especialmente em pacientes com variantes no gene *DMD* entre os éxons 1 e 17, que podem estar mais suscetíveis à miosite imunomediada grave – compromete a relação benefício-risco da tecnologia avaliada. No estudo ENDEAVOR, um paciente da Coorte 2, um menino de 9 anos com deleção dos éxons 3–43 do gene *DMD*, desenvolveu miosite imunomediada, quatro a cinco semanas após a infusão do delandistrogênio moxeparvovec. Embora este evento tenha sido observado em um único paciente, ele corrobora a hipótese de que indivíduos com deleções que envolvem ou se aproximam dos éxons 8 e 9 podem apresentar um risco aumentado de eventos adversos imunomediados graves – o que também é alertado em bula. O tratamento incluiu corticoterapia, seis sessões de plasmaférese e o uso de tacrolimus, iniciado após a biópsia muscular confirmar inflamação com infiltração de células T CD8+/CD4+ e macrófagos. O paciente apresentou melhora progressiva, recebendo alta no dia 55 sem necessidade de suporte respiratório e recuperando a capacidade de caminhar com leve assistência no dia 64. Todos os eventos adversos, exceto lesão hepática e miosite imunomediada, são atribuídos à resposta imune inata ao capsídeo viral. Acredita-se que a lesão hepática ocorra por resposta de linfócitos T ao capsídeo, enquanto a miosite seja causada por resposta de linfócitos T devido à ausência de tolerância imunológica a regiões específicas codificadas pelo transgene⁷⁸.

Recentemente, a detentora do registro do delandistrogênio moxeparvovec divulgou uma atualização de segurança referente ao medicamento, destacando o primeiro caso registrado de óbito de um paciente com DMD após o tratamento com a TG. O evento foi associado a falência hepática aguda, um efeito adverso já conhecido de terapias mediadas por vetores AAV. Adicionalmente, foi informado que o paciente possuía uma infecção recente por citomegalovírus, condição que pode causar hepatite e, potencialmente, ter contribuído para o desfecho. Essa atualização deve ser considerada na análise do perfil de segurança da terapia⁷⁹.

Além disso, a avaliação permanece limitada pela ausência de desfechos que demonstrem impacto na sobrevida e pela escassez de dados sobre qualidade de vida. O único estudo que a qualidade de vida não identificou diferenças clinicamente relevantes entre os pacientes tratados com delandistrogene moxeparvovec e aqueles do grupo placebo após 52 semanas de acompanhamento.

Por fim, cabe destacar que dados de longo prazo (5 anos) ainda são muito limitados, incluindo resultados de apenas 4 pacientes. Neste cenário, a avaliação de um medicamento para uma doença progressiva, baseada em resultados de 52 semanas, apresenta limitações significativas na análise de sua efetividade e impacto clínico. Para doenças como a DMD, que evoluem ao longo de anos, um seguimento de apenas um ano não permite concluir se a intervenção altera de forma sustentada a progressão da doença e sobrevida dos pacientes.

A avaliação econômica apresentada pelo demandante foi uma análise de custo-utilidade, na forma de um modelo de Markov com 9 estados diferentes possíveis e ciclos mensais. Os custos utilizados pelo demandante foram predominantemente aferidos através de microcusteio. Foram feitas comparações com o uso de TG e o tratamento “padrão disponível no SUS” (corticosteroides, suporte multidisciplinar). O desfecho de interesse central foram sobrevida geral, AVAQs, tendo sido adotado um horizonte temporal de 70 anos (com censura aos 76).

Os resultados obtidos pelo demandante em seu modelo de análise econômica foram: sobrevida total com o uso de delandistrogene moxeparvovec 62,78 anos comparada com ‘cuidados padrão’ de 29,71 anos; os AVAQs foram, segundo o modelo adotado pelo demandante, de 37,50 para delandistrogene moxeparvovec e 8,67 para “cuidados padrão”. Por fim, os custos encontrados, aplicando-se uma taxa de desconto anual de 5% foram: R\$ 11.772.007,00 com delandistrogene moxeparvovec e R\$ 186.936,00 com “cuidados padrão”. A RCU foi de R\$ 1.625.168/AVAQ.

