

Distrofia Muscular de Duchenne

Evolução clínica, terapias gênicas, evidências científicas e acompanhamento de pacientes

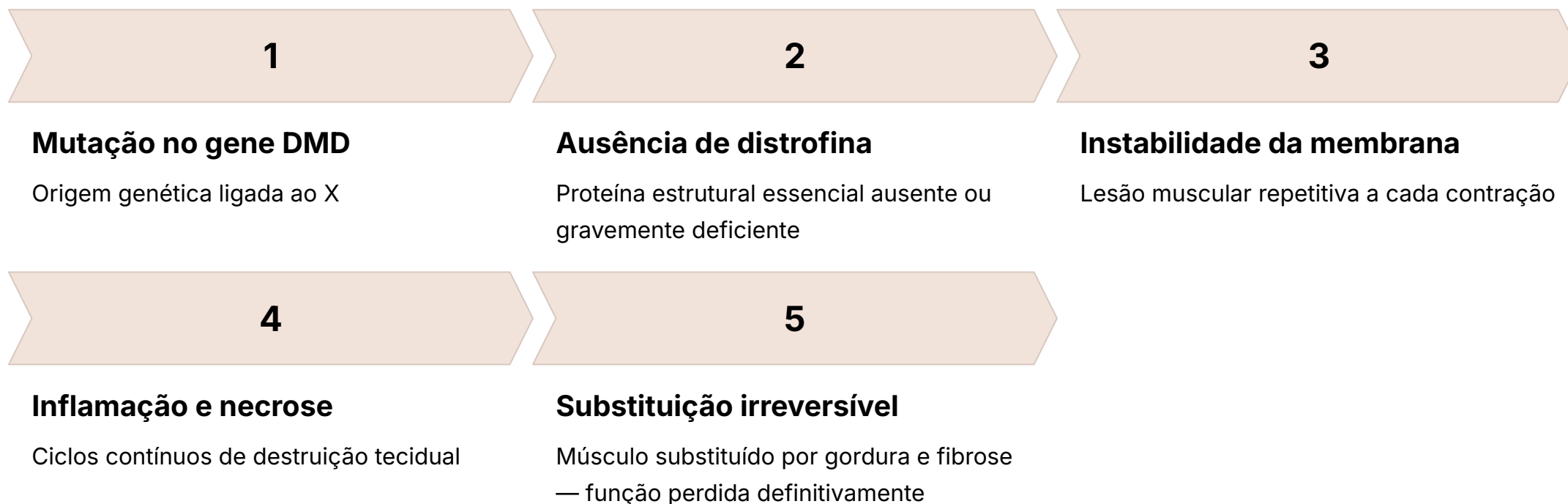
Paulo Zattar Ribeiro — Médico Geneticista, RQE 139920, Doutorado USP-RP

"Minha participação nesta audiência é de natureza médica e científica. A meta-análise que apresentarei foi conduzida de forma independente, sem financiamento direcionado e sem conflitos relevantes com a indústria farmacêutica."

📄 Registro importante: o Elevidys não possui registro sanitário vigente no Brasil. Não venho discutir prescrição nem defender uso de medicamento sem registro. Venho apresentar o que a ciência disponível nos permite afirmar — e, igualmente importante, aquilo que ainda não nos permite afirmar.

