

20
25

Revisão sistemática

DELANDISTROGENE MOXEPARVOVEC (ELEVIDYS®) PARA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Elaboração:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio-Libanês (NATS/NEv - HSL)

Revisão Sistemática

Título: Eficácia e segurança da delandistrogene moxeparvovec para crianças com distrofia muscular de Duchenne.

Local e data: São Paulo, 30 de maio de 2025.

Elaboração: Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde / Núcleo de Evidências - Hospital Sírio Libanês (NATS/NEv -HSL).

Potenciais conflitos de interesse: os autores e colaboradores do NATS/NEv-HSL declaram não possuir qualquer conflito de interesse financeiro ou não-financeiro para a elaboração desta Revisão Sistemática.

CONTEXTO

Revisões sistemáticas (RS) são estudos secundários que mapeiam, avaliam criticamente e sintetizam os resultados de estudos primários disponíveis na literatura que respondem uma mesma pergunta de interesse. Métodos sistematizados, reprodutíveis e transparentes devem ser adotados para garantir a confiabilidade dos resultados obtidos por uma RS.¹

A pergunta de interesse é o ponto de partida de uma RS sobre os efeitos de uma intervenção e pode ser estruturada por meio do acrônimo PICO, que representa os seguintes componentes da pergunta:

P - população ou condição de saúde de interesse - exemplo: fibromialgia

I - intervenção que está sendo avaliada - exemplo: exercícios físicos.

C - comparador (intervenção disponível como opção ou placebo, se for o caso) – exemplo: não fazer exercícios físicos.

O - desfechos de interesse (do inglês, *outcomes*) – exemplo: controle da glicemia, risco cardiovascular, morte, qualidade de vida etc.

S - desenho de estudo primário incluído (do inglês, *study design*) – exemplo: ensaios clínicos randomizados.

Após uma busca ampla e sensível na literatura, os estudos são selecionados por meio de um processo sistematizado, transparente e em duplicata. Os estudos incluídos são avaliados quanto a sua qualidade metodológica e risco de viés. Sínteses quantitativas (meta-análises) ou narrativas são conduzidas, a depender de critérios pré-estabelecidos e da disponibilidade dos dados dos estudos primários para os desfechos de interesse.

Ao final da RS, é avaliada a confiança/certeza no conjunto das evidências identificadas para cada desfecho, considerando cinco critérios: a qualidade metodológica dos estudos incluídos, a variabilidade e a precisão dos resultados, se as evidências identificadas respondem de forma direta ou indireta à pergunta de investigação e se existe risco de viés de publicação.²

A RS é considerada uma ferramenta essencial no processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema ou serviço de saúde. A avaliação de tecnologias consiste em um processo multidisciplinar que utiliza métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes pontos do seu ciclo de vida, considerando a

perspectiva do sistema de saúde e de seus usuários. O propósito é informar a tomada de decisão para promover um sistema de saúde equânime, eficiente e de alta qualidade.³.

A RS apresentada neste documento avalia os efeitos de uma intervenção para uma condição de saúde a fim de informar a tomada de decisão por meio de evidências científicas. Os resultados, em alguns casos, podem indicar que as evidências disponíveis são insuficientes em termos de quantidade ou qualidade, e sugerir que estudos adicionais sejam planejados e desenvolvidos. Esta RS fornece, assim, embasamento técnico para a decisão, que deve também considerar aspectos socioculturais, econômicos, acessibilidade e equidade.

Portanto, as conclusões de uma RS não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos sistemas de saúde e assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição de saúde.

SUMÁRIO

CONTEXTO	3
LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS.....	7
LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS	8
LISTA DE ANEXOS	9
1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL	10
2. RESUMO EXECUTIVO	13
3. OBJETIVO	15
4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde.....	15
4.2 Tratamento atual para a condição de saúde	17
5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	18
5.1 Descrição técnica.....	18
5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar	20
5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).....	21
5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS	21
6. MÉTODOS.....	22
6.1 Pergunta estruturada	22
6.2 Critérios de elegibilidade.....	23
6.3 Desfechos de interesse.....	23
6.4 Busca por estudos.....	24
6.5 Seleção dos estudos	25
6.6 Extração de dados	25
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	26
6.8 Apresentação e interpretação dos resultados	26
6.9 Análises adicionais	26
6.10 Avaliação da certeza da evidência	27
7. RESULTADOS	27
7.1 Resultados da busca.....	27
7.2 Características dos estudos incluídos	29
7.3 Risco de viés dos estudos incluídos	34
7.4 Resultados dos ECR incluídos	34

8. DISCUSSÃO.....	45
9. CONCLUSÕES	46
10. REFERÊNCIAS	46

LISTA DE ABREVIATURAS, ABREVIACÕES, SINÔNIMOS E SIGLAS

9HPT	9 Hole Peg test
AAVr	Vetor de vírus adeno-associados recombinantes
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CaGI-C	Caregiver Global Impression of Change
CaGI-S	Caregiver Global Impression of Severity
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CENTRAL	Cochrane Controlled Register of Trials
DANS	Data Archiving and Networked Services
DM	Diferença de Médias
DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
DMP	Diferença de Médias Padronizada
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
CVF	Capacidade vital forçada
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
IC	Intervalo de Confiança
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
LTDA	Sociedade Empresarial Limitada
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MFm	Medida da Função Motora
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PICOS	Acrônimo para população, intervenção, comparador, outcomes (desfechos), study design (tipo de estudo)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
RR	Risco Relativo

RS	Revisão Sistemática
SUS	Sistema Único de Saúde
TTR	<i>Time To Rise</i>
WHO-ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos	28
Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho.....	34
Figura 3. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: melhora da função motora (escala NSAA).....	35
Figura 4. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: evento adverso grave (frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave).	38
Figura 5. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: função motora (testes funcionais cronometrados), onde (a) tempo para se levantar do chão; (b) tempo para subir quatro degraus; (c) tempo para caminhar ou correr 10 metros; e (d) tempo para caminhar ou correr 100 metros.....	40
Figura 6. Metanálise. Elevidys® versus placebo. Desfecho: expressão da microdistrofina (avaliado pela biópsia muscular). Mendell 2024 apresentou dado igual a zero tanto para a média quanto para o desvio padrão no grupo placebo (n=14) após 12 semanas, portanto, foi utilizado um valor simbólico de 0.0001 no desvio padrão para tornar possível o cálculo da diferença de médias.	43
Figura 7. Metanálise. Elevidys® versus placebo. Desfecho: eventos adversos totais. .	44

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Registro do Elevidys® na ANVISA.	19
Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.	22
Quadro 3. Características dos ECR incluídos e finalizados (n=2).	30
Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfechos primários.	36
Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: função cardíaca.....	38
Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfechos: testes funcionais cronometrados.	40

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: impressão global do cuidador.....	42
Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: expressão da microdistrofina.....	43
Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: eventos adversos totais.	44

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I	54
ANEXO II	58
ANEXO III	64
ANEXO IV	67
ANEXO V	68
ANEXO VI	78

1. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Pergunta de investigação

Quais são os efeitos (coisas boas e ruins) do medicamento delandistrogene moxeparvovec (Elevidys®) para tratar crianças com Distrofia Muscular de Duchenne? Em outras palavras, a pergunta quer saber se o medicamento Elevidys® traz benefícios, como melhora dos movimentos e da capacidade de andar, e se há algum risco ou efeito negativo ao usá-lo.

Mensagens-chave

Os efeitos do Elevidys® sobre os movimentos, a capacidade de executar tarefas motoras, o funcionamento do coração e o risco de efeitos colaterais em meninos com Distrofia Muscular de Duchenne são incertos. Os efeitos colaterais graves podem ser mais frequentes nas crianças que recebem medicação do que nas crianças que não recebem. Os estudos existentes não avaliaram os efeitos do Elevidys® sobre a qualidade de vida, o funcionamento do pulmão e força muscular e nenhum deles incluiu meninas.

O que é Distrofia Muscular de Duchenne?

A Distrofia Muscular de Duchenne é uma doença genética, ligada ao cromossomo X e que ocorre mais em meninos. Ela é caracterizada por perda progressiva da força muscular. Aparece entre os dois a três anos de idade, quando são notados atrasos ou alterações para andar, correr ou se movimentar. Os sintomas da doença pioram ao longo dos anos, e a criança vai perdendo a capacidade de andar e pode precisar usar aparelhos para respirar.

Como a Distrofia Muscular de Duchenne é tratada?

O tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne inclui:

- Uso de medicamentos como os corticoides.
- Reabilitação física com fisioterapia, exercícios físicos para fortalecimento dos músculos e uso de dispositivos de assistência (aparelhos ortopédicos).

É necessário o acompanhamento com médico, fisioterapeuta, nutricionista, terapeuta ocupacional e psicólogo ao longo dos anos para prevenção e cuidado dos sintomas da doença.

Objetivo da revisão sistemática

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar se o Elevidys[®] funciona para o tratamento de crianças com Distrofia Muscular de Duchenne, avaliando se este medicamento:

- pode manter ou melhorar a capacidade de se movimentar e a força dos músculos;
- ajuda no funcionamento do pulmão e do coração;
- tem efeito na qualidade de vida;
- pode ter muitos efeitos colaterais;
- aumenta a quantidade da proteína microdistrofina no músculo (a quantidade desta proteína é pequena em quem tem a Distrofia Muscular de Duchenne).

Além disso, esta revisão sistemática também buscou saber qual a percepção das pessoas que cuidam das crianças que recebem Elevidys[®] sobre os efeitos do medicamento.

O que esta revisão sistemática fez?

Esta revisão sistemática reuniu as melhores informações disponíveis para investigar os efeitos do Elevidys[®], comparado ao placebo ou outro tratamento ativo, em crianças com Distrofia Muscular de Duchenne.

Os pesquisadores analisaram os resultados dos estudos, resumiram as descobertas e avaliaram a qualidade e a confiabilidade desses resultados. Ou seja, eles verificaram se as evidências eram sólidas o suficiente para tirar conclusões sobre os benefícios e riscos do uso do Elevidys[®].

O que foi identificado?

Foram analisados dois estudos, que incluíram 166 meninos com Distrofia Muscular de Duchenne. Estes meninos foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu Elevidys e o outro recebeu placebo. Os resultados destes dois estudos mostraram que:

- os efeitos positivos do Elevidys[®] sobre a capacidade de se movimentar e sobre o funcionamento do coração ainda são incertos.
- os efeitos colaterais graves podem ser mais frequentes em pessoas que receberam o Elevidys[®].
- o Elevidys[®] pode aumentar a quantidade da proteína microdistrofina no músculo.

Os efeitos do Elevidys[®] sobre a qualidade de vida e o funcionamento do pulmão não foram avaliados por estes estudos.

Quais são as limitações?

Os estudos analisados têm algumas falhas que afetam a confiabilidade dos resultados. As principais limitações são:

1. Não incluíram crianças com algumas mutações possíveis da Distrofia Muscular de Duchenne, o que prejudica a aplicação dos resultados encontrados para as crianças que têm estas mutações.
2. Número pequeno de participantes: por ser uma doença rara, poucas crianças foram incluídas nos estudos, o que é um fator que reduz a confiança no conjunto final das informações encontradas.

Essas limitações tornam os resultados muito incertos, ou seja, não é possível ter certeza sobre os benefícios ou riscos Elevidys[®] com base nas evidências atuais.

O quão atualizado está esta evidência?

As evidências estão atualizadas até 10 de fevereiro de 2025.

As conclusões de revisões sistemáticas não representam recomendações práticas diretas sobre o uso ou não de uma tecnologia em saúde. Estas conclusões precisam ser contextualizadas, considerando especificidades da população, dos serviços e dos

sistemas de saúde, para assim compor o conteúdo de protocolos de cuidados para uma condição específica.

2. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: Qual é a eficácia e a segurança da delandistrogene moxeparvovec (Elevidys®) para o tratamento de crianças com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)?

Contextualização sobre a condição: A DMD é uma doença degenerativa neuromuscular genética com início inicial na primeira infância. É uma doença recessiva ligada ao X, caracterizada por mutações (principalmente deleções) no gene da distrofina (DMD; locus Xp21.2). Fraqueza muscular e atrofia muscular progressiva e grave são as principais características desta doença. A prevalência global é estimada em 19,8 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino. Uma abordagem de tratamento multidisciplinar é recomendada para pessoas com DMD, incluindo tratamento farmacológico com uso de corticoides.

Caracterização da tecnologia: Elevidys® é uma terapia gênica, baseada em vetor de vírus adeno-associado recombinante (AAVr), de administração única, que fornece um transgene que codifica a proteína microdistrofina. O objetivo da terapia é impulsionar a expressão da proteína microdistrofina transgênica predominantemente nos músculos esqueléticos. O medicamento possui registro sanitário para comercialização no Brasil desde dezembro de 2024.

Comparadores: os agentes farmacológicos usados são os corticoides. O manejo não farmacológico da DMD engloba reabilitação física, manejo e monitoramento sistêmico. As técnicas de reabilitação incluem o treinamento muscular global e respiratório, com o objetivo de melhorar a força e resistência, potencialmente adiando a necessidade de ventilação mecânica. Outras reabilitações físicas também são preconizadas, como realização regular de alongamentos, exercícios de fortalecimento muscular e uso de órteses.

Avaliações prévias da tecnologia: Elevidys® encontra-se em avaliação pela Conitec para o tratamento de DMD, desde janeiro de 2025.

Processo de busca e análise de evidências científicas: buscas estruturadas foram conduzidas nas bases de dados CENTRAL, Embase, LILACS e MEDLINE. Buscas manuais foram realizadas nas listas de referências de estudos relevantes, na literatura

cinzenta e em bases de registros de protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR). O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado utilizando a ferramenta de risco de viés da Cochrane e a certeza da evidência foi avaliada pela abordagem GRADE.

Estudos incluídos: foram incluídos dois ECR que compararam os efeitos do Elevidys® *versus* placebo em 166 meninos com DMD.