O modelo econômico empregado, ainda que do ponto de vista metodológico obedecesse a aspectos recomendados em diretrizes nacionais e internacionais, apresentou alguns aspectos dignos de nota. Um horizonte temporal de 70 anos, escolhido com base na expectativa de vida da população masculina brasileira, sendo que o tempo médio máximo de acompanhamento de pacientes submetidos ao tratamento é de apenas 5 anos; o uso de apenas um dado direto dos estudos incluídos na fase de revisão (TTR) e do emprego de diferentes extrapolações para povoar o modelo construído. A conclusão sobre ele é: ainda que o modelo apresentado tenha sido construído obedecendo a aspectos metodologicamente adequados, sua grande fragilidade vem dos pressupostos que o regem, que criaram o nível de incerteza de nota sobre os resultados apresentados.

Já o AIO desenhado pelo demandante (que iniciou com 25% da nova terapia no 1º ano, com acréscimo de 15% no 2º ano e posteriormente aumentos anuais de 10%, chegando a 70% da população alvo no 5º ano), encontrou em 5 anos um valor de cerca de 9,3 bilhões advindo do uso da TG, sendo esse o custo para tratar cerca de 4,1 mil pessoas dentro do período mencionado.

De uma forma geral, a AIO realizada pelo demandante seguiu os princípios preconizados na diretriz específica do MS. Tendo sido considerada, a partir de uma abordagem crítica, sem inconsistências ou problemas relevantes. Falhas,

como a inclusão do ano de 2025 na AIO ou a apresentação de apenas um cenário alternativo, não chegaram a comprometer a correção metodológica da AIO executada.

Analisando criticamente aquilo que foi enviado pelo demandante, a conclusão geral é que houve limitações relevantes na avaliação econômica, ainda que do ponto de vista formal, em termos de adoção de metodologia se tenha seguido preceitos recomendados, houve falhas importantes. Estes aspectos comprometem de maneira relevante os achados associados.

E ainda há muito o que se analisar e aprender em relação às terapias avançadas que têm surgido. Se por um lado as perspectivas e potencialidades dessas terapias são gigantescas, boa parte dos estudos ainda carece de dados clínicos. Para quase a totalidade destas terapias pouco ou nada se sabe sobre os resultados a médio ou longo prazo. E deixa-se de discutir aspectos essenciais, a demanda analisada contém um bom exemplo: considerações sobre a possibilidade do gene inserido pela TG não manter sua expressão ao longo do tempo da vida daqueles tratados, que não existiram apenas no modelo de avaliação econômica, mas ao longo de todo o dossiê apresentado. A ATS deve ser uma ferramenta que permita discussões e análises aprofundadas sobre temas tão importantes quanto o trazido na demanda aqui analisada.

11 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 16/2025 esteve aberta durante o período de 10/03/2025 a 19/03/2025 e recebeu quatro inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O representante contou que seu filho foi o primeiro brasileiro a receber o delandistrogeno moxeparvoveque custeado pelo Estado, após processo jurídico. A infusão foi feita no dia 30 de agosto de 2024.

Com relação ao processo para confirmação do diagnóstico de DMD, seu filho começou a ter dificuldade para caminhar, quando tinha um ano de idade. Após a realização de fisioterapias, conseguiu desenvolver a habilidade de andar. Contudo, quando ele estava com três anos e cinco meses, houve suspeita de nova dificuldade motora e após a realização do exame de creatina quinase (CK), foi confirmada a condição de saúde. Se posicionou discordante do que foi apresentado com relação à média de idade para o diagnóstico, apontando que ela é mais tardia, com cinco e seis anos, ao invés de três e quatro anos, devido ao desconhecimento da condição de saúde pela sociedade e pelos profissionais de saúde. Indicou que o diagnóstico poderia ser mais precoce se o teste do pezinho incluísse o exame de CK.

A partir da confirmação do diagnóstico de DMD, quando seu filho estava com três anos e meio de idade, foi iniciado o tratamento com o corticoide deflazacorte. Começou com uma dose de 15 mg, mesma dosagem que se mantém até hoje, pois há uma tentativa de controle do peso dele para não ser necessário aumentar a dose do corticoide. Percebe que o uso desse medicamento prejudica o crescimento de seu filho.

Quando a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o delandistrogeno moxeparvoveque, a família iniciou o processo para acesso ao medicamento, por entender que poderia significar uma grande melhora para seu filho. Em junho de 2024, foram realizados testes para conhecer a presença de vírus que poderiam impedir a infusão, que deram negativo e seu filho já ficou internado para receber o medicamento assim que ele chegasse ao Brasil.