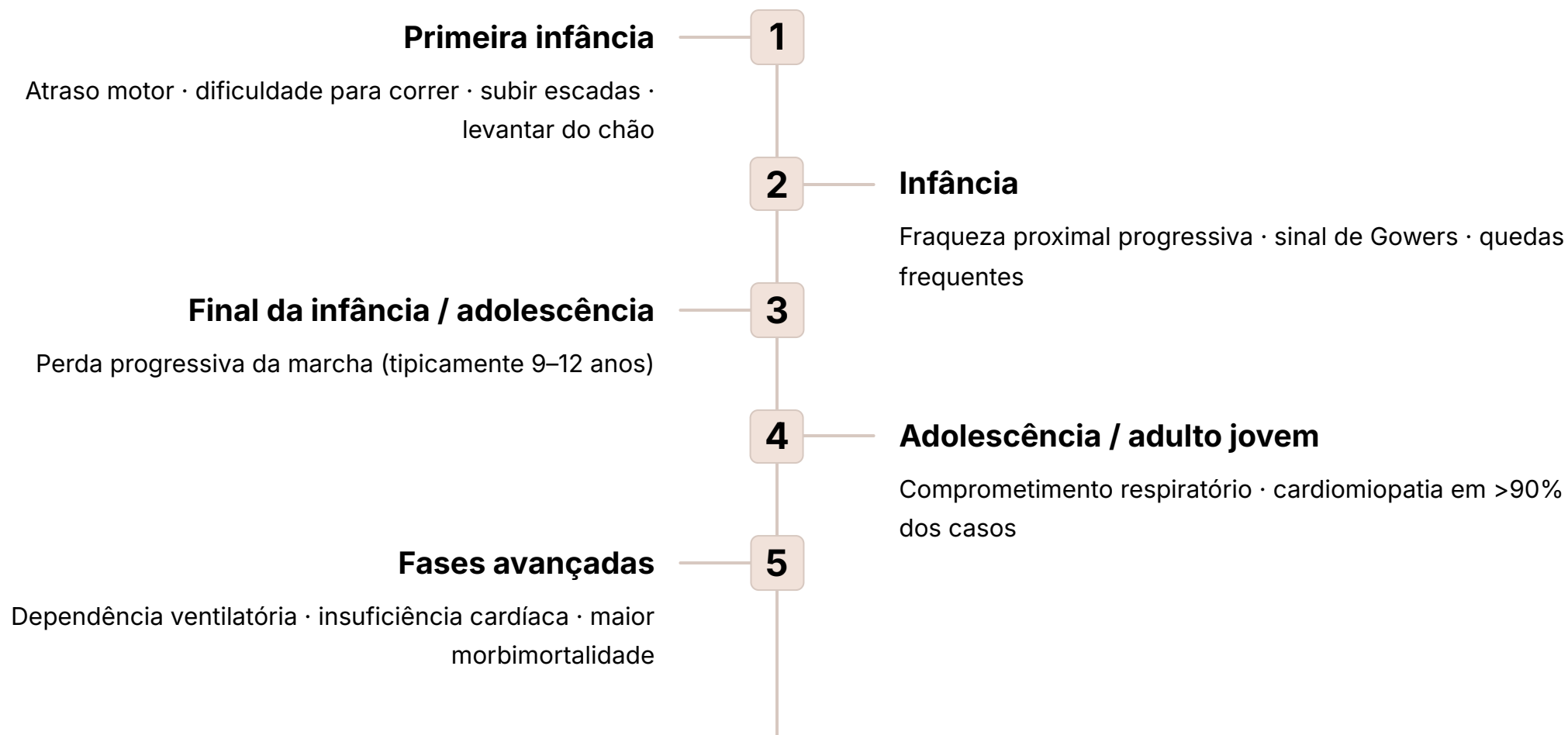
Antes de falar de tratamento, precisamos entender a doença

Duchenne é uma doença genética grave, progressiva e irreversível.



"O músculo de uma criança com Duchenne não está apenas fraco. Ele está sendo progressivamente perdido e substituído por tecido que não consegue exercer a mesma função."

A história natural da Duchenne



Sem suporte avançado, expectativa de vida comprometida para a 3ª–4ª décadas. A progressão é constante e não aguarda decisões regulatórias.

DUCHENNE É UMA DOENÇA EM MOVIMENTO

Este não é um argumento regulatório. É um **fato biológico**.

O grupo controle também muda

Quando avaliamos qualquer tratamento para Duchenne, não podemos esquecer que o grupo controle também está mudando. A história natural da doença é progressiva — e isso é central para interpretar estudos de extensão e controles externos.

