

## 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 músculo 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 exons 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                                    |                               |               |                |                    |             |                      | Nº de pacientes             |         | Efeito            |                             | Certainty                    | Importância |
|--|-------------------------------|---------------|----------------|--------------------|-------------|----------------------|-----------------------------|---------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos   | Delineamento do estudo        | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão  | Outras considerações | Delandistrogene moxeparovec | placebo | Relativo (95% IC) | Absolute (95% IC)           |                              |             |
| <b>Escore NSAA (seguimento: 52 semanas)</b>                          |                               |               |                |                    |             |                      |                             |         |                   |                             |                              |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | grave              | grave       | nenhum               | 83                          | 82      | -                 | DM - 0,69 (- 0,21 a 1,60)   | ⊕○○ Baixa <sup>a</sup>       | CRÍTICO     |
| <b>Tempo para se levantar do chão (TTR) (seguimento: 52 semanas)</b> |                               |               |                |                    |             |                      |                             |         |                   |                             |                              |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | grave              | não grave   | nenhum               | 83                          | 82      | -                 | DM - 0,64 (- 0,99 a - 0,30) | ⊕⊕⊕ Moderada <sup>b</sup>    | CRÍTICO     |
| <b>Tempo de subir 4 degraus (4SC)</b>                                |                               |               |                |                    |             |                      |                             |         |                   |                             |                              |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | grave          | grave              | grave       | nenhum               | 82                          | 81      | -                 | DM - 0,15 (- 0,70 a 0,41)   | ⊕○○ Muito baixa <sup>c</sup> | CRÍTICO     |
| <b>Tempo de caminhada/corrida de 10 metros (10MWR)</b>               |                               |               |                |                    |             |                      |                             |         |                   |                             |                              |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | multo grave    | grave              | grave       | nenhum               | 83                          | 82      | -                 | DM 0,10 (- 0,98 a 1,19)     | ⊕○○ Muito baixa <sup>d</sup> | CRÍTICO     |
| <b>Tempo de caminhada/corrida de 100 metros (100MWR)</b>             |                               |               |                |                    |             |                      |                             |         |                   |                             |                              |             |
| 2  | ensaios clínicos randomizados | não grave     | não grave      | grave              | muito grave | nenhum               | 79                          | 78      | -                 | DM - 0,43 (- 8,95 a 8,09)   | ⊕○○ Muito baixa <sup>e</sup> | 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 Safety

Blood Safety & Availability

CBER: 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 moxe-pavlovovectrok), 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](http://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                             |
|------------------------|--|----------------------|---------------------|--|--|
| bivinostat             | indutor de apoptose que inibe a histona desacetilase (HDAC)                        | Via oral             | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>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<br>EMA e FDA: Registrado (2023)     | NICE: recomendação favorável                                 |
| casimersen             | terapia de RNA antisense   | Via intravenosa      | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>FDA: Registrado (2021)  | -  |
| viltolarsen            | oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato                           | Via intravenosa      | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>FDA: Registrado (2020)  | -  |
| golodirsen             | oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO) | Via intravenosa      | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>FDA: Registrado (2019)  | -  |
| sevasemten             | Inibidor de miosina II do músculo esquelético                                      | Via oral             | Fase 3              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| GNT-004                | terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8                                    | Via intravenosa      | Fase 3              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| deramiocel             | células-tronco alógenicas  | Via intravenosa      | Fase 3              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| pizuglanstat           | Inibidor seletivo da prostaglandina D2 sintase                                     | Via oral             | Fase 3              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| ATL-1102               | nucleotídeo antisense de segunda geração que inibe o RNA mensageiro CD49d          | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| brogidirsen            | oligonucleotídeo antisense ligado ao exon 44                                       | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| delpacibart zotadirsen | anticorpo monoclonal ligado ao receptor antitransferrina                           | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| DYNE-251               | oligonucleotídeo antisense ligado ao receptor TFR-1                                | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| PGN-EDOS1              | terapia peptídica conjugada a fosforodiamidato morfolino oligômero (PMO)           | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| RGX-202                | terapia gênica de vetor viral adeno-associado 8                                    | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |
| satralizumabe          | antagonista do receptor de IL-6  | Via intravenosa      | Fase 2              | Anvisa, EMA e FDA:<br>Sem registro                       | -  |

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [anvisa.gov.br](http://anvisa.gov.br) e [www.fda.gov](http://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:<br>Sem registro<br>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<br>EMA e FDA:<br>Registrado (2023)  | NICE:<br>recomendação favorável                              |
| casimersen      | terapia de RNA antisense                                    | Via intravenosa      | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>FDA: Registrado (2021)  | -  |
| viltolarsen     | oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato    | Via intravenosa      | Fase 4              | Anvisa e EMA:<br>Sem registro<br>FDA: Registrado (2020)  | -  |