Resultados: Elevidys® pode resultar um aumento na expressão da microdistrofina, porém as evidências são incertas sobre seus efeitos na função motora (avaliada pela escala NSAA, pelos subitens da escala PROMIS, e nos testes funcionais cronometrados) e na função cardíaca. O uso de Elevidys® pode resultar em aumento de eventos adversos graves e um pequeno aumento em eventos adversos totais. Os eventos adversos graves mais relatados foram rabdomiólise e lesão hepática aguda. A qualidade de vida e a função pulmonar não foram avaliadas pelos estudos incluídos.

Conclusão: os resultados desta revisão apontam para incertezas quanto ao efeito do Elevidys® na melhora da função motora e cardíaca em crianças com DMD. Em relação ao perfil de segurança, os participantes tratados com Elevidys® podem ter maior risco de desenvolver eventos adversos graves quando comparado ao placebo. Nesse sentido, ensaios clínicos randomizados futuros podem contribuir para uma compreensão mais aprofundada da eficácia e da segurança do Elevidys® para o cuidado de crianças com DMD.

3. OBJETIVO

Identificar, avaliar e sumarizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança da delandistrogene moxeparvovec (Elevidys®) para o tratamento de crianças com distrofia muscular de duchenne (DMD).

4. DESCRIÇÃO DA CONDIÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição de saúde

4.1.1 Definição

A DMD é uma doença genética, neuromuscular degenerativa, com apresentação inicial na infância. Consiste em uma doença recessiva ligada ao cromossomo X, caracterizada por mutações (principalmente deleções) no gene que codifica a distrofina (DMD; locus Xp21.2), que contém 79 éxons^{4,5} Estas mutações impedem a produção da isoforma muscular da distrofina (Dp427m). As principais mutações no gene da distrofina situam-se entre os éxons 45 e 55 (deleções) e os éxons 2 e 10 (duplicações), mas mutações foram relatadas ao longo de todo o gene.⁶

A distrofina é uma proteína presente nos músculos esqueléticos, no coração e no cérebro. Essa proteína é essencial para o funcionamento do tecido muscular pois possui a função de conectar o interior da célula com a matriz extracelular, agindo como estabilizadora dessa membrana durante a contração muscular esquelética. Quando essa proteína está ausente, as fibras musculares tornam-se mais frágeis, levando a danos na membrana, processos inflamatórios, lesões crônicas e, por fim, à substituição do tecido muscular por tecido fibroso e adiposo.⁶

4.1.2 Aspectos epidemiológicos

A incidência global é estimada em 1 a cada 5.000 meninos nascidos vivos⁹ ou uma prevalência global de 19,8 casos por 100.000 nascidos vivos do sexo masculino.¹⁰ No Brasil a prevalência da doença, específica para o estado do Ceará, foi estimada em 0,44 a cada 100.000 meninos.¹¹ Mulheres geralmente são apenas portadoras da mutação no

cromossomo X, com casos raros de DMD em meninas de, aproximadamente, 1 caso a cada um milhão.⁷

4.1.3 Quadro clínico

Fraqueza e atrofia musculares progressivas e graves são as principais apresentações clínicas da doença. As primeiras manifestações são frequentes entre os dois e três anos de idade, quando a criança pode apresentar atraso na aquisição da deambulação, quedas frequentes, dificuldades para subir escadas, e em outros marcos motores do desenvolvimento infantil.^{7,8}

Outras características clínicas incluem hipertrofia de panturrilhas, sendo também comum algum grau de comprometimento mental.^{12,13}

Existem diferentes classificações da doença e aqui será apresentada a classificação proposta por Bushby et al., 2010⁵, que inclui cinco estágios principais da progressão da DMD:

- Estágio pré-sintomático, com suspeita de atraso do desenvolvimento e diagnóstico com base em histórico familiar e/ou na alteração dos níveis séricos de creatina quinase.
- Estágio ambulatorial inicial, observando sinal de Gowers (fraqueza nos membros inferiores, sendo necessário uma manobra para se levantar do chão com apoio das mãos), andar gingado e caminhada na ponta dos pés, por exemplo.
- Estágio ambulatorial tardio, quando há piora da marcha, perda da capacidade de subir escadas e de se levantar do chão.
- Estágio não ambulatorial inicial, no qual a capacidade de se autopropelir e de manter a postura ainda podem estar preservadas, mas a escoliose já pode ser observada, sendo necessário avaliar a necessidade de intervenção cirúrgica.⁵ Nesse estágio, avaliações pulmonares e cardiovasculares são frequentes, além da avaliação do uso de cadeiras de rodas e assentos adequados, entre outras adaptações.
- Estágio não ambulatorial tardio, com limitação na função dos membros superiores e na manutenção postural, disfagia e comprometimento respiratório, progredindo para o uso da ventilação mecânica (noturna ou contínua).¹³

Estima-se que, em média, os participantes passem 9,5 anos nos estágios ambulatoriais, com uma sobrevida média de 34,8 anos.¹³ O comprometimento cardiorrespiratório é a causa mais frequente de morte.¹²

4.2 Tratamento atual para a condição de saúde

A DMD é uma doença sem cura, que exige cuidado multiprofissional e intervenções farmacológicas e não farmacológicas voltadas para a prevenção e manejo de sinais e sintomas progressivos.

4.2.1 Tratamento farmacológico

Corticoides (deflazacorte, prednisona e prednisolona) são prescritos para todos os participantes, mesmo após a perda da capacidade de deambular e sua descontinuação é recomendada apenas em casos de eventos adversos não manejáveis clinicamente.^{16,17} Betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina podem ser indicados para o quadro cardíaco.¹⁶ Prednisona e prednisolona estão disponíveis para a saúde pública no Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2.2 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico engloba reabilitação física global, com treinamento muscular sistêmico e respiratório, com o objetivo de melhorar a força e resistência muscular, preservar a amplitude dos movimentos e garantir o uso adequado de órteses.¹⁶

Em todos os estágios da DMD, é preconizado o acompanhamento nutricional, atualização vacinal, e monitoramento cardíaco e respiratório. Com a perda da deambulação, a avaliação da capacidade funcional respiratória deve ser mais frequente e, com a progressão da doença, ventilação mecânica pode ser necessária.¹⁶

Suporte emocional com psicoterapia (tanto da criança quanto de familiares e cuidadores), apoio para dificuldades de aprendizagem e manejo de comorbidades cognitivas e comportamentais também são recomendados ao longo da evolução da DMD.¹⁶

5. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

5.1 Descrição técnica

A delandistrogene moxeparvovec (Elevidys[®]) é uma terapia gênica, baseada em vetor de vírus adeno-associados recombinantes (AAVr), de administração única, que fornece um transgene que codifica a microdistrofina. O objetivo da terapia é impulsionar a expressão da proteína microdistrofina transgênica predominantemente no músculo esquelético, diafragma e no músculo cardíaco.¹⁸

O **Quadro 1** apresenta o registro do Elevidys[®] na ANVISA (informação de 15 de janeiro de 2025). Segundo bula profissional do registro do medicamento na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Elevidys[®] é indicado para o tratamento de crianças de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de DMD e que deambulam. As contraindicações incluem hipersensibilidade conhecida ao medicamento ou a qualquer um dos excipientes, presença de qualquer deleção que inclua o éxon 8 e/ou éxon 9 no gene DMD e títulos elevados (>1:400) de anticorpos de ligação à imunoglobulina G (IgG) total anti-AAVrh74.¹⁹

O Elevidys[®] é administrado em dose única, por meio de infusão intravenosa, supervisionada por profissional da saúde e em ambiente com capacidade para manejo imediato de reações adversas relacionadas à infusão. A dose recomendada para o Elevidys[®] é calculada a partir do peso corporal, sendo recomendada uma dose de $1,33 \times 10^{14}$ genomas vetoriais (gv)/quilo (kg) para pessoas com 10 a 70kg e de $9,31 \times 10^{15}$ genomas vetoriais para pessoas com peso igual ou maior a 70kg. Como precaução, tendo em vista possíveis respostas imunológicas ao vetor administrado, é recomendado iniciar a corticoterapia antes da infusão de Elevidys[®] e, em média, mantê-la por até 60 dias após a infusão. A dose, dia de início e redução gradual do regime da corticoterapia dependem da dose basal de corticoide previamente utilizada.¹⁹

Quadro 1. Registro do Elevidys® na ANVISA.

Nome comercial	Elevidys®
Princípio ativo	Delandistrogeno moxeparvoveque
Número do registro	1010006760018
Data do registro e do vencimento	Registro: 12/2024 Vencimento: 02/2029 Situação: vigente
Apresentação	Solução para infusão intravenosa com 1,3 x 10e13 genomas vetoriais/mililitro, cartucho 10 a 70 frascos plásticos transparentes x 10 ml
Detentor do registro	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

Disponibilidade no SUS

Atualmente, o Elevidys® não se encontra disponível no SUS. Não há recomendação definitiva pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) referente ao uso desse medicamento em pessoas com DMD. Em 15 de janeiro de 2025, o laboratório Hoffmann–La Roche submeteu à CONITEC, pedido de incorporação do Elevidys® ao SUS, o qual está em análise.²⁰ Após apreciação preliminar em 03 de abril de 2025, na 139ª Reunião Ordinária Conitec, foi recomendado o encaminhamento da apreciação inicial do Elevidys® à consulta pública com parecer preliminar desfavorável a sua incorporação.²¹

Disponibilidade na saúde suplementar

Elevidys® não está disponível no sistema de saúde suplementar para tratamento de DMD.

Segurança da tecnologia

Os eventos adversos mais frequentemente relatados, com incidência acima de 5%, são vômito, náuseas, lesão hepática, febre e trombocitopenia.¹⁸ Eventos adversos clinicamente relevantes incluem reações relacionadas à infusão (reação de hipersensibilidade imediata), lesão hepática aguda grave (elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina total dentro de 8 semanas), miosite imunomediada (aproximadamente um mês após a infusão) e miocardite (elevação de troponina-I após a infusão). A principal contraindicação do Elevidys® é a presença de deleção no éxon 8 e/ou éxon 9 do gene distrofina, devido ao risco elevado de miosite imunomediada grave.¹⁸

5.2 Tecnologias comparadoras disponíveis no SUS ou saúde suplementar

Corticoides são recomendados para todos os participantes, mesmo após a perda da capacidade de deambular e sua descontinuação é recomendada apenas em casos de eventos adversos não manejáveis clinicamente.¹⁷

Revisão sistemática Cochrane, publicada em 2016¹⁷, identificou evidências de qualidade moderada sobre os efeitos dos corticoides para DMD, com melhora da força muscular por até dois anos e da função motora por até doze meses. A prednisona (via oral, 0,75 mg/kg/dia, ou doses maiores) foi considerada razoavelmente segura. Não foram identificadas evidências sobre o efeito dos corticoides na capacidade de caminhar. Análises de longo prazo não foram analisadas e, portanto, os efeitos da corticoterapia ao longo dos anos ainda é incerto.

5.3 Potenciais vantagens e desvantagens da tecnologia em relação às tecnologias disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

Os corticoides são voltados para o manejo de sintomas e retardo da evolução da doença.²⁰ O Elevidys[®] consiste em uma opção terapêutica com o objetivo de impulsionar a expressão da proteína microdistrofina nos músculos esqueléticos, o que causa os sinais e sintomas da DMD, sendo, portanto, direcionada para intervir na causa da distrofia.¹⁸

A bula do medicamento recomenda a corticoterapia prévia à infusão do Elevidys[®] e sua manutenção após essa administração, com o objetivo de prevenir possíveis respostas imunológicas ao vetor administrado. A dose, dia de início e redução gradual do regime da corticoterapia depende da dose basal de corticosteroide previamente utilizada.¹⁹

5.4 Custos da tecnologia avaliada e das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (saúde pública e suplementar).

Os custos do Elevidys[®] de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), e considerando o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) de 18%, o preço unitário do Elevidys[®] (solução injetável, dose única) é de R\$ 18.932.240,08.

Os custos das tecnologias atualmente disponíveis no SUS (corticoides), de acordo com a CMED, considerando ICMS de 18% são:

- Deflazacorte: R\$ 47,93 (6mg, 20 comprimidos); R\$ 114,49 (30mg, 10 comprimidos); Dose recomendada: 0,9 mg/kg/dia¹⁶;
- Prednisona: R\$ 12,32 (5mg, 20 comprimidos); R\$ 16,60 (20mg, 10 comprimidos); R\$ 33,20 (20mg, 20 comprimidos); Dose recomendada: 0,75 mg/kg/dia ou 5 mg/kg/aos finais de semana¹⁶;
- Prednisolona: R\$ 6,52 (5mg, 10 comprimidos); R\$ 13,10 (5mg, 20 comprimidos); R\$ 17,11 (20mg, 10 comprimidos); R\$ 33,20 (40mg, 7 comprimidos); Dose recomendada: 0,75 mg/kg/dia ou em ciclos de 10 dias contínuos e 10 dias de pausa.¹⁶

6. MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática seguindo as recomendações metodológicas do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions²³, e as recomendações de relato de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).²⁴ O protocolo da revisão foi submetido prospectivamente na base de registro de PROSPERO (CRD42025649009, disponível em https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=649009).

6.1 Pergunta estruturada

Qual é a eficácia e a segurança do Elevidys® para o tratamento de crianças com DMD?

A pergunta pode ser melhor compreendida quando estruturada no formato PICOS, acrônimo para população ou problema, intervenção, comparador, “outcomes” (desfechos) e “study design” (tipo de estudo), de acordo com o exposto no **Quadro 2**.

Quadro 2. Pergunta estruturada, acrônimo PICOS.