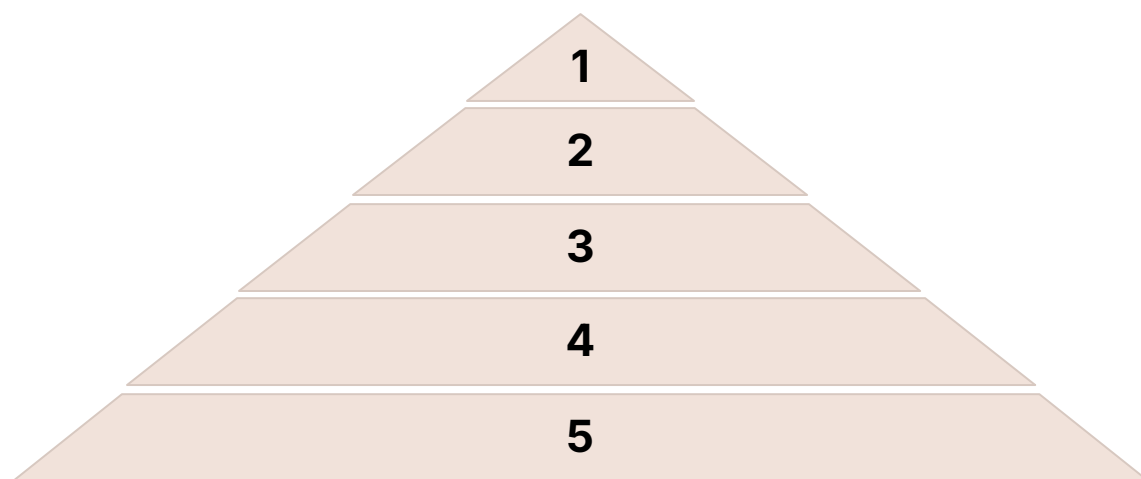
Função perdida é difícil de recuperar

Cada janela terapêutica perdida representa função muscular que não retorna. Em DMD, tempo não é apenas um fator clínico — é o ativo mais escasso do paciente.

Relevância para a discussão

Isso prepara o público para entender por que estudos de extensão e história natural são informativos — sem colocá-los no mesmo patamar de um ensaio clínico randomizado.

A pirâmide da evidência



O que isso significa?

Cada nível da pirâmide contribui com informação diferente. Nenhuma peça deve ser analisada isoladamente — mas elas também **não têm o mesmo peso**.

- Evidência de fase inferior não substitui fase superior
- Consistência entre níveis fortalece a conclusão
- Contradições entre níveis exigem cautela na inferência
- Mundo real e registros complementam — não substituem — os RCTs

1 Revisões sistemáticas / meta-análises

2 Ensaios clínicos randomizados — Fase 3

3 Ensaios Fase 1/2

4 Estudos de extensão / longo prazo

5 Plausibilidade biológica / pré-clínica

O que significa Fase 1, 2 e 3?

Fase 1

É seguro o suficiente para continuar estudando?

- Segurança inicial
- Definição de dose
- Toxicidade
- Sinais biológicos

Fase 2

Existe sinal de que funciona?

- Eficácia preliminar
- Biomarcadores
- Avaliação funcional
- Segurança ampliada

Fase 3

Funciona melhor do que o comparador?

- Maior número de pacientes
- Comparação controlada e randomizada
- Desfechos pré-definidos
- Base mais robusta para inferência causal

Estudos de extensão

O benefício permanece? Aparecem riscos tardios?

- Durabilidade do efeito
- Eventos adversos de aparecimento tardio
- Seguimento de longa duração
- Informação complementar, não substitutiva

Por que terapia gênica exige acompanhamento longo?