O participante contou que seu filho realizou a infusão com cinco anos e oito meses de idade e que não apresentou nenhum evento adverso após a infusão do medicamento, sua função hepática foi mantida e houve significativa melhora em seus exames. Antes da infusão, os níveis de CK chegavam a 28.000 UI/L. Atualmente, mesmo com o uso dos 15 mg do corticoide, os níveis de CK variam de 2.000 a 5.000 UI/L. Seu filho levava 3,6 segundos para se levantar do chão antes da infusão. Hoje consegue levantar-se em dois segundos. O movimento da corrida também foi conquistado, ação que não era possível anteriormente. Seu cansaço também melhorou e, atualmente, passa mais tempo pulando no sofá do que deitado. Sua escoliose também teve melhora, condição que já apresentava um grau bem acentuado, hoje praticamente não existe. A panturrilha apresentou diferença também e hoje está muito menos rígida. O representante informou que além da questão clínica, seu filho também apresentou melhora na questão psicológica, pois quanto mais ele percebe que consegue fazer os movimentos, mas ele quer fazer.

Entende que esse medicamento tem sido muito bom, assim como vem sendo para os outros meninos de que tem conhecimento que já fizeram uso. Alguns relataram enjoos no momento da infusão, mas esse sintoma não foi persistente. Todos relataram melhora significativa nos movimentos de força. Um dos pais dos quais entrou em contato contou que seu filho estava com quase sete anos e levantava do chão em mais de seis segundos e após fazer uso do delandistrogeno moxeparvoveque passou a levantar do chão em três segundos. O participante comentou que tem conhecimento sobre o menino que fez uso com 16 anos e faleceu, mas apontou que essa idade está fora do recomendado em bula do medicamento.

Sobre a inclusão do delandistrogeno moxeparvoveque no SUS, entende que é necessária devido à falta de tratamento disponível atualmente, sendo apenas ofertado o corticoide prednisolona, que é o que mais apresenta eventos adversos. Além disso, apontou que além do tratamento medicamentoso, é necessário ter profissionais que conheçam a condição de saúde, pois acaba tendo de pagar consultas particulares de alto valor com profissionais que sejam especialistas que entendem a realidade da DMD. Entende que o medicamento é de extrema importância para as famílias, pois além de significar qualidade de vida, também possibilita uma maior expectativa de vida enquanto aguardam o desenvolvimento da cura da DMD.

Ao ser questionado sobre as idades de início dos sintomas, confirmação do diagnóstico e infusão do delandistrogeno moxeparvoveque, informou que o período de nascimento de seu filho convergiu com o momento de pandemia da Covid-19 e, quando com um ano ele não tinha começado a andar, atribuiu-se a dificuldade por ficar muito tempo dentro de casa. De toda forma, começaram tratamento com fisioterapeuta e com um ano de meio, seu filho começou a andar. Contudo, quando seu filho tinha três anos e quatro meses, consultaram novamente a fisioterapeuta, pois ele apresentava roxos na cabeça com muita frequência, já que sempre caía. Assim que a fisioterapeuta examinou a

panturrilha de seu filho, já houve a suspeita de DMD e após a realização do exame de CK foi confirmada a condição de saúde, com três anos e cinco meses e a infusão do medicamento foi realizada quando seu filho tinha cinco anos e oito meses de idade. Nesse período entre o diagnóstico até a infusão do medicamento, fizeram tratamento com fisioterapia, hidroterapia, equinoterapia e com o corticoide, sendo que o movimento de corrida e a velocidade ao levantar-se do chão não apresentavam melhora.

Atualmente, continua com os tratamentos não medicamentosos e com o uso do corticoide deflazacorte. Somente durante o período de infusão do delandistrogeno moxeparvoveque que passou a fazer uso de 9,35 ml do corticoide prednisolona, mas depois voltou a usar o deflazacorte.

Sobre o impacto do tratamento no orçamento familiar, o representante indicou que ao menos 30% de seu orçamento está voltado para o tratamento de seu filho, que inclui deslocamento para tratamento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, sessões com fisioterapeutas capacitados e colégio com acessibilidade, para ele se cansar brincando e não subindo escadas. O participante adicionou em seu relato o caso de uma família com renda mais limitada, a qual depende totalmente do que é ofertado pelo SUS, cuja mãe não tem esperança alguma que seu filho chegue aos 20 anos de idade.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária pode ser acessado aqui.

12 DISCUSSÃO DA CONITEC NA APRECIÇÃO INICIAL

Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, a discussão sobre a incorporação do delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de DMD no SUS revelou um cenário complexo, em que a busca por tratamentos inovadores se confronta com as limitadas evidências de eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica potenciais eventos adversos graves, com frequência não desprezível.