P (população)	Crianças diagnosticadas com DMD.
I (intervenção)	Delandistrogene moxeparvovec (Elevidys®) + cuidados gerais
C (comparador(es))	• Placebo + cuidados gerais • Cuidados gerais isoladamente; ou • Qualquer tratamento ativo +cuidados gerais
O (desfechos – outcomes)	Desfechos primários • Função motora (NSAA, PROMIS) • Eventos adversos graves Desfechos secundários • Função cardíaca • Função pulmonar • Qualidade de vida (medida por escalas validadas) • Função motora (testes de cronômetro ou distâncias) • Força muscular

	• Amplitude de movimento • Impressão global do cuidador • Expressão da proteína microdistrofina • Eventos adversos totais
S (tipo de estudo – study design)	Ensaio clínico randomizado (ECR)

6.2 Critérios de elegibilidade

- **Participantes:** Crianças com até 12 anos de idade e diagnóstico de DMD confirmado por teste genético.
- **Intervenção:** Delandistrogene moxeparvovec (Elevidys®).
- **Comparador(es):** Placebo associado aos cuidados gerais, cuidados gerais isoladamente ou qualquer tratamento ativo associado aos cuidados gerais.
- **Desenho de estudo:** apenas ECR foram considerados. Para ensaios clínicos *cross-over*, apenas a primeira fase do processo de intervenção foi considerada para análise.

6.3 Desfechos de interesse

Desfechos primários

1. Função motora avaliada por escalas como North Star Ambulatory Assessment (NSAA), Escala de mensuração da função motora (MFM), escala de extremidades superiores de Brooke, escala de extremidades inferiores de Vignos, escala de classificação Egen, 9 Hole Peg test (9HPT) e Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS, geral ou domínios).²⁵ De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da função motora e consideradas pelos ECR incluídos estão apresentadas no **Anexo I**.
2. Eventos adversos graves (avaliado pela proporção de crianças com pelo menos um evento adverso grave).

Desfechos secundários

1. Função cardíaca, avaliada pelo volume de enchimento do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, massa e parâmetros de tensão, entre outros ²⁵
2. Função pulmonar, avaliada pela capacidade vital forçada real, capacidade vital forçada % prevista, fluxo de pico de tosse, fluxo de pico expiratório, teste de pressão inspiratória máxima, pressão expiratória máxima, entre outros testes da função pulmonar ²⁵
3. Qualidade de vida, avaliada por ferramentas gerais ou específicas.
4. Função motora avaliada por ferramentas cronometradas como tempo para levantar-se do chão a partir do decúbito dorsal (TTR, *time to rise*), tempo para levantar-se da cadeira, subir 4 degraus, levantar e andar 10 metros, descer 4 degraus, subir 5 degraus, entre outros testes cronometrados.²⁵ De forma a auxiliar a compreensão desta revisão, as principais ferramentas utilizadas para avaliação da função motora e consideradas pelos ECR incluídos estão apresentadas no **Anexo I**.
5. Força muscular, avaliada por testes de força ²⁵
6. Amplitude de movimento, avaliada por testes de amplitude²⁵
7. Impressão global do cuidador, avaliada por escalas como Caregiver Global Impression of Change and Severity (CaGI-C e CaGI-S) ou outras
8. Expressão da proteína microdistrofina (biópsia muscular)
9. Eventos adversos totais, avaliado pela proporção de crianças com pelo menos um evento adverso.

6.4 Busca por estudos

6.4.1 Busca eletrônica

Uma busca ampla e sensível da literatura foi conduzida nas seguintes bases de dados ou repositórios eletrônicos:

- Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL, via Wiley).
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE, via Elsevier);
- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS, via Biblioteca Virtual em Saúde [BVS]);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Fontes adicionais foram consideradas para busca de estudos relevantes:

- Bases de registros de protocolos de estudo clínicos: Clinicaltrials.gov e WHO International Clinical Trials Registry Platform (WHO-ICTRP).
- Base de literatura cinzenta: Data Archiving and Networked Services (DANS).
- Busca manual em lista de referências dos estudos relevantes.

6.4.2 Estratégias de busca

Estratégias de busca para cada base eletrônica foram elaboradas considerando o vocabulário controlado da base, seus sinônimos e termos contidos na árvore hierárquica, além de termos livres relacionados. Nenhum filtro de data, idioma ou *status* (resumo ou texto completo) da publicação foi aplicado às buscas. As buscas foram realizadas no dia 30 de dezembro de 2024 e estratégias de busca elaboradas estão apresentadas no **Anexo II**.

6.5 Seleção dos estudos

Para realizar a seleção dos estudos, foi utilizada a plataforma Rayyan.²⁶ A seleção foi realizada em duas fases: (i) triagem de títulos e resumos e (ii) leitura dos textos completos das referências pré-selecionadas como potencialmente elegíveis na primeira fase. Ambas as fases foram conduzidas por dois revisores de modo independente e as discordâncias entre eles foram resolvidas por um terceiro revisor.

6.6 Extração de dados

Para realizar a extração de dados dos estudos incluídos foi utilizada uma planilha padronizada no Microsoft Excel[®]. Dois revisores, de modo independente, extraíram as seguintes informações de cada ECR incluído: informações gerais (autor, ano de publicação, país, delineamento do ECR, fonte de financiamento, conflitos de interesses), participantes (número, características e diagnóstico de DMD), intervenção/comparador,

desfechos (ferramenta de avaliação, estimativas de tamanho de efeito e suas respectivas medidas de confiança e variância, *time point* de avaliação).

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram avaliados criticamente por meio da ferramenta de avaliação do risco de viés da Cochrane.²⁷ Dois revisores, de modo independente, conduziram a avaliação e as divergências foram resolvidas por meio de consenso após consulta a um terceiro revisor.

6.8 Apresentação e interpretação dos resultados

As características e os principais resultados dos estudos individuais foram apresentados em quadros. Na presença de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos e com dados disponíveis, os resultados foram sumarizados em estimativas únicas por meio de sínteses quantitativas (metanálise) utilizando o *software* Review Manager (RevMan 5.4) e considerado o modelo de efeitos randômicos. Para estimar o tamanho do efeito da intervenção, foi utilizado risco relativo (RR) ou razão de chances (*odds ratio*, OR) para as variáveis dicotômicas e diferença de médias (DM) ou diferença de médias padronizada (DMP) para variáveis contínuas. Um intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi considerado.²³ Para avaliar a presença de inconsistência, foi utilizado o teste χ^2 e para avaliar a extensão desta inconsistência, foi utilizado o teste I^2 (onde $I^2 > 50\%$ indica heterogeneidade significativa).²³

6.9 Análises adicionais

Para os desfechos primários, mediante disponibilidade de dados, foram planejadas as seguintes análises adicionais:

Análise de subgrupo considerando diferentes faixas etárias (4-5 anos e 6-7 anos), uma vez que era esperado que crianças menores apresentassem melhores parâmetros clínicos, o que poderia direcionar a um maior benefício das intervenções.

Análise de sensibilidade excluindo-se das análises estudos com pelo menos um domínio classificado com risco alto ou incerto de viés.²⁸

6.10 Avaliação da certeza da evidência

A abordagem GRADE (*Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*)² foi utilizada para avaliação da certeza das evidências obtidas para os desfechos desta RS. Descrever melhor o GRADE – domínios e avaliação – ver revisão modelo já feita pelo grupo.

A avaliação foi apresentada como uma tabela de resumo dos achados (*Summary of Findings Table*), disponível por meio da ferramenta GRADEpro.

7. RESULTADOS

7.1 Resultados da busca

As buscas identificaram 145 referências e após a eliminação de 85 duplicatas 60 referências foram analisadas por títulos e resumos. Destas, 40 foram pré-selecionadas para avaliação do texto completo e confirmação da elegibilidade. Após essa avaliação, 19 referências foram excluídas. Ao final, dois ECR finalizados ^{29,37} (relatados em 17 referências²⁹⁻⁴⁵) e um ECR em andamento⁴⁶ (relatado em quatro referências⁴⁶⁻⁴⁹) foram incluídos nesta RS.

A lista das 19 referências excluídas após a leitura do texto completo e as justificativas para exclusão estão detalhadas no **Anexo II**. O ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo III**. A **Figura 1** apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos.

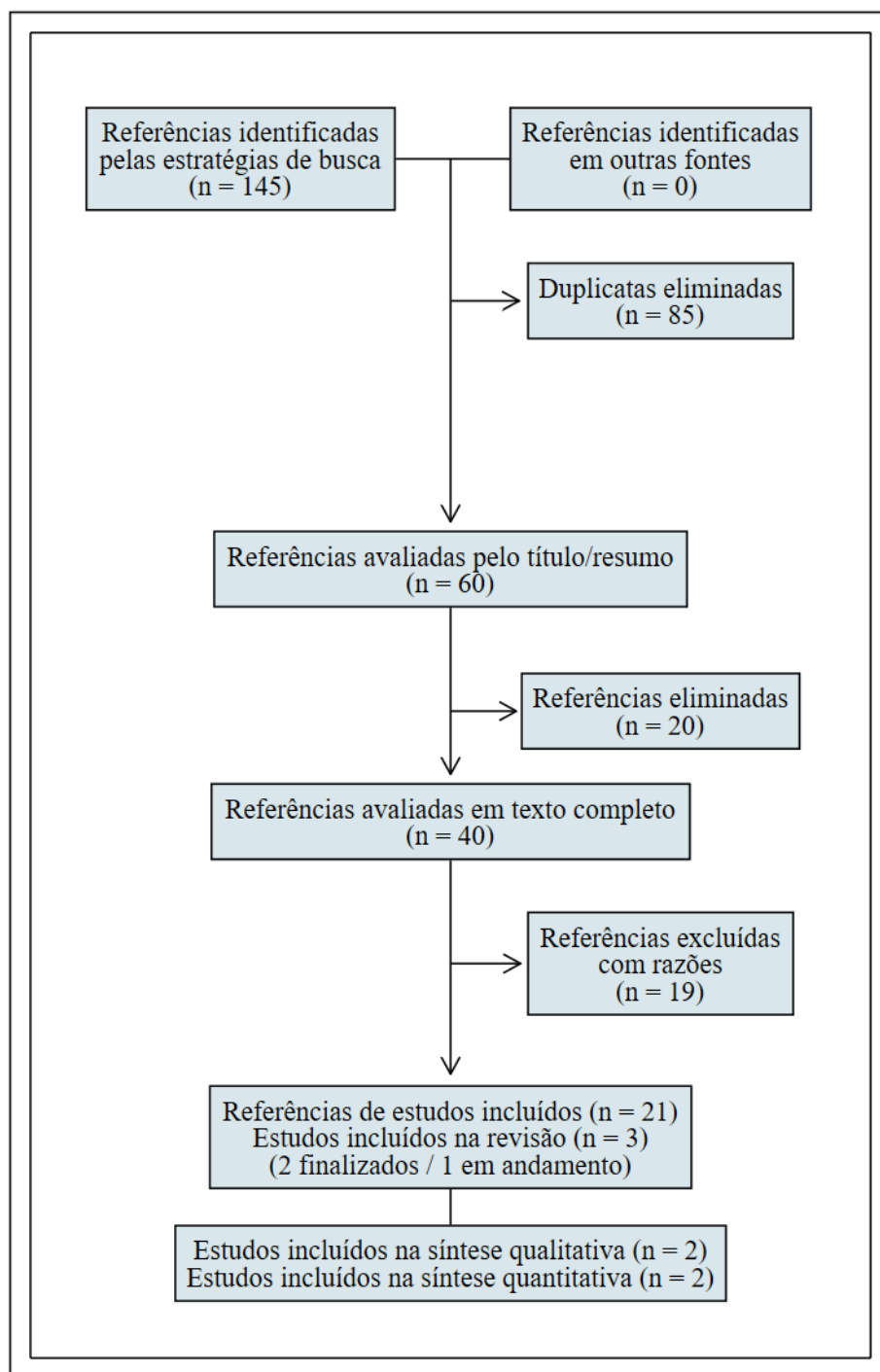


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos

7.2 Características dos estudos incluídos

As principais características dos dois ECR finalizados estão apresentadas no **Quadro 3**.

O ECR em andamento e suas características estão apresentados no **Anexo III**.

Quadro 3. Características dos ECR incluídos e finalizados (n=2).

Estudo	Estudo 102 ²⁹⁻³⁶	EMBARK ³⁷⁻⁴⁵
Delineamento do estudo	ECR <i>cross-over</i> , duplo-cego, fase II	ECR <i>cross-over</i> , duplo-cego, fase III
Registro	NCT03769116	NCT05096221 / EUCTR2019-003374-91-ES
Local / período	- EUA (dois centros: Ohio e Califórnia) - Dezembro de 2018 a dezembro de 2020	- EUA, Europa e Ásia (52 centros) - Outubro de 2021 a setembro de 2022
Participantes	- Meninos entre 4 e 8 anos de idade; com diagnóstico de DMD) com mutação confirmada no gene DMD (frameshift [deleção ou duplicação] ou mutação prematura do códon de parada) entre os éxons 18 e 58; em uso de corticoides; entre outros critérios clínicos (n=41) - Idade (média, anos): - Parte 1 – 6,29 (Desvio padrão (DP) de 1,19) - Parte 2 – 6,24 (DP 1,13)	- Meninos entre 4 e 8 anos de idade; com diagnóstico de DMD com base em documentação de achados clínicos e testes genéticos confirmatórios com (frameshift) de exclusão, duplicação, parada prematura ('sem sentido'), mutação canônica do sítio de <i>splicing</i> ou outra variante patogênica no gene DMD totalmente contido entre os éxons 18 e 79; tem uma pontuação total NSAA >16 e <29 na triagem; em uso de glicocorticoides; entre outros critérios clínicos (n= 125) - Idade (média, anos): 6,03 (DP 1,05)

Tecnologia	Elevidys® Fase 1: 40% dos participantes receberam dose de $1,33 \times 10^{14}$ vg/ kg dose; 30% dos participantes receberam $8,94 \times 10^{13}$ vg/kg; e 30% dos participantes receberam $6,29 \times 10^{13}$ vg/kg (n=20) Fase 2: dose média de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg (n=21)	Elevidys® Fase 1 ou Fase 2: dose média de $1,33 \times 10^{14}$ vg/kg (n=63)
Comparador	Fase 1: placebo (até 10 mL/kg de solução de ringer lactato) (n=21) Fase 2: placebo (até 10 mL/kg de solução de ringer lactato) (n=18)	Fase 1 ou fase 2: placebo (solução de cloreto de sódio a 0,9%) (n=62)
Desfechos	Primários • Expressão de microdistrofina (biópsia muscular) após 12 semanas; • Função motora (pontuação total NSAA) após 48 semanas; Secundários • Função motora (tempo para caminhada/corrida de 10 e 100 metros/subir 4 degraus/se levantar, TTR) após 48 semanas; • Expressão de microdistrofina;	Primário • Função motora (pontuação total NSAA e PROMIS) após 52 semanas; Secundários • Função motora (tempo para caminhada/corrida de 10 e 100 metros/subir 4 degraus/se levantar, TTR) • Função motora (número de funções adquiridas ou melhoradas, NSAA)