Características que tornam o seguimento essencial



Administração única

O efeito biológico pretendido é de longa duração — não há como "suspender" a exposição



Exposição não reversível

Ao contrário de medicamentos orais, o vetor viral persiste após a infusão



Tecnologia relativamente nova

Eventos precoces e tardios ainda estão sendo caracterizados em escala real

O que os materiais disponíveis cobrem

Os estudos analisados incluem:

- Acompanhamento de ensaios Fase 1–3
- Seguimento de até **7,5 anos para segurança**
- Dados funcionais até 5 anos

"O estudo não termina na infusão. Ele continua por anos."

O problema: o gene DMD é enorme

Por que não usar o gene completo?

O gene DMD é um dos maiores do genoma humano. **Não é possível simplesmente colocar o gene inteiro da distrofina dentro do vetor utilizado** — ele excede em muito a capacidade de carga do AAV.

Por isso foi desenvolvida uma solução de engenharia molecular:

MICRODISTROFINA

Uma versão reduzida da proteína, cuidadosamente projetada para preservar os domínios funcionais mais importantes.

O que a microdistrofina preserva

Domínio N-terminal

Ancoragem ao citoesqueleto de actina

Domínios de espectrina

Função estrutural e mecânica essencial

Domínio C-terminal

Conexão com o complexo distroglicano

Como funciona o delandistrogene moxeparvovec?



Vetor AAVrh74

Vírus adeno-associado recombinante utilizado como sistema de entrega. Carrega o transgene de microdistrofina até as células-alvo sem integração ao genoma do paciente.



