Nota Técnica 377930

Data de conclusão: 18/07/2025 16:39:18

Paciente

Idade: 5 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Caxias do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 377930

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: (G71.0) distrofia muscular

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: delandistrogeno moxeparvoveque

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: delandistrogeno moxeparvoveque

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides, como a prednisona, e tratamento farmacológico sintomático e de manejo das complicações, destacando-se os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), a exemplo do captopril, betabloqueadores para cardiomiopatia, como o propranolol e metoprolol e diuréticos como a hidroclorotiazida; todos disponíveis a partir do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva é dos municípios. Também encontram-se disponíveis tratamentos não farmacológicos como oxigenoterapia domiciliar para insuficiência cardíaca congestiva, transplante cardíaco se cardiomiopatia dilatada grave, órteses e cirurgias para correção da escoliose, além de outras intervenções multidisciplinares como atendimento fonoaudiológico e fisioterapêutico que podem ser indicados conforme o quadro clínico do paciente.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: delandistrogeno moxeparvoveque

Custo da tecnologia: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: delandistrogeno moxeparvoveque

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O delandistrogene moxeparvovec é um produto de terapia gênica (PTA) de transferência para o tratamento da DMD. Elaborado por engenharia genética, é composto por um transgene: um complexo formado por um vetor - adenovírus - ao qual se inseriu uma cópia de um gene capaz de produzir uma versão diminuída de distrofina - microdistrofina. Desta forma, espera-se que os pacientes submetidos ao tratamento com delandistrogene moxeparvovec passem a produzir a proteína microdistrofina (6).

Ocorre que o gene DMD é o maior gene do genoma humano (aproximadamente 14 Kb) e seu tamanho excede a capacidade de transporte do vetor de adenovírus, que comporta aproximadamente um terço do seu tamanho (aproximadamente 5 Kb) (7). Desta forma, para a construção do transgene de delandistrogene moxeparvovec foi necessário produzir um gene de tamanho encurtado. Tal feito se deu a partir de engenharia genética e baseou-se em uma condição análoga à DMD, chamada Distrofia Muscular de Becker (DMB) (8). Diferentemente da mutação presente na DMD, que diminui a quantidade de distrofina funcional produzida pelo gene, a mutação responsável pela DMB resulta na produção de distrofinas menores e parcialmente funcionais; sendo assim, pacientes com DMB tem melhor prognóstico, podendo apresentar formas leves de distrofinopatia, necessitando do uso de cadeira de rodas para locomoção por volta dos 40 anos e expectativa de vida média de 50 anos (9). Tendo a distrofia de Becker como exemplo, foi produzido e acoplado ao vetor viral um gene capaz de codificar uma proteína denominada “microdistrofina”, “distrofina delandistrogene moxeparvovec” ou “microdistrofina/distrofina SRP-9001”, uma versão ligeiramente menor do que a da distrofia de Becker (6). O delandistrogene moxeparvovec, portanto, propõe-se à entrega de um gene com

potencial para codificar uma distrofina funcional, porém diferente daquela produzida por um gene não mutado, o que torna equivocada a assunção de que a tecnologia em questão tenha potencial de cura da DMD. Dada a limitação estrutural imposta, o que se pode esperar enquanto benefício ótimo, ou resultado teórico da tecnologia, é uma condição análoga à distrofia muscular de Becker, caracterizada pela redução na taxa de progressão e atenuação dos sinais e sintomas clínicos da DMD.