Foram abordados os impactos significativos dos recursos financeiros sobre o acesso aos cuidados e ao suporte necessários para pacientes e familiares. A análise se concentrou nos dados disponíveis sobre os efeitos da nova tecnologia, com especial atenção ao tempo necessário para que os pacientes consigam se levantar do chão — um dos desfechos clínicos utilizados para avaliar a eficácia da intervenção.

A Comissão destacou a limitação dos resultados para desfechos clínicos que evidenciem impacto funcional claros e relevantes aos pacientes, bem como a falta de clareza quanto à correlação entre a expressão de microdistrofina (desfecho substituto) e benefícios clínicos para pacientes com DMD. Foram sinalizados riscos aumentados de eventos adversos graves, notadamente miosite imunomediada em subgrupos genotípicos específicos e lesão hepática, o que agrava o balanço benefício-risco da intervenção. Cabe ainda ressaltar que comparações entre os resultados obtidos com o uso de corticosteroides e os da terapia gênica mostraram ganhos clínicos mais expressivos com o tratamento convencional.

Também foi mencionada a ausência de um protocolo terapêutico específico para a condição, ressaltando a importância do diagnóstico e da intervenção precoces, bem como a integração de outras abordagens terapêuticas, como a fisioterapia. Foram discutidas as limitações metodológicas dos estudos disponíveis, a baixa maturidade das evidências científicas e os riscos de extrapolação inadequada dos dados em demandas judiciais. Além disso, chamou-se atenção para a necessidade de correlacionar os desfechos clínicos objetivos com indicadores de qualidade de vida, especialmente em populações pediátricas. Alertou-se para o desafio de interpretar diferenças estatísticas em termos de benefício clínico real, apontando que os dados apresentados até o momento não demonstram superioridade clara da terapia gênica em relação ao tratamento padrão já disponibilizado pelo SUS. Foi mencionada a ausência de comprovação de que a tecnologia possa interromper a progressão da doença, sendo observadas apenas melhoras discretas e efeitos incertos a longo prazo.

Outro ponto relevante foi o debate sobre os altos custos associados à nova tecnologia e suas implicações para a sustentabilidade dos sistemas público e suplementar de saúde. Mencionou-se que, embora a terapia tenha sido aprovada pelo FDA, seus dados clínicos permanecem limitados, com relatos de eventos adversos graves, como hepatite e miosite. Destacou-se que a judicialização, embora represente um direito constitucional à saúde, não deve substituir os critérios técnicos necessários à incorporação de tecnologias no SUS.

Diante da ausência de evidências clínicas robustas e da necessidade de mais dados sobre segurança e eficácia da intervenção, os membros do Comitê indicaram consenso preliminar desfavorável à recomendação de incorporação da terapia gênica para DMD neste momento. Enfatizou-se a importância de avançar na coleta e no monitoramento sistemático de dados clínicos no Brasil, com responsabilidade compartilhada entre os diversos atores envolvidos, incluindo o setor regulador, os fabricantes e os profissionais de saúde. Os pacientes com DMD, no Brasil, seriam beneficiados pelo desenvolvimento de uma linha de cuidado específica, de formar a aumentar o acesso ao seu diagnóstico (e a diminuir a chamada odisseia diagnóstica) e ao tratamento com corticoterapia e terapias de suporte e reabilitação.

13 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, os membros do Comitê de Medicamentos da CONITEC, na 139ª Reunião Ordinária da CONITEC, realizada em 03 de abril de 2025, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada para consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do medicamento Delandistrogeno moxeparvoveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de DMD. O Comitê considerou que há incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática, e um custo elevado. Observou-se que os ganhos clínicos não superam os do tratamento convencional com corticosteroides e que faltam dados robustos que justifiquem a adoção da nova tecnologia.