	• Quantidade de cópias do genoma do vetor • Eventos adversos Momento de avaliação: linha de base, após 12 semanas e após 48 semanas.	• Expressão de microdistrofina após 12 semanas; • Eventos adversos • Função cardíaca: volume de enchimento do ventrículo esquerdo, fração de ejeção, massa e parâmetros de tensão circunferencial global/segmentar por meio de resultados de ressonância magnética cardíaca sem contraste (resultados disponíveis para um subgrupo de 39 participantes). Momento de avaliação: linha de base, após 12, 24, 36 e 52 semanas.
Conflitos de interesses	DG, SL, SW, RP, TS, LRR-K são funcionários da Sarepta Therapeutics Inc. Os demais autores declaram que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.	JRM recebeu financiamento para o estudo da Sarepta Therapeutics enquanto estava no Hospital Infantil Nationwide na época do estudo e atualmente é funcionário da Sarepta Therapeutics. FM recebeu honorários e bolsas da Sarepta Therapeutics por participar de simpósios e conselhos consultivos e está envolvido como pesquisador em ensaios clínicos da Sarepta Therapeutics. CMM recebeu subsídios da Sarepta Therapeutics e outras e é consultor da Sarepta Therapeuticse outras. EMM recebeu honorários da AveXis, Biogen e F. Hoffmann-La Roche, Ltd. EC recebeu honorários da Sarepta Therapeutics por participar de conselhos consultivos e pesquisa e/ou apoio financeiro dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças e outros. HK recebeu subsídios da Sarepta Therapeutics, e outras. CA é pesquisadora em ensaios clínicos da Sarepta Therapeutics e subinvestigadora em estudos

		patrocinados pela Pfizer e outras. AN recebeu honorários da AveXis, Biogen e F. Hoffmann-La Roche, Ltd. CP é consultor da Sarepta Therapeutics e outras, é palestrante da Biogen e pesquisador principal de estudos patrocinados pela Sarepta Therapeutics e outras. USS recebeu honorários por consultoria e participação em palestras da Sarepta Therapeutics. AV atua como consultora na Sarepta Therapeutics e outras. CMZ recebeu apoio para pesquisa da Biogen e da Novartis e atuou em um conselho consultivo da Sarepta Therapeutics. MG, CW e PF são funcionários da F. Hoffmann-La Roche, Ltd. e podem ter opções de ações da empresa. APM e CR são funcionários da Roche Products, Ltd. e podem ter opções de ações na F. Hoffmann-La Roche, Ltd. DRA, ED, SM, RAP, TZ, WZ, JSE são funcionários da Sarepta Therapeutics e podem ter opções de ações da companhia. LRRK é funcionária da Sarepta Therapeutics, pode ter opções de ações e é coinventora da tecnologia AAVrh74.MHCK7.micro-dys.
Fontes de financiamento	Sarepta Therapeutics, Inc.	Sarepta Therapeutics, Inc. Pfizer, PTC Therapeutics, Taiho Pharmaceutical Co. e Kaneka Corporation.

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; EUA: Estados Unidos da América; mL/kg, mililitro/quilograma; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, sistema de avaliação e desfechos relatados pelos participantes; NSAA: North Star Ambulatory Assessment (Avaliação Ambulatorial North Star, escala de avaliação de 17 itens usada para medir as habilidades motoras funcionais em crianças deambulantes com DMD); TTR: time to rise (tempo para se levantar); vg/kg, genomas vetoriais/quilograma;

7.3 Risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés dos dois ECR incluídos, avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane²⁷, está apresentado na **Figura 2** e as razões para os julgamentos estão detalhadas no **Anexo IV**. Foram observadas perdas de seguimento no estudo EMBARK³⁷ para os desfechos de função motora medida pela PROMIS e na função motora medida por testes de cronômetro ou distâncias, indicando potencial viés de atrito.

	Ordem da sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento (participantes e equipe) : Função motora (NSAA, PROMIS)	Mascaramento (participantes e equipe) : Eventos adversos graves	Mascaramento (participantes e equipe) : Qualidade de vida (medida por escalas validadas)	Mascaramento (participantes e equipe) : Função motora (testes de cronômetro ou distâncias)	Mascaramento (participantes e equipe) : Função pulmonar	Mascaramento (participantes e equipe) : Função cardíaca	Mascaramento (participantes e equipe) : Força muscular	Mascaramento (participantes e equipe) : Amplitude de movimento	Mascaramento (participantes e equipe) : Impressão global do cuidador	Mascaramento (participantes e equipe) : Expressão da proteína microdistrofina	Mascaramento (participantes e equipe) : Eventos adversos totais	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função motora (NSAA, PROMIS)	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Eventos adversos graves	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Qualidade de vida (medida por escalas validadas)	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função motora (testes de cronômetro ou distâncias)	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função pulmonar	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Função cardíaca	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Força muscular	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Amplitude de movimento	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Impressão global do cuidador	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Expressão da proteína microdistrofina	Mascaramento (avaliadores dos desfechos) : Eventos adversos totais	Dados incompletos dos desfechos : Função motora (NSAA, PROMIS)	Dados incompletos dos desfechos : Eventos adversos graves	Dados incompletos dos desfechos : Qualidade de vida (medida por escalas validadas)	Dados incompletos dos desfechos : Função motora (testes de cronômetro ou distâncias)	Dados incompletos dos desfechos : Função pulmonar	Dados incompletos dos desfechos : Função cardíaca	Dados incompletos dos desfechos : Força muscular	Dados incompletos dos desfechos : Amplitude de movimento	Dados incompletos dos desfechos : Impressão global do cuidador	Dados incompletos dos desfechos : Expressão da proteína microdistrofina	Dados incompletos dos desfechos : Eventos adversos totais	Relatório seletivo dos desfechos	Outros vieses		
Mendell, 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Mendell, 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

Figura 2. Risco de viés dos estudos incluídos, por desfecho.

7.4 Resultados dos ECR incluídos

Os dois ECR incluídos avaliaram e relataram os seguintes desfechos de interesse desta revisão: função motora (NSAA, PROMIS e testes funcionais cronometrados), função cardíaca, expressão de microditrofina, impressão global do cuidador, eventos adversos graves e eventos adversos totais.

Foi possível realizar sínteses quantitativas (metanálises) para os desfechos: função motora (NSAA e testes funcionais cronometrados tempo para se levantar, tempo para subir quatro degraus e tempo para andar/correr 10 metros e 100 metros), expressão de microdistrofina, eventos adversos graves e eventos adversos totais.

Devido à heterogeneidade dos ECR, informações faltantes ou incompletas, não foi possível realizar sínteses quantitativas para os desfechos da função cardíaca e impressão global do cuidador.

Função pulmonar, força muscular, amplitude de movimento e qualidade de vida não foram avaliados e/ou relatados pelos ECR incluídos.

Função motora (NSAA, PROMIS)

NSAA

Os dois ECR avaliaram este desfecho mensurado pela ferramenta NSAA (pontuação total de 0-34 pontos, onde pontuações mais altas indicam melhor função motora).

Elevidys® pode reduzir/ter pouco ou nenhum efeito na melhora da função motora, mas esta evidência é muito incerta (Diferença de Médias [DM] -0,44; Intervalo de Confiança [IC] 95% de -3,39 a 2,50; n=165; 2 ECR; certeza de evidência muito baixa; **Figura 3; Quadro 4**). A certeza na evidência foi reduzida devido à imprecisão e inconsistência do resultado, e à evidência indireta (os estudos incluem apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58).^{29,37}

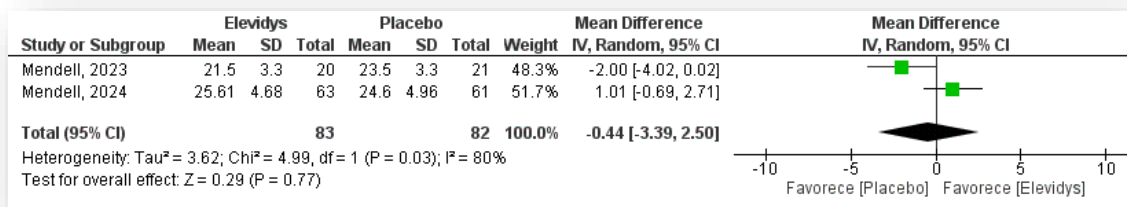


Figura 3. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: melhora da função motora (escala NSAA).

PROMIS

Um ECR³⁷ avaliou mobilidade/função motora das extremidades superiores por meio dos subitens específicos do *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS, pontuação de 1 a 5 para cada subitem, onde pontuações mais altas indicam um melhor resultado clínico). Após 52 semanas, Elevidys® pode resultar em pouca ou nenhuma diferença na melhora da mobilidade (DM 0,10; IC 95% de -0,08 a 0,28; n=116; 1 ECR; certeza de evidência baixa; **Quadro 4**) e na função das extremidades superiores

(DM 0,08; IC 95% de -0,21 a 0,37; n=115; 1 ECR; certeza de evidência baixa; **Quadro 4**). A certeza na evidência foi considerada baixa devido à imprecisão do resultado e devido a evidência indireta, pois o estudo apresentou amostra limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58.³⁷ Os dados desse desfecho foram extraídos do arquivo suplementar.³⁷

Quadro 4. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE).

Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfechos primários.

Elevidys® versus placebo para DMD						
Desfecho	Efeito absoluto (IC 95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Elevidys®				
Função motora (48 a 52 semanas, NSAA, 0 – 34, quanto maior, melhor)	-	DM -0,44 menor (-3,39 a 2,50)	-	165 (2 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Elevidys® pode reduzir/ter pouco ou nenhum efeito na melhora da função motora, mas a evidência é muito incerta.
Função motora (52 semanas, subitem mobilidade PROMIS, 0 – 5, quanto maior, melhor)	-	DM 0,10 (-0,08 a 0,28)	-	116 (1 ECR ³⁷)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}	Elevidys® pode resultar em pouca ou nenhuma melhora na mobilidade.
Função motora (52 semanas, subitem função membros superiores PROMIS, 0 – 5, quanto maior, melhor)	-	DM 0,08 (-0,21 a 0,37)	-	115 (1 ECR ³⁷)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,c}	Elevidys® pode resultar em pouca ou nenhuma melhora na função das extremidades superiores.

Eventos adversos graves (48 a 52 semanas)	84 por 1.000	202 por 1.000 (88 a 466)	2,40 (1,04 a 5,53)	166 (2 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{b,d}	Elevidys [®] pode resultar em aumento do risco de eventos adversos graves.
* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RR: risco relativo. Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group Alta: há confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real. Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito. Justificativa para redução na certeza da evidência a. Inconsistência: $I^2 > 50\%$, indicando heterogeneidade significativa, com direção do efeito opostas entre os estudos analisados (redução em um nível). b. Evidência indireta: apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58.^{29,37} (redução em um nível). c. Imprecisão: intervalo de confiança amplo que compreende tanto aumento quanto redução da pontuação e pequeno tamanho amostral (redução em um nível) d. Imprecisão: amplo intervalo de confiança que compreende razão entre máximo e mínimo do IC acima de 2,5 (redução em um nível).						

Eventos adversos graves

A proporção de participantes com pelo menos um evento adverso grave foi avaliada em 48²⁹ e 52 semanas³⁷. Elevidys[®] pode resultar em aumento de eventos adversos graves (Risco Relativo [RR] 2,40; IC 95% de 1,04 a 5,53; n=166; certeza de evidência baixa; **Figura 4; Quadro 4**). A certeza na evidência foi reduzida devido à imprecisão da estimativa (razão entre limiar máximo e mínimo do intervalo de confiança maior que 2,5) e evidência indireta (estudos incluíram apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58).^{29,37} Os eventos adversos graves mais frequente no grupo Elevidys[®] foram rabdomiólise (2 eventos)²⁹ e lesão hepática aguda (3 eventos).³⁷ Resultados detalhados para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e evento adversos totais estão apresentados no **Anexo VI**.

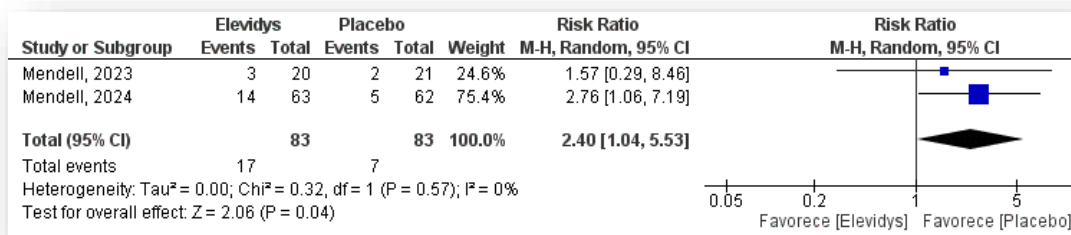


Figura 4. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: evento adverso grave (frequência de participantes com pelo menos um evento adverso grave).

Função cardíaca

Um ECR^{37,43} avaliou o resultado da ressonância magnética cardíaca sem contraste (cMRI) realizada após 52 semanas por um subgrupo de participantes (Elevidys® n=19; placebo n=20). Os autores do estudo relataram que não houve diferença entre grupo Elevidys® e o placebo quanto à função cardíaca, volume cardíaco e massa cardíaca, porém os resultados numéricos não foram relatados. Deste modo, considerou-se que a evidência é muito incerta sobre o efeito de Elevidys® na função cardíaca (n=39; certeza de evidência muito baixa; **Quadro 5**).

Quadro 5. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE).

Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: função cardíaca.