Outra nota de destaque, relacionada à estrutura do delandistrogene moxeparvovec, refere-se ao seu vetor viral. Há diferentes subtipos de vetores de adenovírus, sendo que aquele escolhido para compor o transgene da tecnologia em questão apresenta tropismo pelo músculo esquelético, cardíaco e do diafragma, locais alvo para o tratamento da DMD. Contudo, dada a sua administração sistêmica, pela via intravenosa, é amplamente distribuído pelo corpo, incluído órgãos sólidos como o fígado, onde seu capsídeo (invólucro proteico do adenovírus) pode provocar grave reação imunológica (7,10). Esta é a principal preocupação, em termos de segurança, que se impõe ao tratamento com delandistrogene moxeparvovec ou qualquer outra terapia gênica de transferência que utilize vetores virais, haja vista seu potencial letal (10,11). Sendo assim, seu uso requer monitoramento clínico próximo, sendo a administração de glicocorticoides recomendada para o manejo da elevação de enzimas hepáticas (12). Tal situação justifica a necessidade de que os candidatos ao tratamento com a tecnologia sejam testados quanto à presença de anticorpos anti-adenovírus antes da sua administração, a fim de evitar reações imunológicas exacerbadas que levem à morte precoce do paciente.

A eficácia e segurança do delandistrogene moxeparvovec foi avaliada por estudos clínicos de fases I, II e III (12–15). O primeiro estudo que merece destaque trata-se de um ensaio clínico de fase II (SRP-9001-102) multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que envolveu 41 pacientes com idades entre 4 e 8 anos com diagnóstico de DMD e mutação confirmada no gene DMD entre os exons 18 e 58. Foi realizado em duas partes, cada uma com duração de 48 semanas. Os participantes foram randomizados para o grupo tratamento ou placebo na proporção de 1:1. O grupo tratamento recebeu uma aplicação única de delandistrogene moxeparvovec, da mesma forma, aqueles designados ao grupo placebo receberam em dose única. Todos os participantes que receberam placebo na parte 1 foram transferidos para o grupo tratamento na parte 2. Sendo assim, na parte 2, todos os pacientes pertenciam ao grupo tratamento (14).

Os desfechos primários avaliados foram: (i) expressão da microdistrofina SRP-9001 nos músculos dos pacientes na 12ª semana de acompanhamento, em relação à sua expressão ao início do estudo, e (ii) diferença da pontuação da escala NSAA (do inglês, North Star Ambulatory Assessment) na 48ª semana, em relação à pontuação apresentada pelos pacientes ao início do estudo. A NSAA é uma escala de avaliação motora de pacientes com capacidade de deambulação, cuja pontuação varia de 0 a 34, e quanto menor for a pontuação maiores são as deficiências motoras apresentadas pelo paciente. Como desfechos secundários foram avaliados: (i) expressão da distrofina SRP-9001 na 48ª semana e (ii) prevalência de eventos adversos relacionados ao tratamento (14).

Quanto aos resultados, considerando a expressão da microdistrofina SRP-9001 nos músculos ao início e 12 semanas após aplicação única de delandistrogene moxeparvovec, observou-se diferença média de 23,8% e 0,14% na expressão da proteína quando considerado o grupo tratamento e placebo, respectivamente, demonstrando que o uso da tecnologia provocou aumento na quantidade de microdistrofina SRP-9001 no tecido muscular dos pacientes tratados ($P<0,001$) (14) .

Entretanto, é importante reconhecer que, embora o delandistrogene moxeparvovec tenha como objetivo aumentar a expressão muscular de distrofina naqueles pacientes diagnosticados com DMD, o que se espera como resultado do uso desta tecnologia não é, necessariamente, o

aumento na quantidade desta proteína, mas sim o resultado provocado pelo aumento da sua expressão, qual seja: a melhora da funcionalidade ou, em outras palavras, que o paciente melhore sua habilidade/autonomia motora e respiratória. Sendo assim, a avaliação da concentração desta proteína após o uso da tecnologia é classificada como um desfecho substituto (que sugere melhora), e não como um desfecho clínico (que demonstre melhora).

Para a avaliação do benefício clínico foi considerada a mudança na pontuação do escore NSAA. A análise desse desfecho na parte 1, às 48 semanas, demonstrou diferença média de +1,7 pontos (desvio padrão/DP 0,6) no grupo de tratamento e de +0,9 (DP 0,6) pontos no grupo placebo, sendo a diferença entre os grupos aferida em 0,8 pontos (P=0,37), valor que demonstra ausência de diferença estatisticamente significativa ao se comparar os grupos tratamento e placebo (14). Desta forma, podemos dizer que os resultados deste estudo não demonstraram benefício clínico com o uso do delandistrogene moxeparvovec em pacientes com DMD às 48 semanas após a administração da tecnologia.