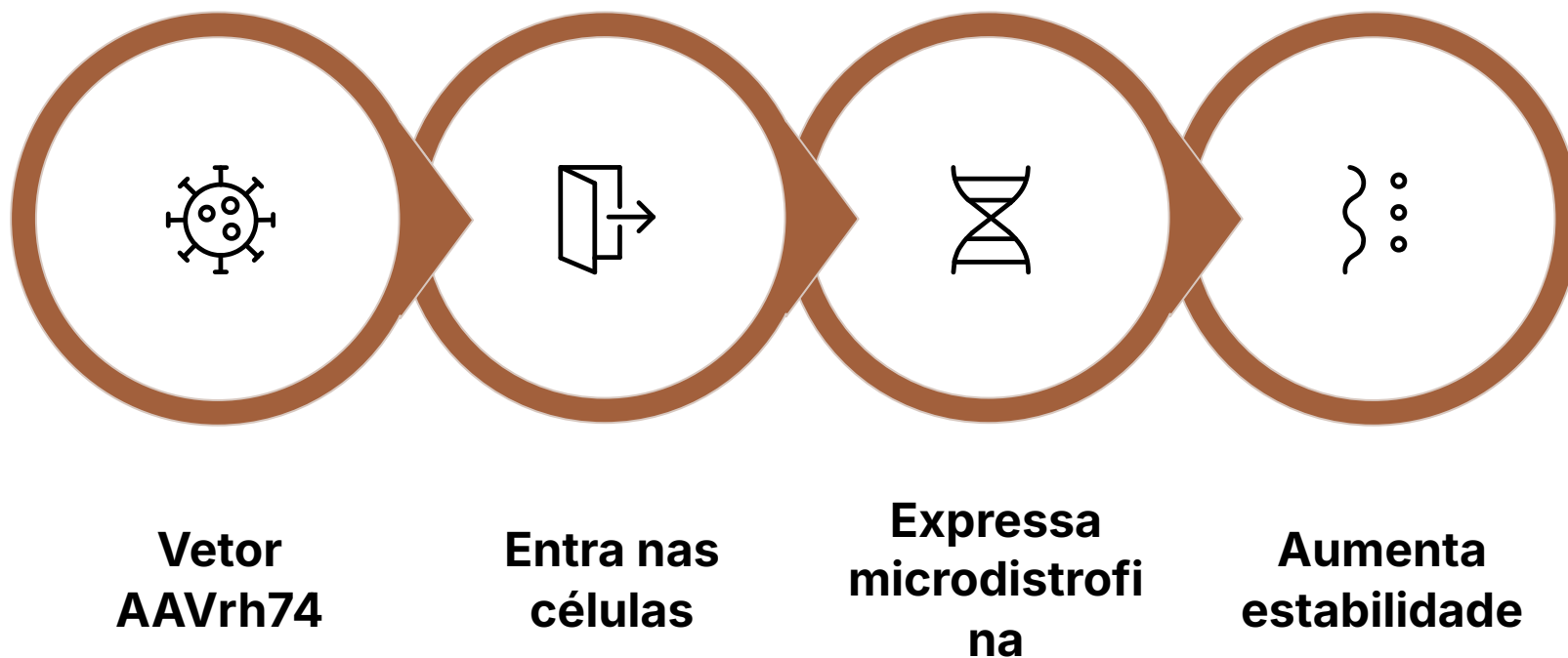
Entrada nas células musculares

O vetor penetra nas células musculares esqueléticas, cardíacas e diafragmáticas, entregando o transgene diretamente ao núcleo celular.