Elevidys® versus placebo para DMD						
Desfecho	Efeito absoluto (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Elevidys®				
Função cardíaca (52 semanas)	-		-	39 (1 ECR ⁴³)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	O estudo relata que não houve diferença na função cardíaca nos grupos avaliados após 52 semanas, porém os dados numéricos não foram apresentados. A evidência é muito incerta sobre o efeito de Elevidys® na função cardíaca.
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.						
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group						

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real. Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente. Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.
Justificativa para redução na certeza da evidência a. Evidência indireta: amostras dos estudos limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58.^{29,37} (redução em um nível). b. Imprecisão: pequeno tamanho amostral (n=39) e dados numéricos não apresentados (redução em dois níveis).

Função motora (testes funcionais cronometrados)

Os dois ECR avaliaram função motora por meio de testes funcionais cronometrados após 48²⁹ ou 52³⁷ semanas do tratamento com Elevidys®. Os principais resultados (**Figura 5; Quadro 6**) encontrados foram:

- tempo para levantar-se do chão (TTR, segundos): Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito quando comparado com placebo (DM 0,02; IC 95% de -1,56 a 1,61; 2 ECR; n=165; certeza de evidência muito baixa);
- tempo para quatro degraus: Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito quando comparado com placebo (DM 0,11; IC 95% de -1,20 a 1,42; 2 ECR; n=163; certeza de evidência muito baixa);
- tempo para andar ou correr 10 metros: Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito quando comparado com placebo (DM 0,33; IC 95% de -1,36 a 2,03; n=165; certeza de evidência muito baixa);
- tempo para andar ou correr 100 metros: Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito quando comparado com placebo (DM 4,04; IC 95% de -14,19 a 22,27; 2 ECR; n=157; certeza de evidência muito baixa).

A certeza na evidência foi considerada muito baixa devido à imprecisão do resultado, inconsistência nas estimativas do estudos e evidência indireta (estudos incluíram apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58).^{29,37}

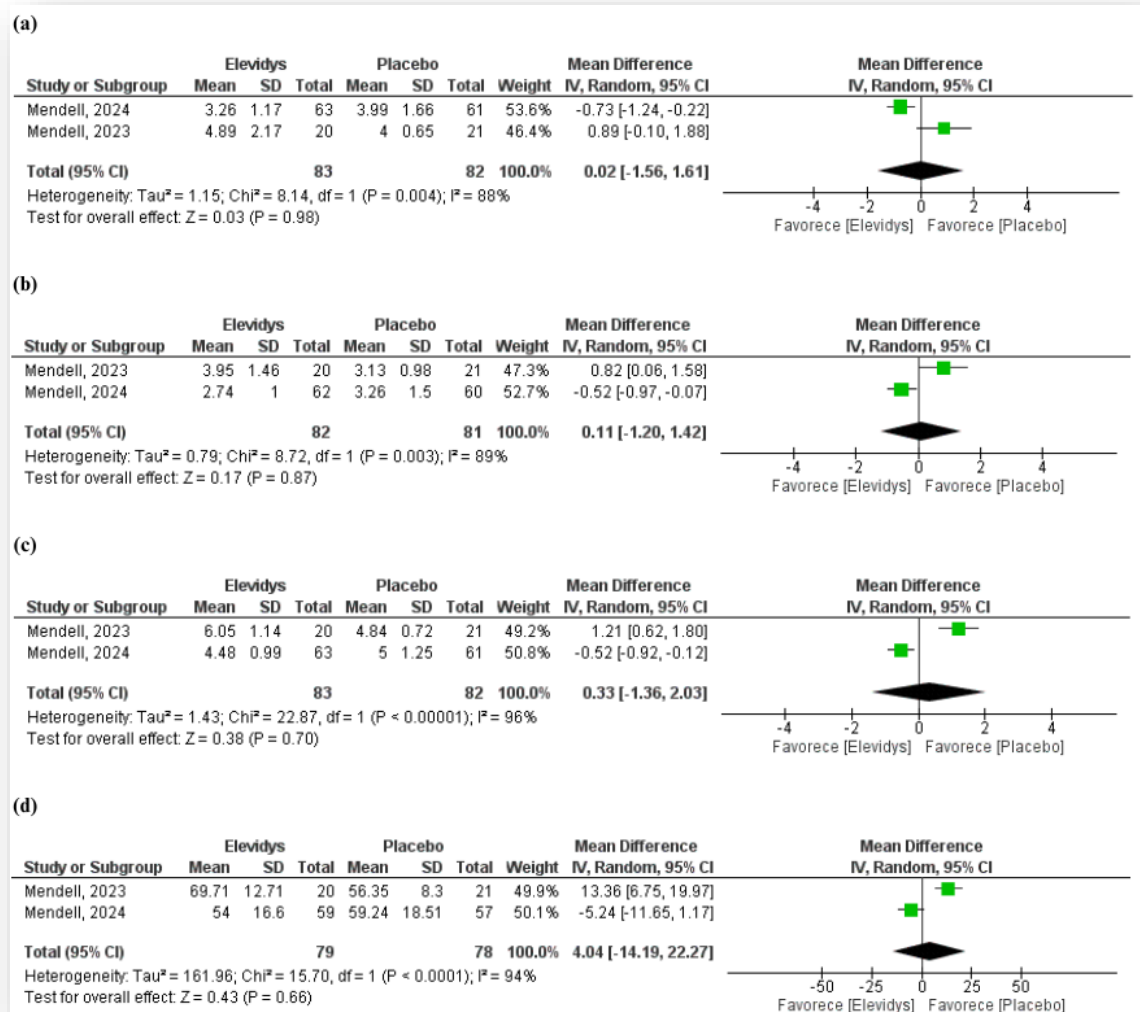


Figura 5. Metanálise. Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: função motora (testes funcionais cronometrados), onde (a) tempo para se levantar do chão; (b) tempo para subir quatro degraus; (c) tempo para caminhar ou correr 10 metros; e (d) tempo para caminhar ou correr 100 metros.

Quadro 6. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE). Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfechos: testes funcionais cronometrados.

(Elevidys® versus placebo para DMD)					
Desfecho	Efeitos absolutos potenciais* (IC 95% IC)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	DM com placebo	DM com Elevidys®			
Tempo para se levantar do chão (em segundos, após 48 a 52 semanas)	-	DM 0,02 (-1,56 a 1,61)	-	165 (2 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}
Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito, mas a evidência é muito incerta.					

Tempo para subir 4 degraus (em segundos, após 48 a 52 semanas)	-	DM 0,11 (-1,20 a 1,42)	-	163 (2 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito, mas a evidência é muito incerta.
Tempo para caminhar ou correr 10 metros (em segundos, após 48 a 52 semanas)	-	DM 0,33 (-1,36 a 2,03)	-	165 (2 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito, mas a evidência é muito incerta.
Tempo para caminhar ou correr 100 metros (em segundos, após 48 a 52 semanas)	-	DM 4,04 (-14,19 a 22,27)	-	157 (2 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b,c}	Elevidys® pode ter pouco ou nenhum efeito, mas a evidência é muito incerta.

IC: intervalo de confiança; DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; RR: risco relativo.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real.

Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Justificativa para redução na certeza da evidência

a. Inconsistência: $I^2 > 50\%$, indicando heterogeneidade significativa, com direção do efeito oposta entre os estudos (redução em um nível).

b. Evidência indireta: amostras dos estudos limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58.^{29,37} (redução em um nível).

c. Imprecisão: Pequeno tamanho amostral (redução em um nível).

Impressão global do cuidador (CaGI-C, CaGI-S)

Um ECR^{37,38} avaliou a impressão global do cuidador sobre a condição de saúde do participante, na semana 52, por meio da escala “*Development of a Clinical Global Impression scale*” (CaGI) considerando as mudanças no quadro clínico (CaGI-C) e a gravidade do quadro clínico (CaGI-S).

A CaGI-C considera quatro itens: alterações nos sintomas, alterações na capacidade física, alterações na capacidade de atividades, alterações na saúde geral. Para as respostas, as pontuações para cada item podem ser: + 1 para qualquer nível de melhora, 0 para nenhuma mudança, e - 1 para qualquer nível de piora. Após 52 semanas, a diferença de média a partir dessa classificação foi de 1,7 (IC 95% 0,90 a 2,50; n=119; certeza de evidência baixa; **Quadro 7**), indicando que Elevidys® pode resultar em um pequeno aumento na pontuação na impressão global do cuidador.

A CaGI-S considera 4 itens: gravidade dos sintomas, gravidade da deficiência, capacidade para atividades diárias, gravidade da saúde geral. Após 52 semanas, a diferença de média foi de 1,1 (IC 95% 0,30-1,90, n=111; certeza de evidência baixa; **Quadro 7**), indicando que Elevidys® pode resultar em um pequeno aumento na pontuação na impressão global do cuidador.

A certeza na evidência foi considerada baixa devido à imprecisão e evidência indireta (estudos incluíram apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58).

Quadro 7. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE).

Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: impressão global do cuidador.

Elevidys® versus placebo para DMD						
Desfecho	Efeito absoluto (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Elevidys®				
Impressão global do cuidador (CaGI-C, mudança no quadro clínico, 52 semanas)	-	DM 1,7 (0,9 a 2,5)	-	119 (1 ECR ³⁸)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Elevidys® pode resultar em um discreto aumento na impressão global do cuidador CaGI-C.
Impressão global do cuidador (CaGI-S, gravidade do quadro clínico, 52 semanas)	-	DM 1,1 (0,3 a 1,9)	-	111 (1 ECR ³⁸)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Elevidys® pode resultar em um discreto aumento na impressão global do cuidador CaGI-S.
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.						
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group						
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real.						
Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.						
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito						
Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.						
Justificativa para redução na certeza da evidência						
a. Evidência indireta: amostras dos estudos limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58. ^{29,37} (redução em um nível).						
b. Imprecisão: estudo único e pequeno tamanho amostral (redução em um nível).						

Expressão da microdistrofina

Os dois ECR avaliaram a expressão da microdistrofina por meio de biópsia muscular (*western blot*) após 12 semanas do tratamento. Elevidys® pode resultar em aumento da expressão microdistrofina após as 12 semanas (DM 28,39; IC 95% de 15,39 a 41,39; n=72; certeza de evidência baixa; **Figura 6; Quadro 8**). A certeza na evidência foi reduzida devido à imprecisão do resultado (razão entre limiar máximo e mínimo do intervalo de confiança maior que 2,5) e evidência indireta (estudos incluíram participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58).^{29,37}

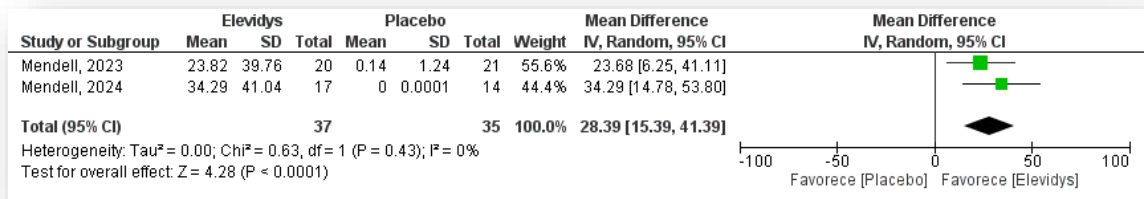


Figura 6. Metanálise. Elevidys® versus placebo. Desfecho: expressão da microdistrofina (avaliado pela biópsia muscular). Mendell 2024 apresentou dado igual a zero tanto para a média quanto para o desvio padrão no grupo placebo (n=14) após 12 semanas, portanto, foi utilizado um valor simbólico de 0.0001 no desvio padrão para tornar possível o cálculo da diferença de médias.

Quadro 8. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE).
Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: expressão da microdistrofina.

Elevidys® versus placebo para DMD						
Desfecho	Efeito absoluto (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários
	Risco com placebo	Risco com Elevidys®				
Expressão microdistrofina (biópsia muscular - western blot, 12 semanas)	-	DM 28,39 (15,39 a 41,38)	-	72 (2 ECR ^{29,37})	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Elevidys® pode resultar em um aumento da expressão microdistrofina.
DM: diferença de médias; DP: desvio padrão; ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.						
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group						
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real.						
Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.						
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito						

Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Justificativa para redução na certeza da evidência

- a. Evidência indireta: amostras dos estudos limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58.^{29,37} (redução em um nível).
- b. Imprecisão: amplo intervalo de confiança com razão entre limiar máximo e mínimo maior que 2,5 (redução em um nível).

Eventos adversos totais

Os dois ECR avaliaram a proporção de participantes com pelo menos um evento adverso nas semanas 48²⁹ ou 52³⁷. Elevidys® pode resultar em um pequeno aumento na proporção de participantes com pelo menos um evento adverso (RR 1,04; IC 95% de 0,97 a 1,11; n=166; certeza de evidência baixa; **Figura 7; Quadro 9**). A certeza na evidência foi reduzida devido à imprecisão do resultado e evidência indireta (os estudos incluíram apenas participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58). Resultados detalhados para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e eventos adversos totais estão apresentados no **Anexo VI**.



Figura 7. Metanálise. Elevidys® versus placebo. Desfecho: eventos adversos totais.

Quadro 9. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (GRADE).
Comparação: Elevidys® versus placebo. Desfecho: eventos adversos totais.

Elevidys® versus placebo para DMD					
Desfecho	Efeito absoluto (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com Elevidys®			
					Comentários

Eventos adversos totais (48 a 52 semanas)	940 por 1.000	977 por 1.000 (912 a 1.000)	RR 1,04 (0,97 a 1,11)	166 (2 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	Elevidys® pode resultar em um discreto aumento no risco de eventos adversos gerais.
ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.						
Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group						
Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito real.						
Moderada: há moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.						
Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito						
Muito baixa: há muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.						
Justificativa para redução na certeza da evidência						
a. Evidência indireta: amostras dos estudos limitada a participantes com DMD com mutações nos éxons 18 a 58. ^{29,37} (redução em um nível).						
b. Imprecisão: Intervalo de confiança que compreende tanto aumento quanto redução de risco (redução em um nível).						