Os resultados de mudança na escala NSAA também foram avaliados de forma estratificada, considerando-se os grupos com idade entre 4 a 5 e 6 a 7 anos. A análise do subgrupo de 4 a 5 anos de idade demonstrou diferença média entre os grupos de +2,5 pontos (P=0,0172), resultado que sugere benefício clínico com o uso da tecnologia nesta população. Já na análise do subgrupo de 6 a 7 anos de idade, observou-se diferença média de -0,7 até a 48ª semana na pontuação da NSAA entre os grupos, resultado não estatisticamente significativo (P=0,5384) (14).

A despeito da relatada diferença estatisticamente significativa no grupo de 4 a 5 anos é preciso considerar que a análise estratificada por idade trata-se de estratégia não prevista no protocolo de pesquisa clínica do estudo supracitado (publicado em dezembro de 2018), tendo sido incorporado ao mesmo em agosto de 2023, o que seria o mesmo que dizer que o tamanho de amostra e análises estatísticas utilizadas na análise dos achados não foram planejadas para avaliar tais resultados (16). Na seção de métodos do estudo os autores informam que tais análises têm apenas natureza descritiva, e não analítica (14). Sendo assim, há que se interpretar os dados com cautela, em especial devido ao diminuto número de pacientes incluídos nestes subgrupos, que diminuem a representatividade dos achados e comprometem a confiabilidade dos resultados; em suma: comprometem tanto a validade interna quanto a externa do estudo.

Cabe destacar que a maioria (61%) dos pacientes tinha idade igual ou superior a 6 anos, com mediana de 6,5 e 6,0 nos grupos tratamento e placebo, respectivamente, o que demonstra que a distribuição de idade era similar em ambos os grupos (14). Já quando observada a pontuação na escala NSAA, observa-se mediana de 20 e 22 nos grupos tratamento e placebo; e de 20,5 em ambos os grupos quando considerados apenas os pacientes com idade entre 4 e 5 anos; naqueles com idade entre 6 e 7 anos a diferença foi maior, alcançando mediana de 20 no grupo tratado e 24 no grupo placebo (14). Tal fato sugere que, apesar do processo de randomização dos pacientes ter considerado a idade, este não considerou a variabilidade da função motora, haja vista a disparidade nas pontuações medianas nos grupos. Esta discrepância configura-se como uma limitação, uma vez que ignora a heterogeneidade da apresentação da condição entre os participantes.

Além do estudo SRP-9001-102, apresentam-se os resultados interinos do ensaio ENDEAVOR (SRP-9001-103), um estudo aberto, de coorte (fase Ib) que incluiu 20 pacientes do sexo masculino, com idade entre 4 e 7 anos, que receberam uma única infusão intravenosa de delandistrogene moxeparvovec e cujo desfecho primário foi a diferença na pontuação da escala NSAA comparada à diferença na pontuação desta escala apresentada por indivíduos participantes de uma coorte de história natural da doença (acompanhados ao longo do tempo sem que tenham recebido tratamento), ponderado por escore de propensão.

Ao fim de 1 ano, os pacientes que receberam o tratamento demonstraram diferença média na pontuação da NSAA aferida em +4,0 (DP 3,5). Quando este resultado foi comparado com aquele da coorte de história natural externa ponderado por escore de propensão observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos (média de +3,2 com DP de 0,6; P<0,0001).

Apesar do resultado ser animador, sugerindo benefício clínico com o uso da tecnologia pleiteada, é preciso reconhecer que as limitações deste estudo incluem: (i) o pequeno tamanho da amostra da coorte e (ii) a natureza aberta do estudo. Além disso, embora os pacientes incluídos na coorte histórica tenham sido tratados com doses de manutenção estáveis de corticosteroides, eles não receberam o mesmo aumento de 1 mg/kg/dia na dose de corticosteroides durante os mais de 60 dias pós-tratamento que os pacientes da coorte tratamento receberam.

