

DMD

- Doença genética neuromuscular , não inflamatória;
- Recessiva ligada ao cromossomo X ;
- Mutação do gene DMD – codifica proteína 427-Kd- DISTROFINA;
- Processo progressivo de degeneração das fibras musculares;
- Prevalência 3 casos/100000 pessoas;
- Incidência 1/3500 a 1/5000 meninos nascidos vivos; estima-se 700 /ano;



- Acometimento musculo esquelético, cardíaco, pulmonar, ortopédico, anormalidades de peso, crescimento e comportamentais;
- Alterações evidentes entre 2 a 5 anos, alterações motoras como andar, fala (quedas frequentes, postura característica);
- Sem cura, protocolos para retardar progressão; preservar função motora e tratar complicações ;
- Tratamento multidisciplinar (fisioterapia , fono ,TO, psico) em regime ambulatorial e não ambulatorial;
- Medicamentoso a base de corticoides ;



-Terapia Genética – DELANDISTROGENE MOXEPARVOVEC

- Vetor viral , adenovírus (AAVrh74)- cópia de um gene microdistrofina, diretamente no musculo esquelético;
- Objetivo – restaurar parcialmente a produção de proteína – estabilização dos miócitos ; risco de resposta imunológica ao vetor viral;
- Dose única , injetável ; infusão de 1 a 2hs
- Aprovação acelerada condicional FDA em 2023, inicialmente 4 a 5 anos cuidados ambulatoriais- ampliada e reduzida em jun/25*;
- EMA ; NICE ; G-BA/IQWiG; HAS – PARECERES DESFAVORÁVEIS DEVIDO A INCERTEZA DE DADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA e BENEFÍCIO CLÍNICO ADICIONAL INCERTO;



ANVISA – REGISTRO SANITÁRIO 02/12/2024; Deambuladores de 4 a 7 anos com DMD, exceto com deleções (perdas de parte de um cromossomo) nos éxons 8 e/ou 9 do gene DMD ;

CONITEC- Avaliação para inclusão em lista assistencial - Fase de consulta pública finalizada em 25/06/25;
Estudos clínicos principais – estudo 101 e ENDEAVOR / estudo 102 e EMBARK –FASE II e FASE Ib FASE III

Desfecho primário – nível de expressão da microdistrofina – aumento médio 40 % (em comparação controle) porém **sem demonstrar que existe correlação com benefícios clínicos e/ou efeito duradouro;**

Desfechos motores desejáveis

- Alteração na pontuação escala NSAA – ENDEAVOR incerteza na interpretação sem grupo controle ;
- EMBARK – inexistente , não significante estatisticamente e/ou subgrupos*;

Fração Ejeção Ventrículo Esquerdo-

RM - EMBARK – SEM DIFERENÇA ENTRE OS GRUPOS

Qualidade de Vida – Escalas PROMIS Mobility e Upper Extremity – EMBARK – sem diferença entre os grupos



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

Avaliação da certeza de evidência							Nr de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nr dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	DeLandistrogene moxeparvovec	placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Escore NSAA (seguimento: 52 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	grave	nenhum	83	82	-	DM - 0.69 (- 0.21 a 1.60)	⊕⊕○○ Baixa ^a	CRÍTICO
Tempo para se levantar do chão (TTR) (seguimento: 52 semanas)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	83	82	-	DM - 0.64 (- 0.99 a - 0.30)	⊕⊕⊕○ Moderada ^a	CRÍTICO
Tempo de subir 4 degraus (45C)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	grave	grave	nenhum	82	81	-	DM - 0.15 (- 0.70 a 0.41)	⊕○○○ Muito baixa ^a	CRÍTICO
Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	muito grave	grave	grave	nenhum	83	82	-	DM 0.10 (- 0.98 a 1.19)	⊕○○○ Muito baixa ^a	CRÍTICO
Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR)												
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	muito grave	nenhum	79	78	-	DM - 0.43 (- 8.95 a 8.09)	⊕○○○ Muito baixa ^a	CRÍTICO