8. DISCUSSÃO

O tratamento de DMD com Elevidys® foi avaliado por dois ECR^{29,37} e a certeza da evidência foi considerada como muito baixa a baixa para a comparação entre Elevidys® e placebo.

Os resultados dessa revisão destacam a necessidade de discussão sobre o tratamento com Elevidys® e seus efeitos clínicos. O uso de Elevidys® pode resultar em um aumento na expressão da microdistrofina, porém possui efeitos incertos sobre a função motora, avaliada pela escala NSAA, pelos subitens da escala PROMIS, e nos testes funcionais cronometrados.

Quanto ao perfil de segurança, Elevidys® pode resultar em aumento de eventos adversos graves e qualquer evento adverso. Os eventos adversos graves mais relatados nos estudos foram rabdomiólise²⁹ e lesão hepática aguda.³⁷

As principais limitações dos ECR estão associadas à (i) imprecisão das estimativas obtidas, devido ao baixo tamanho amostral dos estudos incluídos e (ii) inclusão restrita a participantes com mutações nos éxons 18 a 58^{29,37}, o que pode impactar na generalização dos resultados para crianças com DMD sem mutação específica nestes éxons.

Os time-points de avaliação dos desfechos também foram variados, com a estimativa de expressão da microdistrofina realizada após 12 semanas da intervenção, enquanto outros desfechos foram medidos ao final do período do estudo (48²⁹ ou 52³⁷ semanas).

Os participantes dos ECR incluídos mantiveram o uso de corticoides durante o estudo. Apesar de nenhum ECR ter avaliado o de-escalamento dos corticoides como um desfecho, houve aumento do corticoide no período próximo à infusão do Elevidys[®] (como recomendado em bula) e houve aumento da dose ao longo do acompanhamento.

Desfechos clinicamente relevantes com DMD como qualidade de vida e função pulmonar não foram investigados nos ECR incluídos. Estes desfechos são considerados essenciais para o monitoramento da evolução de pessoas com DMD.²⁵ Uma avaliação da qualidade de vida realizada com 37 participantes com DMD de 8 a 18 anos, identificou que há uma diminuição da qualidade de vida associada a perda do status ambulatorial e ao declínio dos movimentos dos membros superiores.⁵⁰ O declínio da função pulmonar também consiste em outro marco essencial do monitoramento da DMD, indicando progressão para as fases mais avançadas da doença.⁸ Esses desfechos devem ser priorizados em futuros estudos com acompanhamento de longo prazo.

9. CONCLUSÕES

Os resultados desta revisão sistemática apontam para incertezas quanto aos benefícios clínicos adicionais do Elevidys[®] para uso em crianças com DMD. Ensaios clínicos futuros podem contribuir para uma compreensão mais aprofundada da eficácia e da segurança do Elevidys[®] em crianças com DMD.

10. REFERÊNCIAS

1. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins JPT, Deeks JJ, Clarke MJ. Chapter I: Introduction [atualizado em agosto de 2023]. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editores. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.5. Cochrane; 2024. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acessado em 16 de janeiro de 2025.

2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 26;336(7650):924-6. doi: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
3. Health Technology Assessment Glossary. INAHTA. Disponível em: <https://htaglossary.net/health+technology>. Acessado em 16 de janeiro de 2025.
4. Nelson DM, Ervasti JM. Dystrophin: a multifaceted protein critical for muscle health. In: Lennarz WJ, Lane MD, editors. *Encyclopedia of Biological Chemistry III*. 3rd edition. Vol. 3. Elsevier; 2021:625-638. doi:10.1016/B978-0-12-809633-8.21355-1.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C. DMD care considerations working group. Diagnosis and management of duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
6. Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy. *EMJ*. 2017;2(1):90-9. doi: 10.33590/emj/10311993.
7. Duan D, Goemans N, Takeda S, Mercuri E, Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;18;7(1):13. doi: 10.1038/s41572-021-00248-3.
8. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2019;30;394(10213):2025-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32910-1.
9. Ellis JA, Vroom E, Muntoni F. 195th ENMC International Workshop: Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy 14-16th December, 2012, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2013;23(8):682-9. doi: 10.1016/j.nmd.2013.05.008.
10. 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;5;15(1):141. doi: 10.1186/s13023-020-01430-8.
11. Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC dos, Marques ER. Epidemiologia da distrofia muscular de duchenne no Ceará. *Braz. J. Develop*. 2020;17;6(9):69591-603. doi: 10.34117/bjdv6n9-416.
12. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;23;359(9307):687-95. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07815-7.

13. Broomfield J, Hill M, Chandler F, Crowther MJ, Godfrey J, Guglieri M, Hastie J, Larkindale J, Mumby-Croft J, Reuben E, Woodcock F, Abrams KR; Project HERCULES, the cooperative international neuromuscular research group investigators, duchenne regulatory science consortium members. Developing a natural history model for duchenne muscular dystrophy. *Pharmacoecon Open*. 2024;8(1):79-89. doi: 10.1007/s41669-023-00450-x.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Monitoramento do horizonte tecnológico: medicamentos para tratamento da distrofia muscular de Duchenne. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
15. Araujo APQC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França MC Junior, Martinez ARM, Navarro MMM, Nucci A, Resende MBD, Gonçalves MVM, Gurgel-Giannetti J, Scola RH, Sobreira CFDR, Reed UC, Zanoteli E. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(8):104-113. doi: 10.1590/0004-282x20170112.
16. Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD, França MC Jr, Pereira JA, Albuquerque MAV, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Coaleski APPM, Fagondes SC, Gurgel-Giannetti J, Gonçalves MVM, Martinez ARM, Coimbra Neto AR, Neves FR, Nucci A, Nucera APCDS, Pessoa ALS, Rebel MF, Santos FND, Scola RH, Sobreira CFDR. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043-1761466.
17. Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;5;2016(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.
18. Food and Drug Administration - FDA. Full prescribing information: Elevidys (delandistrogene moxeparvovec-rokl) suspension, for intravenous infusion. Initial U.S. approval: 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/169679/download>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Elevidys (delandistrogene moxeparvovec-rokl) [bula profissional]. Brasília (DF): Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2024. Disponível em:

- <https://dialogoroche.com.br/content/dam/roche-dialogo/dialogo-brazil-assets/downloadable-assets/produtos/bulas/elevidys/elevidys-bula-para-profissionais.pdf>. Acessado em 05 de maio de 2025.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde adquire primeiros tratamentos para participantes com distrofia muscular de Duchenne (DMD). Brasília: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/ministerio-da-saude-adquire-primeiros-tratamentos-para-participantes-com-distrofia-muscular-de-duchenne-dmd>. Acessado em 04 de fevereiro de 2025.
21. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Pauta da 139ª Reunião de Medicamentos [Agenda de reunião]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2025. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2025/Pauta139Reunio_Medicamentos.rev.pdf. Acessado em 20 de maio de 2025.
22. Caromano FA, Tanaka C, João SMA, Kamisaki AP, Yano KC, Ide MR. Correlação da massa e porcentagem de gordura com a idade na distrofia muscular de Duchenne. *Fisioter Mov*. 2010;23(2). doi:10.1590/S0103-51502010000200006.
23. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3. 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
25. Bushby K, Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)*. 2011;1(9):1217-1235. doi: 10.4155/cli.11.113.
26. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(210). doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
27. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JA. Cochrane bias methods group; cochrane statistical

- methods group. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;18;343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
28. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, editors. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 6.3. Cochrane; 2022. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
 29. Mendell JR, Shieh PB, McDonald CM, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Sabo B, Woods JD, Skura CL, Mao HC, Staudt LA, Griffin DA, Lewis S, Wang S, Potter RA, Singh T, Rodino-Klapac LR. 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;11;11:1167762. doi: 10.3389/fcell.2023.1167762.
 30. Mendell J, Shieh P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Reash N, Iammarino M, Alfano L, Powers B, Woods J, Skura C. Clinical trial highlights: ep. 254a A Phase 2 clinical trial evaluating the safety and efficacy of SRP-9001 for treating patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2021;1;31:S127. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.383
 31. Mendell J, Shieh P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Miller N, Iammarino M, Alfano L, Woods J, Skura C, Mao H. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, gene-delivery clinical trial of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin for Duchenne Muscular Dystrophy (4478). *Neurology*. 2021;13;96(15_supplement):4478. doi: 10.1212/WNL.96.15_supplement.4478
 32. Mendell J, Sheih P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Miller N, Iammarino M, Alfano L, Woods J, Skura C, Mao H. Micro-dystrophin gene delivery for Duchenne muscular dystrophy: a double-blind, randomized placebo-controlled trial. In *Eur J Neurol*. 2021;28(Suppl 1);289. doi: 10.1111/ene.14974.
 33. Mendell JR, Shieh PB, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Powers B, Woods JD, Skura CL. A phase 2 clinical trial evaluating the safety and efficacy of srp-9001 for treating patients with duchenne muscular dystrophy (S23.002). *Neurology*. 2022;3;98(18_supplement):2595. doi: 10.1212/WNL.98.18_supplement.2595.

34. Novack A, Shieh P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Reash N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, gene-delivery clinical trial of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin for Duchenne muscular dystrophy. *J. Neuromuscul. Dis.* 2021;8(S1):S3-S171. doi: 10.3233/JND-219006
35. O'Rourke E, Mendell J, Shieh P, Sahenk Z, Lehman K, Lowes L, Reash N, Iammarino M, Alfano L, Powers B, Woods J. eP201: A phase 2 clinical trial evaluating the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec for treating patients with Duchenne muscular dystrophy. *Genet Med.* 2022;1;24(3):S124. doi: 10.1016/j.gim.2022.01.237
36. NCT03769116. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) for Duchenne muscular dystrophy (DMD). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769116>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
37. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, Leon-Astudillo C, Nascimento A, Proud C, Schara-Schmidt U, Veerapandiyam A, Zaidman CM, Guridi M, Murphy AP, Reid C, Wandel C, Asher DR, Darton E, Mason S, Potter RA, Singh T, Zhang W, Fontoura P, Elkins JS, Rodino-Klapac LR. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med.* 2025;31(1):332-341. doi: 10.1038/s41591-024-03304-z.
38. McDonald CM, Elkins JS, Dharmarajan S, Gooch K, Ciobanu T, Lansdall CJ, Murphy AP, McDougall F, Mercuri EM, Audhya I; EMBARK Study Group. Caregiver global impression observations from EMBARK: a phase 3 study evaluating delandistrogene moxeparvovec in ambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurol Ther.* 2025;14(1):211-225. doi: 10.1007/s40120-024-00685-8.
39. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri E, Ciafaloni E, Komaki H, Leon-Astudillo C, Nascimento A, Proud C, Schara-Schmidt U, Veerapandiyam A, Zaidman C, Murphy A, Reid C, Asher D, Darton E, Mason S, Fontoura P, Elkins J, Rodino-Klapac L. Safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec versus placebo in Duchenne muscular dystrophy: phase 3 EMBARK primary results (423P). *Neuromuscul Disord.* 2024;43(Suppl 1):104441.294. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.303.
40. Muntoni F, Mercuri E, Schmidt US, Komaki H, Richardson J, Singh T, et al. EMBARK, a Phase 3 trial evaluating safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne muscular dystrophy (DMD): study design

- and baseline characteristics (P5-8.012). *Neurology*. 2023;25;100(17 Suppl 2). doi: 10.1212/WNL.0000000000203455.
41. Muntoni F, Mercuri E, Schara-Schmidt U, Komaki H, Richardson J, Singh T, Guridi M, Mason S, Murphy AP, Hu L, Reid C, Darton E, Wandel C, Mendell JR. EMBARK study design: phase 3 trial evaluating the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(Suppl 1):18-118. doi: 10.1111/dmcn.15477.
 42. Vandenborne K, Walter G, Straub V, Willcocks R, Forbes S, Ennamuri S, Ding K, Reid C, Murphy A, Manfrini M, Elkins J. 19O Muscle MRI outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy treated with delandistrogene moxeparvovec: findings from EMBARK Part 1. *Neuromuscul. Dis.* 2024;1;43:104441-735. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.744.
 43. Walter G, Vandenborne K, Bourke J, Soslow J, Mason S, Palatinsky E, Wandel C, Ding K, Reid C, Murphy A, Manfrini M. 428P Cardiac MRI outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy treated with delandistrogene moxeparvovec: findings from EMBARK Part 1. *Neuromuscul. Dis.* 2024;1;43:104441-299. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.308.
 44. EUCTR2019-003374-91-ES. A phase 3 multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled systemic gene delivery study to evaluate the safety and efficacy of SRP-9001 in subjects with Duchenne muscular dystrophy (EMBARK). 2021. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
 45. NCT05096221. A gene transfer therapy study to evaluate the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD) (EMBARK). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096221>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
 46. NCT05881408. A gene transfer therapy study to evaluate the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in non-ambulatory and ambulatory participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD) (ENVISION). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05881408>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
 47. Muntoni F, Mercuri E, McDonald C, Desguerre I, Tulinius M, Proud C, Furgerson M, Murphy A, De Ford C, Feng T, Reid C, Wandel C, Shelton N. ENVISION, a phase

- 3, randomized trial evaluating the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec in Duchenne muscular dystrophy: study design (P47). *Neuromuscul Disord.* 2023;33(Suppl 1):S70. doi: 10.1016/j.nmd.2023.07.028.
48. EUCTR2020-002372-13-FR. A phase 3, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled systemic gene transfer therapy study to evaluate the safety and efficacy of SRP-9001 in non-ambulatory and ambulatory subjects with Duchenne muscular dystrophy (ENVISION) – ENVISION. 2022. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002372-13/FR>unctionio. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
49. EUCTR2020-002372-13-IT. A phase 3, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled systemic gene transfer therapy study to evaluate the safety and efficacy of SRP-9001 in non-ambulatory and ambulatory subjects with Duchenne muscular dystrophy (ENVISION) – ENVISION. 2022. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002372-13/IT>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
50. Juříková L, Masárová L, Panovský R, Pešl M, Revendová KŽ, Volný O, Feitová V, Holeček T, Kincl V, Danhofer P, Vohánka S, Haberlová J, Podolská K. Decreased quality of life in Duchenne muscular disease patients related to functional neurological and cardiac impairment. *Front Neurol.* 2024;8;15:1360385. doi: 10.3389/fneur.2024.1360385.