Ademais, enquanto o estudo com a coorte tratamento foi realizado nos anos 2020, a coorte histórica retrata pacientes acompanhados durante os anos 90, sendo razoável inferir que as oportunidades assistenciais aos pacientes acometidos com DMD podem ter interferido de maneira importante na história natural da doença mesmo sem a introdução de novos tratamentos farmacológicos, caracterizando a coorte tratamento, per si, como uma coorte de melhor prognóstico clínico em relação àquela acompanhada nos anos 90.

O único estudo que finalmente se dedicou à avaliação da eficácia clínica do delandistrogeno moxeparvovec foi o estudo EMBARK (15). Um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou a eficácia do delandistrogene moxeparvovec em pacientes com DMD e idade entre 4 e 7 anos. Como desfecho primário foi considerada a melhora da função motora após uso do delandistrogene moxeparvovec, aferida a partir da mudança na pontuação da escala NSAA. Os resultados mostram que os pacientes tratados com a tecnologia apresentaram diferença média de 2,57 pontos na escala NSAA às 52 semanas após o tratamento, em comparação com a diferença média de 1,92 pontos observada nos pacientes tratados com placebo. Contudo, a diferença de 0,65 pontos entre os grupos tratamento e placebo não alcançou significância estatística (n=125; P=0,24), demonstrando não haver diferença na pontuação entre aqueles que usaram, ou não usaram, a tecnologia pleiteada.

É considerada diferença de magnitude clínica, ou seja, que repercute em benefício percebido pelo paciente, aquela de, pelo menos, 2,3 pontos na escala NSAA (17). Diferenças inferiores a esta podem ser lidas como ausência de impacto clínico. Neste sentido, pode-se dizer que os resultados do estudo EMBARK carecem não apenas de significância estatística, mas também de relevância clínica. Sendo assim, até o momento, não foi observado benefício clínico com o uso do delandistrogene moxeparvovec.

Por fim, cabe compartilhar o caso de uma segunda terapia gênica desenvolvida para o tratamento da DMD, o fordadistrogene movaparpovec. Trata-se de uma terapia gênica de transferência cujo vetor também é um adenovírus atenuado. Ocorre que, assim como o tratamento pleiteado, o fordadistrogene teve sua eficácia clínica avaliada em um ensaio clínico de fase III, denominado CIFREO, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado com pacientes de idade entre 4 e 7 anos e cujo desfecho primário foi a diferença média na escala NSAA um ano após o tratamento. No dia 06 de junho de 2024 a Pfizer, detentora do produto e responsável pela execução do estudo CIFREO, veio a público apresentar seus resultados (18). Conforme anúncio da farmacêutica, e corroborando com os resultados alcançados pelo delandistrogene no estudo ENDEAVOR, os resultados observados não demonstraram melhora no escore NSAA, em outras palavras, o estudo CIFREO também não demonstrou benefício clínico com o uso da terapia gênica.

O mesmo comunicado que apresentou os resultados do ensaio clínico de fase III destaca que o

estudo de fase II denominado DAYLIGHT, cujo objetivo é a avaliação da segurança de tolerabilidade do fordadistrogene movaparpovec em crianças de 2 a 3 anos diagnosticadas com DMD, encontra-se interrompido em virtude de um dos participantes ter evoluído a óbito após administração da terapia gênica. Em suma, o estudo evidencia que medicamentos que aumentam a distrofina não apresentam impacto clínico.