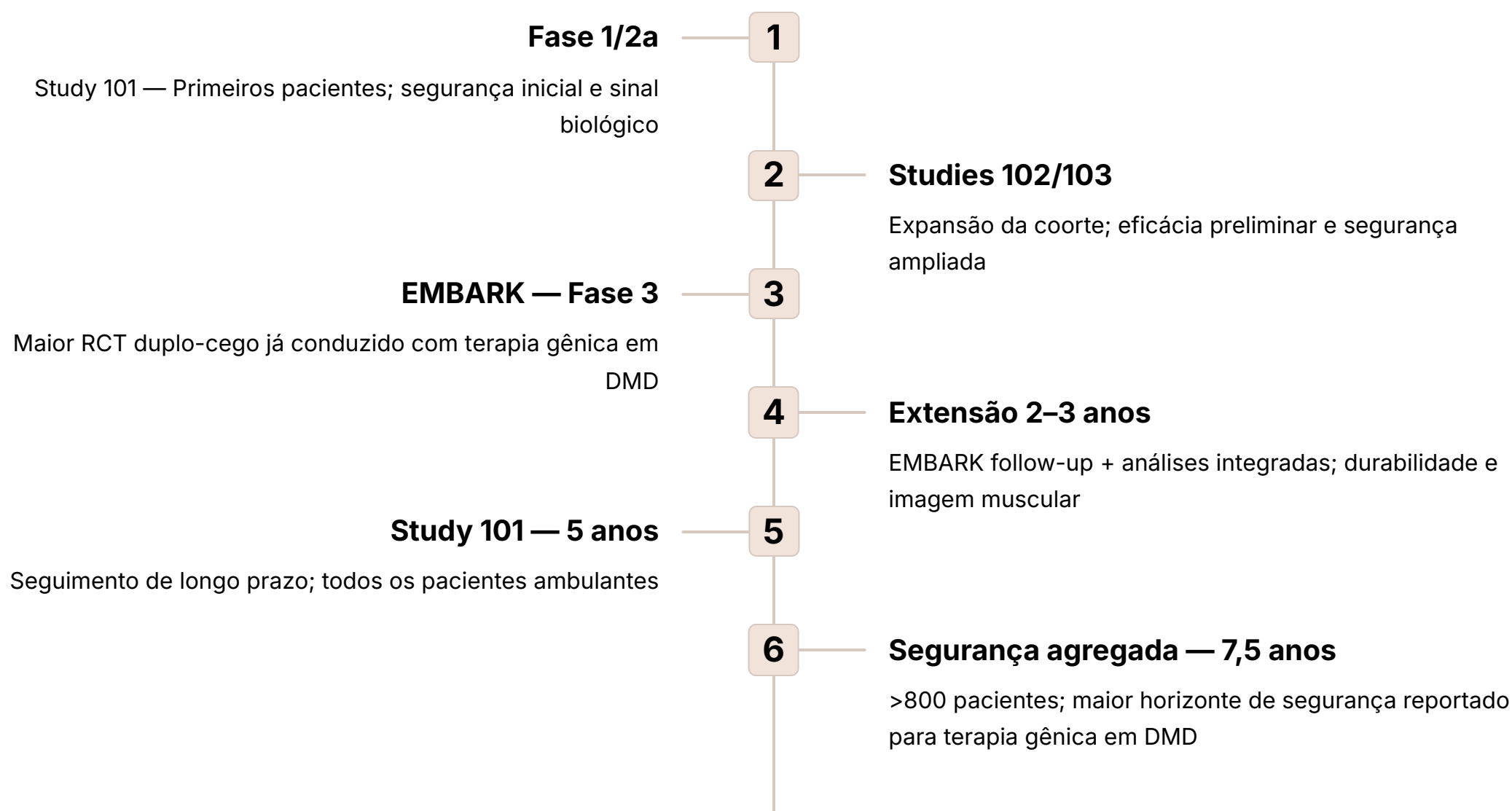
Expressão de microdistrofina

A célula passa a produzir a proteína funcional. O objetivo é aumentar a estabilidade da fibra muscular — a analogia da **viga estrutural** que protege a membrana a cada contração.



A trajetória da evidência

A base científica do delandistrogene moxeparvovec foi construída ao longo de múltiplos estudos, com volume crescente de pacientes e horizonte temporal progressivamente mais longo.



O material científico reúne dados funcionais até cinco anos e segurança de Fase 1 a Fase 3 com acompanhamento de até 7,5 anos — base empírica que deve orientar a discussão regulatória.

BLOCO V — O ESTUDO MAIS IMPORTANTE

EMBARC: o ensaio Fase 3

O EMBARK é o maior RCT duplo-cego já conduzido com terapia gênica em DMD. Apresentar seus resultados com total honestidade — incluindo o que não atingiu significância — é a base de qualquer avaliação benefício-risco fundamentada em evidência real.

Desfecho Primário — NSAA

+0,65 ponto

p = 0,2441

O endpoint primário pré-especificado **não foi positivo**. Esse resultado precisa ser reconhecido explicitamente, com a mesma clareza que os resultados favoráveis.

O que o estudo também mostrou

Desfechos secundários e biomarcadores:

- **Microdistrofina:** +34,29% em relação ao normal
- **Time to Rise (TTR):** -0,64 s favorável ao tratamento
- **10-Meter Walk/Run (10MWR):** -0,42 s
- **MRI muscular:** menor progressão da substituição gordurosa
- **GST:** p = 0,0328

❏ O estudo primário não demonstrou superioridade estatisticamente significativa no NSAA. Ao mesmo tempo, desfechos funcionais, biológicos e de imagem apresentaram sinais favoráveis. Esse é o tom correto.

O EMBARK não terminou no desfecho primário

A interpretação honesta do EMBARK reconhece a falta de significância no primário e, ao mesmo tempo, não ignora os sinais funcionais e o efeito biológico nos desfechos secundários e biomarcadores.

O que o desfecho primário nos diz

A diferença de +0,65 ponto no NSAA com $p=0,2441$ não permite rejeitar a hipótese nula. Em ciência, isso significa: **não há evidência suficiente de superioridade no desfecho pré-especificado**. Não se trata de falha do medicamento — trata-se do que o estudo conseguiu demonstrar formalmente.

O que os desfechos secundários adicionam

Microdistrofina (+34,29%), melhora em TTR, 10MWR e MRI apontam na mesma direção favorável. Quando múltiplos desfechos convergem, a consistência biológica é relevante — sem que isso eleve sua força de evidência ao nível de um primário estatisticamente significativo.

UM ESTUDO ISOLADO NÃO É TODA A EVIDÊNCIA

Objetivo: reunir sistematicamente os estudos disponíveis e estimar o efeito global.