ANEXO I

Ferramentas para mensuração dos desfechos de interesse desta revisão e utilizadas nos ECR incluídos.

Ferramenta	Descrição	Referência
North Star Ambulatory Assessment (NSAA)	- Desfecho: função motora - Ferramenta com 17 itens (atividades) - Cada item (atividade) é classificado como: 2 – atividade normal, 1 – atividade alterada, mas a meta é atingida independente da assistência física de outro ou 0 – incapacidade de atingir a meta de modo independente - Pontuação mínima = 0 /máxima = 34, onde quanto menor a pontuação, pior a função motora (maior a dependência)	Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. Revised North Star Ambulatory Assessment for Young Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. PLoS One. 2016;5;11(8):e0160195. doi: 10.1371/journal.pone.0160195.
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System: Mobility tool (PROMIS mobility)	- Desfecho: função com ênfase em mobilidade - Ferramenta com 8 itens - Subconjunto da ferramenta PROMIS (sistemas de mensuração de resultados de autorrelato de função de saúde física) que avalia a capacidades de mobilidade autopercebidas de um indivíduo, como levantar-se de uma cadeira ou correr - Pontuação mínima de cada item = 1 (pior função de mobilidade); pontuação máxima = 5 (melhor função de mobilidade), onde pontuações mais altas indicam melhor resultado clínico - Ferramenta: “Nos últimos 7 dias...	Bevans M, Ross A, Cella D. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): efficient, standardized tools to measure self-reported health and quality of life. Nurs Outlook. 2014;62(5):339-45. doi: 10.1016/j.outlook.2014.05.009.

	1. ... eu conseguia praticar esportes e exercícios que outras crianças da minha idade conseguiam”. 2. ... eu conseguia me levantar do chão”. 3 ... eu conseguia acompanhar quando brincava com outras crianças”. 4. ... eu conseguia mover minhas pernas”. 5. ... eu conseguia ficar de pé sozinho”. 6. ... eu conseguia ficar na ponta dos pés”. 7. ... eu conseguia subir escadas sem me segurar em nada”. 8. ... eu tenho conseguido fisicamente fazer as atividades que mais gosto”.	
Patient-Reported Outcomes Measurement Information System: Upper extremity function tool (PROMIS Upper extremity function)	• Desfecho: função motora de membros superiores • Ferramenta com 9 itens • Subconjunto da ferramenta PROMIS (sistemas de mensuração de resultados de autorrelato de função de saúde física) que avalia as atividades que exigem o uso da extremidade superior (ombro, braço e mão) • Pontuação mínima de cada item = 1 (não é capaz de fazer a ação, indicando pior função da extremidade superior); pontuação máxima: 5 5 (sem problemas para a execução, indicando melhor função), onde pontuações mais altas indicam melhor resultado clínico. • Ferramenta: 1. Você consegue cortar sua comida usando utensílios de cozinha?	Bevans M, Ross A, Cella D. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): efficient, standardized tools to measure self-reported health and quality of life. Nurs Outlook. 2014;62(5):339-45. doi: 10.1016/j.outlook.2014.05.009.

	2. Você consegue abrir uma lata com um abridor de latas manual? 3. Você consegue abrir e fechar um zíper? 4. Você consegue abotoar sua camisa? 5. Você consegue cortar um pedaço de papel com uma tesoura? 6. Você consegue dar um nó ou um laço? 7. Você consegue abrir uma caixa de leite nova? 8. Você consegue levantar uma pintura ou imagem pesada para pendurar na parede acima do nível dos olhos? 9. Você consegue passar um peru ou presunto de 20 libras (10 kg) para outras pessoas na mesa?	
Tempo para se levantar do chão (TTR)	• Desfecho: função motora • Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante ficar em pé na posição ereta com os braços ao lado do corpo, partindo do decúbito supino com os braços ao lado do corpo.	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, et al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.
Tempo para subir 4 degraus	• Desfecho: função motora • Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante subir 4 degraus padrão (cada degrau tinha 6 polegadas de altura).	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, e al. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.
Tempo para andar ou correr 10 metros	• Desfecho: função motora	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, Main M, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Carlesi A, Bonetti AM, Zucchini E,

	• Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante correr ou andar 10 metros (em uma passarela reta) a partir de uma posição ereta.	De Sanctis R, Scutifero M, Bianco F, Rossi F, Motta MC, Sacco A, Donati MA, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Pane M, Pasquini E, Bruno C, Vita G, de Waure C, Bertini E, Mercuri E. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.
Tempo para andar ou correr 100 metros	• Desfecho: função motora • Quantifica o tempo necessário (em segundos) para o participante correr ou andar 100 metros (em uma passarela reta) a partir de uma posição ereta.	Mazzone E, Martinelli D, Berardinelli A, Messina S, D'Amico A, Vasco G, Main M, Doglio L, Politano L, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Carlesi A, Bonetti AM, Zucchini E, De Sanctis R, Scutifero M, Bianco F, Rossi F, Motta MC, Sacco A, Donati MA, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Pane M, Pasquini E, Bruno C, Vita G, de Waure C, Bertini E, Mercuri E. North Star Ambulatory Assessment, 6-minute walk test and timed items in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2010;20(11):712-6. doi: 10.1016/j.nmd.2010.06.014.

ANEXO II

Estratégias de buscas para as bases ou repositórios eletrônicos

Fonte de informação	Estratégia de busca	Resultado 30/12/2024
CENTRAL	#1 MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees #2 "Cardiomyopathy, Dilated, 3B" OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked" OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood" OR "Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood" OR "Becker Muscular Dystrophy" OR "Becker's Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Becker's" OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type" OR "Muscular Dystrophy, Becker" OR "Muscular Dystrophy, Becker Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type" OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Becker Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Becker Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne-Becker" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types" #3 #1 OR #2 #4 "Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "Delandistrogene moxeparvovec rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG-6356" OR "SRP 9001"	26

	#5 #3 AND #4 In trials	
Embase	#1 'duchenne muscular dystrophy'/exp OR 'duchenne muscular dystrophy' #2 'cardiomyopathy, dilated, 3b' OR 'cardiomyopathy, dilated, x-linked' OR 'childhood muscular dystrophy, pseudohypertrophic' OR 'childhood pseudohypertrophic muscular dystrophy' OR 'duchenne muscular dystrophy' OR 'duchenne-type progressive muscular dystrophy' OR 'duchenne type progressive muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, childhood, pseudohypertrophic' OR 'muscular dystrophy, duchenne type' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic' OR 'pseudohypertrophic muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic progressive, duchenne type' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic, childhood' OR 'progressive muscular dystrophy, duchenne type' OR 'pseudohypertrophic childhood muscular dystrophy' OR 'pseudohypertrophic muscular dystrophy, childhood' OR 'becker muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy pseudohypertrophic progressive, becker type' OR 'muscular dystrophy, becker' OR 'muscular dystrophy, becker type' OR 'muscular dystrophy, pseudohypertrophic progressive, becker type' OR 'duchenne and becker muscular dystrophy' OR 'duchenne-becker muscular dystrophy' OR 'duchenne becker muscular dystrophy' OR 'muscular dystrophy, duchenne-becker' OR 'muscular dystrophy, duchenne and becker types' #3 #1 OR #2 #4 'delandistrogene moxeparvovec'/exp OR 'delandistrogene moxeparvovec' #5 'elevidys' OR 'delandistrogene moxeparvovec' OR 'delandistrogene moxeparvovec-rokl' OR 'delandistrogene moxeparvovec rokl' OR 'srp-9001' OR 'rg 6356' OR 'rg-6356' OR 'srp 9001' #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6	71

	#8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	
LILACS via BVS	#1 mh:"Distrofia Muscular de Duchenne" OR mh:"Muscular Dystrophy, Duchenne" OR (Distrofia Muscular Pseudo-Hipertrófica) OR (Distrofia Muscular do Tipo Duchenne) OR (Distrofia Muscular de Becker) OR (Distrofia Muscular do Tipo Becker) OR (C05.651.534.500.300\$) OR (C10.668.491.175.500.300\$) OR (C16.320.322.562\$) OR (C16.320.577.300\$) OR (Cardiomyopathy, Dilated, 3B) OR (Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked) OR (Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Muscular Dystrophy) OR (Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood) OR (Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type) OR (Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy) OR (Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood) OR (Becker Muscular Dystrophy) OR (Becker's Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Becker's) OR (Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Muscular Dystrophy, Becker) OR (Muscular Dystrophy, Becker Type) OR (Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type) OR (Duchenne and Becker Muscular Dystroph) OR (Duchenne-Becker Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Becker Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne-Becker) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types) AND	0

	#2 "Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "Delandistrogene moxeparvovec rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG-6356" OR "SRP 9001" Coleção Completa BVS – sem MEDLINE	
MEDLINE via Pubmed	#1 "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] #2 "Cardiomyopathy, Dilated, 3B" OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked" OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood" OR "Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood" OR "Becker Muscular Dystrophy" OR "Becker's Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Becker's" OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type" OR "Muscular Dystrophy, Becker" OR "Muscular Dystrophy, Becker Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type" OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Becker Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Becker Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne-Becker" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types" #3 #1 OR #2	25

	#4 "Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "Delandistrogene moxeparvovec rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG-6356" OR "SRP 9001" #5 #3 AND #4	
ClinicalTrials.gov	Condition: "Muscular Dystrophy, Duchenne" OR "Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type" Intervention: "Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG-6356" OR "SRP 9001" Study status: All studies	10
ICTRP-WHO	Condition: "Muscular Dystrophy, Duchenne" OR "Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type" Intervention: "Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG-6356" OR "SRP 9001" Recruitment status: ALL	13
DANS	("Muscular Dystrophy, Duchenne" OR "Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Duchenne	0

	Muscular Dystrophy" OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic" OR "Muscular Dystrophy, Duchenne Type" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic" OR "Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type") AND ("Elevidys" OR "Delandistrogene moxeparvovec" OR "Delandistrogene moxeparvovec-rokl" OR "Delandistrogene moxeparvovec rokl" OR "SRP-9001" OR "RG 6356" OR "RG- 6356" OR "SRP 9001")	
--	--	--

Legenda: BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials; DANS: Data Archiving and Networked Services; EMBASE: Excerpta Medica Database; ICTRP-WHO: International Clinical Trials Registry Platform - World Health Organization; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online.

ANEXO III

Referências excluídas após a leitura de texto completo pois o desenho do estudo não era relevante (estudo de braço único).

1. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Lewis S, Church K, Shell R, Potter RA, Griffin DA, Hogan M, Wang S, Mason S, Darton E, Rodino-Klapac LR. 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;69(1):93-98. doi: 10.1002/mus.27955.
2. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Lewis S, Church K, Shell R, Potter RA, Griffin DA, Pozsgai E, Hogan M, Hu L, Mason S, Darton E, Rodino-Klapac LR. A phase 1/2a trial of delandistrogene moxeparvovec in patients with DMD: 4-year update (P.134). *Neuromuscul Disord*. 2022;32(Suppl 1):S102-3. doi: 10.1016/j.nmd.2022.07.251.
3. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, Nease C, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Vaiea J, Lewis S, Church K. Phase 1/2a trial of SRP-9001 in patients with Duchenne muscular dystrophy: 3-year safety and functional outcomes (S23.004). *Neurology*. 2022 May 3;98(18 Suppl):2568. doi: 10.1212/WNL.98.18_supplement.2568.
4. Mendell JR, Sahenk Z, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Signorovitch J, Jin J, Gao P, Mason S, Elkins J, Rodino-Klapac LR. Five-year outcomes with delandistrogene moxeparvovec in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD): a phase 1/2a study (425P). *Neuromuscul Disord*. 2024;43(Suppl 1):104441.296. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.305.
5. NCT03375164. A gene transfer therapy study to evaluate the safety of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
6. Proud C, Zaidman C, McDonald CM, Day J, Thrasher P, Asher D, Murphy A, Guridi M, Ding K, Reid C, Lewis S, Magistrado-Coxen P, Palatinsky E, Wandel C, Potter R, Rodino-Klapac L, Mendell JR. Micro-dystrophin expression and safety with delandistrogene moxeparvovec gene therapy for DMD in a broad population: phase 1B trial (ENDEAVOR) (424P). *Neuromuscul Disord*. 2024;43(Suppl 1):104441.295. doi: 10.1016/j.nmd.2024.07.304.
7. Zaidman CM, Proud CM, McDonald CM, Lehman KJ, Goedeker NL, Mason S, Murphy AP, Guridi M, Wang S, Reid C, Darton E, Wandel C, Lewis S, Malhotra J, Griffin DA, Potter RA, Rodino-Klapac LR, Mendell JR. Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ≥ 4 to < 8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1-Year Interim Results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR). *Ann Neurol*. 2023;94(5):955-968. doi: 10.1002/ana.26755.
8. Zaidman C, Proud C, McDonald CM, Giblin K, Collins L, Wang S, et al. ENDEAVOR: a gene delivery study to evaluate the safety of and expression from SRP-9001 in Duchenne muscular dystrophy (EP.152). *Neuromuscul Disord*. 2021;31(Suppl 1):S95. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.177.