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

Efeitos Indesejáveis –

Eventos adversos leves – vômito , diminuição de apetite , náuseas, elevação transitória das enzimas hepáticas;

Eventos adversos graves- lesão hepática aguda , rabdomiólise, miocardite, miosite imunomediada – ocorreu em 11,1% (sem óbito);

Conclusões iniciais – Cenário complexo e incerto com **limitadas evidências de eficácia, perfil de segurança** com potenciais eventos adversos graves, e **IO significativo**, agrava o balanço custo benefício da intervenção. Ressaltou-se também que **comparações indiretas** mostraram ganhos clínicos mais expressivos com **tratamento convencional**.



FDA Investigating Deaths Due to Acute Liver Failure in Non-ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy Patients Following ELEVIDYS

Safety & Availability
(Biologics)

Biologic Product Security

Blood Safety & Availability

CDER-Regulated
Products: Shortages and
Discontinuations

Pandemics & Emerging
Diseases

Tissue Safety & Availability

Vaccine Safety &
Availability

HIV Home Test Kits

Recalls (Biologics)

Report a Problem to the
Center for Biologics

FDA Safety Communication – June 24, 2025

Summary of the Issue

Since approval, the Food and Drug Administration (FDA) has received two reports of fatal acute liver failure following treatment of non-ambulatory pediatric male patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) with ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl), an adeno-associated virus vector-based gene therapy.

The two reported deaths in non-ambulatory DMD patients appear to be related to treatment with ELEVIDYS. Reports were received from clinical trial and postmarketing data. In these two cases, the patients presented with elevated transaminases and were hospitalized less than two months after treatment with ELEVIDYS.

FDA is investigating the risk of acute liver failure with serious outcomes, including those such as hospitalization and death, following ELEVIDYS, and is evaluating the need for further regulatory action.

The U.S. prescribing information (USPI) includes information on the risk of acute serious liver injury following treatment with ELEVIDYS under *Warnings and Precautions*, *Adverse Reactions* and *Patient Counseling Information*, but does not include warnings regarding liver failure or death.

To report suspected adverse events including liver injury, contact the FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

Content current as of:
06/24/2025

Regulated Product(s):
Biologics

Motivação –

Dois óbitos por insuficiência hepática aguda em pacientes de 15 e 16 anos – não deambuladores com DMD mais avançada;

Ações Regulatórias –

- Iniciou investigação formal sobre risco de insuficiência hepática grave e morte (farmacocinética)*
- Avalia ações regulatórias adicionais como mais restrições (apenas para ambulatoriais ou outras restrições mais severas);
- Regime de **imunossupressão e monitoramento hepático intensificado**;
- Alteração de bula com “**black box warning**”

Ações Fabricante –

- Suspende a venda para pacientes não ambulatoriais;
- Pausa para adequação de protocolos estudo de FASE 3 – ENVISION;
- Painel independente de especialistas novo protocolo imunossupressão.



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

golodirsen	oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO)	Via intravenosa	Fase 4	Anvisa e EMA: Sem registro FDA: Registrado (2019)	-
sevasemten	Inibidor de miosina II do músculo esquelético	Via oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
GNT-004	terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8	Via intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
deramiocecl	células tronco alogênicas	Via intravenosa	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
pizuglanstat	Inibidor seletivo da prostaglandina D2 sintase	Via oral	Fase 3	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
ATL-1102	nucleotídeo antisense de segunda geração que inibe o RNA mensageiro CD49d	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
brogidirsen	oligonucleotídeo antisense ligado ao exon 44	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
delpacibart zotadirsen	anticorpo monoclonal ligado ao receptor antitransferrina	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
DYNE-251	oligonucleotídeo antisense ligado ao receptor TFR-1	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
PGN-ED051	terapia peptídica conjugada a fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO)	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
RGX-202	terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-
satralizumabe	antagonista do receptor de IL-6	Via intravenosa	Fase 2	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro	-

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

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

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