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
DELANDISTROGENO MOXEPARVOVEQUE	1,3 X 10E131 VGV/ML SOL INFUS CT 10 A 70 FR PLAS TRANS X 10 ML		R$ 14.677.138,26	R$ 14.677.138,26

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O delandistrogeno moxeparvoveque é comercializado pelo laboratório farmacêutico Roche Químicos e Farmacêuticos S.A sob o nome comercial Elevidys®. Com base em consulta à tabela CMED em junho de 2025, disponível no site da ANVISA, foi estimado o custo do medicamento para aplicação única. A este custo devem ser somados aqueles referentes ao processo de assistência médica ambulatorial e hospitalar necessárias para a administração da tecnologia ao paciente que será submetido ao tratamento. Trata-se de procedimento ofertado apenas em centros de tratamento especializados que atendam aos requisitos estruturais e que contenham em seu quadro profissional equipe multidisciplinar devidamente treinada e com a expertise necessária para administração segura do medicamento.

É relatado, em literatura científica, prevalência aproximada de 20% na expressão de anticorpos anti-adenovírus na população elegível para o tratamento com a tecnologia em tela, sendo seu uso contra-indicado neste subgrupo. É necessário, portanto, que seja realizada investigação da presença destes anticorpos em momento anterior à administração da tecnologia. Ocorre que este é realizado em um único laboratório nos EUA, aumentando ainda mais os custos implicados na oferta da tecnologia ao paciente em tela (20) .

Até a presente data não foram encontrados avaliações econômicas para delandistrogene moxeparvovec publicados pela CONITEC ou agências internacionais.

Em avaliação de monitoramento do horizonte tecnológico publicada pela CONITEC em março de 2022, acerca dos potenciais medicamentos para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne, uma vasta gama de tratamentos emergentes foram identificados, incluindo terapias com oligonucleotídeos antisense (4 tecnologias em estudos de fase I e II), substituição de genes mediada por vírus adeno-associado recombinante (6 tecnologias, dentre as quais o delandistrogene moxeparvovec) e outras alternativas para o tratamento sintomático da doença em estudos mais avançados, de fase III e IV, sugerindo importante investimento e interesse da indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de tratamentos para a DMD (1). Contudo, cabe destacar que algumas tecnologias que previamente se mostraram promissoras

para tratamento de DMD, a exemplo dos inibidores de miostatina (24) e dos inibidores de NF-?B (25), tiveram seus estudos interrompidos em fase III, haja vista seus resultados não terem demonstrado o benefício clínico que se esperava. Outro caso emblemático é o do atalureno, um oligonucleotídeo antisense destinados ao tratamento da DMD que teve registro sanitário aprovado em regime acelerado por ter demonstrado aumento na expressão de distrofina após seu uso, porém não renovado por falta de benefício clínico aferida nos estudos complementares realizados pela fabricante, sugerindo serem precipitadas as assunções de que o restabelecimento dos níveis desta proteína seriam suficientes para oportunizar melhora funcional ou desacelerar a progressão da doença (26) .

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: ausência de benefício clínico.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: delandistrogeno moxeparvoveque

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A conclusão desfavorável ao pleito encontra respaldo nos seguintes argumentos:
(i) não há demonstração de benefício clinicamente relevante até o momento;
(ii) medicamento de muito alto custo - estimado em, no mínimo, 14 milhões de reais;
(iii) destinada ao tratamento de uma condição para a qual não há cura; e
(iv) tratamentos considerados como equivalentes terapêuticos - que têm por objetivo aumentar a expressão da proteína distrofina - falharam em demonstrar benefício clínico, tendo seu registro negado em agências reguladoras internacionais.
Ademais, a tecnologia pleiteada não representa potencial de cura da DMD. A DMD tem prognóstico reservado, o qual é determinado pelo seu curso natural. Até o momento, nenhuma tecnologia - incluindo o delandistrogene moxeparvovec - demonstrou potencial de mudança no curso da condição. Sendo assim, o não uso da tecnologia pleiteada não torna a doença fatal ou mais grave; o prognóstico tampouco será piorado pela não oferta do tratamento pleiteado.
Por fim, e apesar da escassez de estudos de custo-efetividade, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação (que até o momento não foi demonstrado) não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico - Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamusculard uchene.pdf.
2. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet].

Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/.
3. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. Mol Basel Switz. 2015;20:18168–18184. doi: 10.3390/molecules201018168. Cited: in: : PMID: 26457695.
4. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health. 2015;51:759–764. doi: 10.1111/jpc.12868. Cited: in: : PMID: 25752877. 5. Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC dos, Marques ER. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará / Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy in Ceará. Braz J Dev. 2020;6:69591–69603. doi: 10.34117/bjdv6n9-416.
6. Klimchak AC, Sedita LE, Rodino-Klapac LR, Mendell JR, McDonald CM, Gooch KL, Malone DC. Assessing the value of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy in the United States. J Mark Access Health Policy. 11:2216518. doi: 10.1080/20016689.2023.2216518. Cited: in: : PMID: 37261034.
7. Naso MF, Tomkowicz B, Perry WL, Strohl WR. Adeno-Associated Virus (AAV) as a Vector for Gene Therapy. BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther. 2017;31:317–334. doi: 10.1007/s40259-017-0234-5. Cited: in: : PMID: 28669112.
8. Asher DR, Thapa K, Dharia SD, Khan N, Potter RA, Rodino-Klapac LR, Mendell JR. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy. Expert Opin Biol Ther. 2020;20:263–274. doi: 10.1080/14712598.2020.1725469. Cited: in: : PMID: 32031420.
9. Yazaki M, Yoshida K, Nakamura A, Koyama J, Nanba T, Ohori N, Ikeda S. Clinical characteristics of aged Becker muscular dystrophy patients with onset after 30 years. Eur Neurol. 1999;42:145–149. doi: 10.1159/000008089. Cited: in: : PMID: 10529540.
10. Marshall E. Gene therapy death prompts review of adenovirus vector. Science. 1999;286:2244–2245. doi: 10.1126/science.286.5448.2244. Cited: in: : PMID: 10636774.
11. Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. Nat Rev Genet. 2003;4:346–358. doi: 10.1038/nrg1066. Cited: in: : PMID: 12728277.
12. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF, Iammarino MA, Alfano LN, Nicholl A, Al-Zaidy S, et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Neurol. 2020;77:1122–1131. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1484. Cited: in: : PMID: 32539076.
13. Zaidman CM, Proud CM, McDonald CM, Lehman KJ, Goedeker NL, Mason S, Murphy AP, Guridi M, Wang S, Reid C, et al. Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ?4 to <8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1-Year Interim Results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR). Ann Neurol. 2023;94:955–968. doi: 10.1002/ana.26755. Cited: in: : PMID: 37539981.
14. Mendell JR, Shieh PB, McDonald CM, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Sabo B, et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol. 2023;11:1167762. doi: 10.3389/fcell.2023.1167762. Cited: in: : PMID: 37497476.
15. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, et al. 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
16. Sarepta Therapeutics, Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial for Duchenne Muscular Dystrophy Using SRP-9001 [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 [cited 2023 Dec 31]. Report No.: NCT03769116. Available from:

https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769116.
17. Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, Rye C, Chesshyre M, Wolfe A, Selby V, Mayhew A, et al. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. PLOS ONE. 2023;18:e0283669. doi: 10.1371/journal.pone.0283669. Cited: in: : PMID: 37099511.
18. Pfizer Provides Update on Phase 3 Study of Investigational Gene Therapy for Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. Available from: https://investors.pfizer.com/Investors/News/news-details/2024/Pfizer-Provides-Up date-on-Phase-3-Study-of-Investigational-Gene-Therapy-for-Ambulatory-Boys-wit h-Duchenne-Muscular-Dystrophy/default.aspx.
19. Tirrell M. FDA approves $3.2 million gene therapy for rare muscular dystrophy in kids ages 4 and 5 [Internet]. CNN. 2023 . Available from: https://www.cnn.com/2023/06/22/health/fda-sarepta-muscular-dystrophy/index.ht ml.
20. Mendell JR, Proud C, Zaidman CM, Mason S, Darton E, Wang S, Wandel C, Murphy AP, Mercuri E, Muntoni F, et al. Practical Considerations for Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. Pediatr Neurol. 2024;153:11–18. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2024.01.003.
21. Research C for BE and. ELEVIDYS. FDA [Internet]. 2024 ;
22. Commissioner O of the. FDA Expands Approval of Gene Therapy for Patients with Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. FDA. FDA; 2024. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-ge ne-therapy-patients-duchenne-muscular-dystrophy.
23. Research C for BE and. ELEVIDYS. FDA [Internet]. 2024;
24. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of RO7239361 in Ambulatory Boys With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020. Report No.: NCT03039686. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03039686.
25. Finkel RS, Finanger E, Vandenborne K, Sweeney HL, Tennekoon G, Shieh PB, Willcocks R, Walter G, Rooney WD, Forbes SC, et al. Disease-modifying effects of edasalonexent, an NF-?B inhibitor, in young boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of the MoveDMD phase 2 and open label extension trial. Neuromuscul Disord NMD. 2021;31:385–396. doi: 10.1016/j.nmd.2021.02.001. Cited: in: : PMID: 33678513.
26. Schneider A-FE, Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. Expert Opin Biol Ther. 2021;21:343–359. doi: 10.1080/14712598.2021.1832462. Cited: in: : PMID: 33074029.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Trata-se de paciente de 3 anos de idade diagnosticado com distrofia muscular de Duchenne. Foi apresentada pesquisa genética evidenciando deleção em homozigose dos éxons 49 ao 52 do gene DMD (Evento 1, INIC1, Página 5). Conforme laudo médico, paciente deambula sem dificuldades, não apresenta comprometimento ventilatório e possui função contrátil cardíaca normal. Possui pontuação de 22 pontos na escala North Star (pontuação máxima: 34) (Evento 1, OUT4).
As distrofias musculares constituem um grupo de doenças genéticas caracterizadas por

fraqueza e atrofia muscular, resultantes da ausência ou produção deficiente de proteínas essenciais para a integridade e funcionalidade das células musculares. Clinicamente, essas alterações levam ao enfraquecimento progressivo da musculatura esquelética, comprometendo a mobilidade e a qualidade de vida dos indivíduos afetados (1).

A distrofia muscular de Duchenne (DMD), em específico, caracteriza-se pela mutação do gene DMD, responsável pela codificação da proteína distrofina. Esse gene, uma vez mutado, produz maior quantidade de distrofina não funcional e menor quantidade de distrofina funcional. Desta forma, a integridade muscular é comprometida e o tecido passa a ser danificado mesmo quando executadas atividades cotidianas de baixo esforço. Trata-se de uma forma grave de distrofia que apresenta, além do comprometimento motor, complicações cardíacas e respiratórias (2).

O quadro clínico da doença é caracterizado por atraso no desempenho motor, anormalidades na marcha, hipertrofia da panturrilha, dificuldade de se levantar da posição deitada ou sentada e quedas frequentes (2). Os sinais da doença não estão presentes no nascimento, no entanto, ainda na primeira infância, os pacientes começam a apresentar perda motora, comumente levando à necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção, o que ocorre por volta dos 13 anos de idade. Além disso, costumam surgir complicações respiratórias e cardíacas, que incluem cardiomiopatia dilatada, arritmias, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória. A expectativa de vida é de, aproximadamente, três décadas (3,4). O quadro é mais prevalente no sexo masculino. No Brasil, estimativas mostram uma prevalência de 0,9:100.000 homens na cidade de Fortaleza e 0,44:100.000 homens no estado do Ceará, por exemplo (5).

Não há cura para a DMD e as intervenções são baseadas na prevenção e tratamento das complicações decorrentes da condição. O tratamento requer acompanhamento por equipe multiprofissional, com foco em terapia de reabilitação e manejo dos sinais e sintomas clínicos. É recomendado o uso de corticosteroides (3). Recentemente, novas abordagens terapêuticas com potencial modificador da história natural da doença vêm sendo estudadas, sem confirmação inequívoca de benefícios clínicos.