14 REFERÊNCIAS

1. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 18;7(1):13.
2. Limback KA, Jacobus WD, Wiggins-McDaniel A, Newman R, White RA. A Comprehensive Review of Duchenne Muscular Dystrophy: Genetics, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Biotechnology Journal International*. 2022 Dec 29;1–31.
3. Petrof BJ. The molecular basis of activity-induced muscle injury in Duchenne muscular dystrophy. *Mol Cell Biochem*. 1998;179(1/2):111–24.
4. Darras BT, GUD, & DPS. GeneReviews® [Internet]. Seattle: University of Washington; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>
5. Fonseca JG da FMM de MCFS. Distrofia muscular de Duchenne: complicações respiratórias e seu tratamento. *Rev Ciências Médicas*. 2007;16(2).
6. Theadom A, Rodrigues M, Roxburgh R, Balalla S, Higgins C, Bhattacharjee R, et al. Prevalence of Muscular Dystrophies: A Systematic Literature Review. *Neuroepidemiology*. 2014;43(3–4):259–68.
7. Salari N, Fatahi B, Valipour E, Kazeminia M, Fatahian R, Kiaei A, et al. Global prevalence of Duchenne and Becker muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022 Feb 15;17(1):96.
8. 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*. 2020 Dec 5;15(1):141.
9. Viggiano E, Ergoli M, Picillo E, Politano L. Determining the role of skewed X-chromosome inactivation in developing muscle symptoms in carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Hum Genet*. 2016 Jul 21;135(7):685–98.
10. 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*. 2023 Jun 22;18(1):159.
11. de Oliveira BM, Bernardi FA, Baiocchi JF, Neiva MB, Artifon M, Vergara AA, et al. Epidemiological characterization of rare diseases in Brazil: A retrospective study of the Brazilian Rare Diseases Network. *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Oct 30;19(1):405.
12. 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*. 2015 Apr;36(4):395–402.
13. 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*. 2017 Aug 22;92(2):199–203.
14. 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*. 2023 Oct 28;13(11):1521.
15. 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*. 2020 Jul 9;9(7):1659.
16. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015 Aug 9;51(8):759–64.
17. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loire JD, et al. Characterization of Dystrophin in Muscle-Biopsy Specimens from Patients with Duchenne’s or Becker’s Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 1988 May 26;318(21):1363–8.
18. Pegoraro E, Schimke RN, Garcia C, Stern H, Cadaldini M, Angelini C, et al. Genetic and biochemical normalization in female carriers of Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 1995 Apr;45(4):677–90.
19. 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. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021 Jun 14;13(6):e6769.

20. 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*. 2018 Jul;76(7):481–9.
21. 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 of Systematic Reviews*. 2017 Jan 24;2017(1).
22. 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*. 2023 Jan 14;81(01):081–94.
23. Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F., & Manzur, A. Y. (2016). Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
24. Roche PRF e Q. Bula de Elevidys® (delandistrogeno moxeparvoveque). [Internet]. 2025. Available from: <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazilassets/downloadable-assets/produtos/bulas/elevidys/elevidys-bula-para-profissionais.pdf>
25. Pires VB. Testing Short LNA-Modified Oligonucleotides for Duchenne Muscular Dystrophy Gene Therapy. Universidade de Lisboa.; 2015.
26. Fernandes DR. LAMA2-CMD: establishment of a new gene therapy strategy using an in vitro model. 2023.
27. Vianello S. Use of gene expression modulators, which seek to regulate DMD gene transcription and reduce chronic muscle inflammation. 2018.
28. 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*. 2018 Mar;17(3):251–67.
29. European Medicines Agency (EMA). Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation for Duchenne muscular dystrophy medicine. [Internet]. 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine>
30. 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*. 2017 Aug;75(8):104–13.
31. 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*. 2018 Apr;17(4):347–61.
32. 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*. 2022 Dec 19;10(1):67–79.
33. 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*. 2008 Aug;50(8):638–9.
34. Read J, Kinali M, Muntoni F, Garralda ME. Psychosocial adjustment in siblings of young people with Duchenne muscular dystrophy. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2010 Jul;14(4):340–8.
35. 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*. 2017 Feb 31;35(2):249–58.
36. Doudna JA. The promise and challenge of therapeutic genome editing. *Nature*. 2020 Feb 13;578(7794):229–36.
37. Bateman-House A. Somatic Gene Therapy: Ethics and Access. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2024 Aug 27;25(1):421–38.