9. Zaidman C, Proud C, McDonald CM, Mason S, Guridi M, Wang S, et al. One-year data from ENDEAVOR, a phase 1b trial of delandistrogene moxeparvovec in boys with DMD (P.129). *Neuromuscul Disord.* 2022;32(Suppl 1):S101. doi: 10.1016/j.nmd.2022.07.245.
10. Zaidman C, Proud C, McDonald CM, Mason S, Guridi M, Wang S, Reid C, Darton E, Wandel C, Lewis S, Malhotra J, Griffin DA, Potter RA, Rodino-Klapac LR, Mendell JR. Poster 199: One-year ENDEAVOR data (ambulatory, ≥ 4 - to < 8 -year-olds): phase 1b trial of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(Suppl 1):18-118. doi: 10.1111/dmcn.15477.
11. NCT04626674. A gene transfer therapy study to evaluate the safety of and expression from delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD) (ENDEAVOR). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04626674>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
12. NCT06241950. A gene transfer therapy study to evaluate the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) following imlifidase infusion in participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD) determined to have pre-existing antibodies to recombinant adeno-associated virus serotype (rAAVrh74). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06241950>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
13. NCT06597656. A gene transfer therapy to evaluate the safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) following therapeutic plasma exchange (plasmapheresis) in participants with Duchenne muscular dystrophy (DMD) and pre-existing antibodies to AAVrh74 (HORIZON). 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06597656>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
14. NCT06128564. A gene delivery study to evaluate the safety and expression of delandistrogene moxeparvovec in participants under the age of four with Duchenne muscular dystrophy (DMD) (ENVOL). 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06128564>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
15. NCT05967351. A long-term follow-up study of participants who received delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) in a previous clinical study (EXPEDITION). 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05967351>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
16. EUCTR2022-003407-15-ES. An open-label, systemic gene delivery study to evaluate the safety, tolerability and expression of SRP-9001 in association with imlifidase in subjects with Duchenne muscular dystrophy with pre-existing antibodies to rAAVrh74. 2023. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-003407-15/ES>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.
17. Mercuri E, Desguerre I, Gangfuss A, Servais L, Nascimento A, Zhang B, Murphy A, Reid C, Wandel C, Singh T, Guridi M, Muntoni F. ENVOL, a phase 2, open-label trial evaluating the safety and expression of delandistrogene moxeparvovec in Duchenne muscular dystrophy: study design (P46). *Neuromuscul Disord.* 2023;33(Suppl 1):S70. doi: 10.1016/j.nmd.2023.07.027.
18. CTIS2023-509901-57-00. A two-part, open-label systemic gene delivery study to evaluate the safety and expression of RO7494222 (SRP-9001) in subjects under the age of four with Duchenne

muscular dystrophy - BN43881. 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/ct-public-api/trials/CTIS2023-509901-57-00>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.

19. EUCTR2022-000691-19-DE. A two-part, open-label systemic gene delivery study to evaluate the safety and expression of RO7494222 (SRP-9001) in subjects under the age of four with Duchenne muscular dystrophy - ENVOL. 2022. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2022-000691-19/DE>. Acessado em 03 de fevereiro de 2025.

ANEXO IV

Características do ECR em andamento⁴⁶⁻⁴⁹

Nome	ENVISION study
Registro	NCT05881408, EUCTR2020-002372-13-FR, EUCTR2020-002372-13-IT
Link acesso	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05881408
Desenho de estudo	Ensaio clínico randomizado <i>cross-over</i> , multicêntrico, fase III
Status	Ativo, recrutando
Título	A Gene Transfer Therapy Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Delandistrogene Moxeparvovec (SRP-9001) in Non-Ambulatory and Ambulatory Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ENVISION)
Data início	31/05/2023
Data prevista para término	30/06/2028
População	Coorte 1: meninos com diagnóstico de DMD, em estágio não ambulatorial. Coorte 2: meninos de 8 a 18 anos de idade com diagnóstico de DMD, em estágio ambulatorial.
Intervenção	Elevidys [®]
Comparador	Placebo
Desfechos	Mudança na pontuação total no teste de desempenho do membro superior após 72 semanas.
Fonte de financiamento	Sarepta Therapeutics, Inc.

ANEXO V

Classificação e julgamento do risco de viés dos ECR incluídos

Domínio/estudo	Estudo 102 ²⁹⁻³⁶	EMBARK ³⁷⁻⁴⁵
Geração da sequência de alocação	BAIXO RISCO Citação: “<i>Following a screening period of up to 4 weeks, participants were randomized 1:1 by Interactive Voice/Web Response System to receive a single IV administration of either delandistrogene moxeparvovec or placebo (up to 10 mL/kg lactated ringer’s solution)</i>” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.	BAIXO RISCO Citação: “<i>Patients were randomized (1:1 ratio) by interactive response technology to either a single IV administration of commercial process delandistrogene moxeparvovec material (1.33×10^{14} vector genomes per kilogram (vg/kg), linear ...</i>” Comentário: o método de geração da sequência randômica foi descrito e parece adequado.
Sigilo de alocação	BAIXO RISCO Citação: “<i>Following a screening period of up to 4 weeks, participants were randomized 1:1 by Interactive Voice/Web Response System to receive a single IV administration of either delandistrogene moxeparvovec or placebo (up to 10 mL/kg lactated ringer’s solution)</i>”	BAIXO RISCO Citação: “<i>The random allocation sequence was saved in the interactive response technology system, which automatically assigned treatment based on sequence</i>”

		Comentário: as características inerentes do método utilizado para randomização aparentam manter adequado sigilo de alocação.	Comentário: o método para manutenção do sigilo foi descrito e parece adequado.
Mascaramento (participantes e equipe)	<i>Função motora (NSAA, PROMIS)</i>	BAIXO RISCO Citação: <i>“To maintain blinding, participants who were randomized to receive delandistrogene moxeparvovec in Part 1 received up to 10 mL/kg of placebo in Part 2.”</i> Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.	BAIXO RISCO Citação: <i>“All patients, parents/caregivers, investigators and site staff were blinded, except for the unblinded site pharmacist.”</i> Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.
	<i>Eventos adversos graves</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
	<i>Qualidade de vida (medida por escalas validadas)</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Função motora (testes de</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.

	conômetro ou distâncias)		
	Função Pulmonar	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima.
	Força muscular	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	Amplitude de movimento	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	Impressão global do cuidador	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima.
	Expressão da microdistrofina	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Função motora (NSAA, PROMIS)	BAIXO RISCO Citação: “ <i>To maintain blinding, participants who were randomized to receive delandistrogene moxeparvovec in Part 1 received up to 10 mL/kg of placebo in Part 2.</i> ” Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.	BAIXO RISCO Citação: “ <i>All patients, parents/caregivers, investigators and site staff were blinded, except for the unblinded site pharmacist.</i> ” Comentário: o método para mascaramento foi descrito e parece adequado.

	<i>Eventos adversos graves</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
	<i>Qualidade de vida (medida por escalas validadas)</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Função motora (testes de conômetro ou distâncias)</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
	<i>Função Pulmonar</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Função cardíaca</i>	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima.
	<i>Força muscular</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Amplitude de movimento</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Impressão global do cuidador</i>	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Idem acima.
	<i>Expressão da microdistrofina</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.

	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Idem acima.
Dados incompletos dos desfechos	Função motora (NSAA, PROMIS)	BAIXO RISCO Citação: “All 41 participants completed Part 1 of the study (...) All 21 participants who had received placebo in Part 1 received delandistrogene moxeparvovec in Part 2. Of the 20 participants treated with delandistrogene moxeparvovec in Part 1, 18 received placebo in Part 2, and two patients did not: one patient had to be tapered off steroids due to a steroid-related AE and another patient required elective surgery for a femoral fracture, unrelated to treatment, which involved significant recovery time. Both patients continue to be followed for efficacy and safety in the open-label extension phase of the study.” Comentário: Todos os participantes randomizados concluíram a parte 1 do estudo. A presente revisão sistemática considerou apenas esses dados para realizar análises.	ALTO RISCO Citação: “Among the TR-SAEs, no life-threatening events, deaths or study discontinuations were reported, and all have resolved.” Comentário: nenhum participante descontinuou o tratamento em ambos os grupos na parte 1 do estudo. Contudo, ao analisar os dados extraídos do suplemento do estudo (Supplementary Table 2. Secondary endpoints), para o desfecho de função motora avaliado pelo PROMIS, não foram apresentados os dados de acompanhamento (após 52 semanas) para o total de participantes no grupo placebo (n=62) ou no grupo intervenção (n=63). As perdas no acompanhamento para o PROMIS das extremidades superiores foram de 9,5% no grupo intervenção (6 participantes) e 6,5% no grupo placebo (4 participantes). E para o PROMIS de mobilidade, essas perdas foram de 9,5% no grupo

		Observação: Entre os 20 participantes randomizados para o grupo placebo na parte 2 do estudo, dois não receberam o placebo, mas continuaram com o acompanhamento e foram considerados nas análises de eventos adversos graves e totais. Dados desses participantes não foram considerados para as análises dos outros desfechos.	intervenção (6 participantes) e 4,8% no grupo placebo (3 participantes).
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Citação: “ <i>Among the TR-SAEs, no life-threatening events, deaths or study discontinuations were reported, and all have resolved.</i> ” Comentário: nenhum participante descontinuou o tratamento em ambos os grupos na parte 1 do estudo. E os dados completos do acompanhamento dos participantes estavam presentes na análise dos eventos adversos graves.
	Qualidade de vida (medida por escalas validadas)	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.

	Função motora (testes de conômetro ou distâncias)	BAIXO RISCO Idem acima.	ALTO RISCO Citação: “ <i>Among the TR-SAEs, no life-threatening events, deaths or study discontinuations were reported, and all have resolved.</i> ” Comentário: nenhum participante descontinuou o tratamento em ambos os grupos na parte 1 do estudo. Contudo, ao analisar os dados extraídos do suplemento do estudo (Supplementary Table 2. Secondary endpoints), para o desfecho de tempo para se levantar do chão, tempo para andar/correr 10 ou 100 metros, tempo para subir 4 degraus, as perdas de seguimento variaram entre 1,5% (1 participante) a 6,3% (4 participantes) no grupo intervenção; e 1,6% (1 participantes) a 8,0% (5 participantes) no grupo placebo.
	Função Pulmonar	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	Função cardíaca	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Citação: “ <i>A subset of patients who received delandistrogene moxeparvovec (1.33×10^{14} vg/kg;</i>

			<i>n=19) or placebo (n=20) underwent non-contrast cMRI at preselected sites per protocol.”</i> Comentário: Os dados desse desfecho foram extraídos de um resumo de congresso, Walter et al., 2024⁴³, o qual incluiu na análise os dados de um subgrupo de participantes da parte 1 do estudo EMBARK (19 do grupo intervenção e 20 do grupo placebo) que foi submetido ao exame de imagem.
	<i>Força muscular</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Amplitude de movimento</i>	Desfecho não avaliado.	Desfecho não avaliado.
	<i>Impressão global do cuidador</i>	Desfecho não avaliado.	BAIXO RISCO Comentário: Os dados desse desfecho foram extraídos da publicação McDonald et al., 2024³⁸, o qual incluiu na análise os dados de todos os participantes da parte 1 do estudo EMBARK (63 do grupo intervenção e 62 do grupo placebo).
	<i>Expressão da microdistrofina</i>	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Citação: “<i>Western blot analysis of week 12 biopsies in a subset of patients (n = 31) treated in trial sites where biopsies could be performed.</i>”

			Comentário: esse desfecho foi analisado por apenas um subgrupo da amostra (n=31). Observou-se que foram analisados os dados de 17/63 participantes no grupo intervenção e de 14/62 no grupo placebo.
	Eventos adversos totais	BAIXO RISCO Idem acima.	BAIXO RISCO Citação: “ <i>Among the TR-SAEs, no life-threatening events, deaths or study discontinuations were reported, and all have resolved.</i> ” Comentário: nenhum participante descontinuou o tratamento em ambos os grupos na parte 1 do estudo. E os dados completos do acompanhamento dos participantes estavam presentes na análise dos eventos adversos totais.
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT03769116) prospectivamente e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.	BAIXO RISCO Comentário: o protocolo do estudo foi registrado (NCT05096221) prospectivamente e todos os desfechos planejados foram avaliados e seus resultados relatados.

Outros vieses	BAIXO RISCO Comentário: não foram identificadas outras fontes de viés.	BAIXO RISCO Comentário: não foram identificadas outras fontes de viés.
----------------------	--	--

Observação: os desfechos função pulmonar, força muscular, amplitude de movimento e qualidade de vida não foram avaliados e ou relatados pelos EC incluídos e portanto, o risco de viés relacionado aos resultados destes desfechos não foi avaliado.

ANEXO VI

Resultados detalhados para os desfechos de segurança (eventos adversos graves e evento adversos totais)

Eventos adversos graves		
	Estudo 102 ²⁹⁻³⁶ (após 48 semanas)	EMBARC ³⁷⁻⁴⁵ (após 52 semanas)
Participantes com pelo menos um evento adverso grave (% , n/N)	<i>Qualquer</i> Elevidys® 15% (3/20) Placebo 9,5% (2/21) <i>Rabdomiólise</i> Elevidys® 10% (2/20) Placebo 4,8% (1/21) <i>Aumento de transaminases Elevidys®</i> 5% (1/20) Placebo 0% (0/21) <i>Lesão hepática</i> Elevidys® 5% (1/20) Placebo 0% (0/21) <i>Morte</i> Elevidys® 0% (0/20) Placebo 0% (0/21)	<i>Qualquer</i> Elevidys® 22,2% (14/63) Placebo 8,1% (5/62) <i>Morte</i> Elevidys® 0% (0/63) Placebo 0% (0/62)
Participantes com evento adverso grave relacionado ao tratamento (% , n/N)	----	Elevidys® 11,1% (7/63) Placebo 0% (0/62)
Eventos adversos totais		
Participantes com pelo menos um evento	<i>Qualquer</i> Elevidys® 100% (20/20) Placebo 100% (21/21)	<i>Qualquer</i> Elevidys® 98,4% (62/63) Placebo 91,9% (57/62)

adverso, mais frequentes (% n/N)	<i>Vômitos</i> Elevidys® 60% (12/20) Placebo 19% (4/21) <i>Náuseas</i> Elevidys® 30% (6/20) Placebo 9,5% (2/21) <i>Diminuição do apetite</i> Elevidys® 30% (6/20) Placebo 0% (0/21) <i>Aumento de gama-glutamil transferase</i> Elevidys®: 25% (5 participantes) Placebo: 0% (0/21)	<i>Distúrbios gastrointestinais</i> Elevidys® 79,4% (50/63) Placebo 53,2% (33/62) <i>Infecções</i> Elevidys® 76,2% (48/63) Placebo 69,4 (43/62)
-------------------------------------	--	--

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne; IC: Intervalo de Confiança.