38. Maani N, Karolczak S, Dowling JJ. Genetic therapy for congenital myopathies. *Curr Opin Neurol*. 2021 Oct;34(5):727–37.
39. Wei C, Li D, Zhang M, Zhao Y, Liu Y, Fan Y, et al. Prevalence of Adeno-Associated Virus-9-Neutralizing Antibody in Chinese Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Hum Gene Ther*. 2024 Jan 1;35(1–2):26–35.
40. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. *BioDrugs*. 2017 Aug 1;31(4):317–34.
41. Sartorelli J, Ng J, Rahim AA, Waddington SN, Kurian MA. Genetic therapies for movement disorders - current status. *J Neurol*. 2025 Mar 22;272(3):220.
42. Bönemann CG, Belluscio BA, Braun S, Morris C, Singh T, Muntoni F. Dystrophin Immunity after Gene Therapy for Duchenne's Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jun 15;388(24):2294–6.
43. Lek A, Wong B, Keeler A, Blackwood M, Ma K, Huang S, et al. Death after High-Dose rAAV9 Gene Therapy in a Patient with Duchenne's Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2023 Sep 28;389(13):1203–10.
44. Mendell JR, Campbell K, Rodino-Klapac L, Sahenk Z, Shilling C, Lewis S, et al. Dystrophin Immunity in Duchenne's Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 7;363(15):1429–37.
45. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-registro-de-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-distrofia-muscular-de-duchenne-dmd>.
46. Goedeker 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*. 2023 Jan 24;16.
47. <https://noticias-stf-wp-prd.s3.sa-east-1.amazonaws.com/wp-content/uploads/wpallimport/uploads/2024/12/19193902/report-41.pdf>.
48. 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*. 2023 Jul 11;11.
49. 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 <sc>SRP</sc> -9001-103 (<sc>ENDEAVOR</sc>). *Ann Neurol*. 2023 Nov 7;94(5):955–68.
50. 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*. 2020 Sep 1;77(9):1122.
51. 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*. 2025 Jan 9;31(1):332–41.
52. 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*. 2024 Jan 14;69(1):93–8.
53. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)*. 2011 Sep;1(9):1217–35.
54. Proud C, Zaidman C, McDonald C, Day J, Thrasher P, Asher D, et al. 424P Micro-dystrophin expression and safety with delandistrogene moxeparvovec gene therapy for DMD in a broad population: phase 1B trial (ENDEAVOR). *Neuromuscular Disorders*. 2024 Oct;43:104441.295.
55. 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. *Neuromuscular Disorders*. 2024 Oct;43:104441.296.

56. 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. Neuromuscular Disorders. 2024 Oct;43:104441.299.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. 2014. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>.
58. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther M, Godfrey J, Guglieri M, et al. Developing a Natural History Model for Duchenne Muscular Dystrophy. 2023.
59. 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. 2024 Sep 2;22(1):72.
60. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy. Neurology. 2021 Dec 7;97(23).
61. <https://dialogorocher.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/elevidys/elevidys-bula-para-profissionais.pdf>.
62. <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>.
63. 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. The Lancet. 2018 Feb;391(10119):451–61.
64. 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. 2018 Nov 24;58(5):631–8.
65. 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. 2021 Feb 24;89(2):280–92.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>.
67. Projeções da População | IBGE Em <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
68. Commons D. Database Profile: UMD-DMD TREAT-NMD. 2015. Em <https://ngdc.cncb.ac.cn/databasecommons/database/id/5209>. Acessado em 28/03/2022. .
69. 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. 2020 Jul 29;11.
70. Brasil MS. Tabnet - Nascidos vivos. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
71. ClinicalTrials. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2025. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
72. Clarivate Analytics C. Drug Report [Internet]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
73. Anvisa. Página Inicial da Anvisa [Internet]. 2025. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
74. European Medicines Agency. Página Inicial da EMA [Internet]. 2025. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
75. FDA - Approved Drugs. U.S Food and Drug Administration [Internet]. 2025. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>

76. National Institute for Clinical Excellence. Página Inicial do NICE [Internet]. 2025. Available from: <https://www.nice.org.uk/>
77. Canada's Drugs Agency (L'Agence des médicaments du Canada). Página Inicial da CDA-AMC [Internet]. 2025. Available from: <https://www.cda-amc.ca/news/cadth-now-canadas-drug-agency>
78. Potter RA, Moeller IH, Khan S, Haegel H, Hollenstein A, Steiner G, et al. Immunologic investigations into transgene directed immune-mediated myositis following delandistrogene moxeparvovec gene therapy. Sci Rep. 2025 Jan 2;15(1):4.
79. <https://investorrelations.sarepta.com/static-files/0d505d91-6722-4528-aae0-1e99fcbc37e5>.

Relatório preliminar

APÊNDICE

Busca de patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 15 de janeiro de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["Delandistrogene AND moxeparvovec"] or elevidys.
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para o princípio ativo, oriundos da pesquisa citada anteriormente, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas. Assim, nesta análise, não foram identificados documentos patentários.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido torne-se de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

Referências

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 21 de jan. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 21 de jan. de 2025.

3. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 21 de jan. de 2025.
4. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 21 de jan. de 2025.
5. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 21 de jan. de 2025.
6. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 21 de jan. de 2025.
7. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 21 de jan. de 2025.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136