ANTONELLO BB ET AL. NEUROLOGY GENETICS. 2026;12:E200408

Por que uma meta-análise?

- Nenhum estudo isolado responde todas as perguntas
- Integrar estudos aumenta precisão das estimativas
- Permite verificar consistência dos resultados
- Explora heterogeneidade entre populações e contextos

Pesquisa independente

Conduzida sem financiamento direcionado e sem conflitos relevantes com a indústria farmacêutica. A independência científica é condição para a credibilidade da análise apresentada ao Senado.

Nossa meta-análise

302

Pacientes

incluídos na meta-análise

4

Estudos

analisados, incluindo 2 RCTs

2

Ensaio randomizado

base da análise mais rigorosa

+28,39%

Expressão de distrofina

aumento proteico documentado

Os resultados da análise completa indicaram diferença de **+2,48 pontos em NSAA** — número que precisa ser contextualizado pela inclusão de desenhos de estudo diferentes (RCTs e não-RCTs). A análise mais conservadora, restrita aos dois ensaios randomizados, oferece estimativa mais robusta metodologicamente.

A análise mais rigorosa: somente os dois RCTs

NSAA — Restrição aos ensaios randomizados

+0,70 ponto

IC 95%: 0,48 – 0,92

$I^2 = 0\%$ · $p < 0,01$

"Quando restringimos a análise aos estudos randomizados, reduzimos parte do risco de viés presente em comparações históricas."

Desfechos adicionais na análise de sensibilidade

TTR

–0,85 s favorável ao
tratamento

10MWR

–0,71 s na análise de
sensibilidade

O que a heterogeneidade nula significa

$I^2=0\%$ indica que os dois RCTs produziram resultados consistentes entre si. O intervalo de confiança estreito (0,48–0,92) fortalece a precisão da estimativa — ainda que o tamanho do efeito seja modesto.

O que uma meta-análise pode e não pode dizer

✓ Ela pode:

Aumentar precisão

Combinar amostras reduz o intervalo de confiança das estimativas

Integrar estudos

Reunir evidências de diferentes contextos e populações

Verificar consistência

Avaliar se os resultados são homogêneos entre os estudos

Explorar heterogeneidade

Investigar por que estudos produzem resultados diferentes

✗ Ela não pode:

Transformar estudos fracos em fortes

Lixo entra, lixo sai — a qualidade dos estudos originais determina a qualidade da meta-análise

Eliminar vieses dos originais

Vieses sistemáticos presentes nos estudos se propagam para a análise combinada

Substituir seguimento longo

Não responde perguntas sobre durabilidade ou eventos tardios

Resolver sozinha uma decisão regulatória

É uma peça do argumento — não o argumento completo

Não olhar apenas para escalas.

Idade

O desempenho nas escalas varia naturalmente conforme a criança cresce e se desenvolve, independentemente do tratamento

Motivação

Escalas dependem de esforço máximo do paciente — variável por definição e difícil de padronizar

Aprendizado

Efeito de teste pode inflacionar resultados em avaliações repetidas ao longo do tempo

Variabilidade clínica

DMD tem heterogeneidade fenotípica significativa — o mesmo escore pode representar realidades muito distintas

Estágio da doença

Pacientes em diferentes fases respondem diferentemente às escalas, limitando comparações transversais

Por isso, imagem muscular pode adicionar informação objetiva, independente do esforço e do examinador — complementando as escalas funcionais.

MRI: o que acontece dentro do músculo?

Sem tratamento — História natural

O músculo esquelético é progressivamente substituído por gordura e fibrose. A fração gordurosa aumenta ano após ano, de forma consistente e irreversível.

- Substituição gordurosa avança nos músculos-chave
- Progressão documentada em músculos da coxa, glúteo e tibial
- Comparadores históricos: valores de fração gordurosa substancialmente elevados ao longo do tempo

Com tratamento — O que os estudos mostram

Os dados de imagem do EMBARK e dos estudos longitudinais convergem com os resultados funcionais:

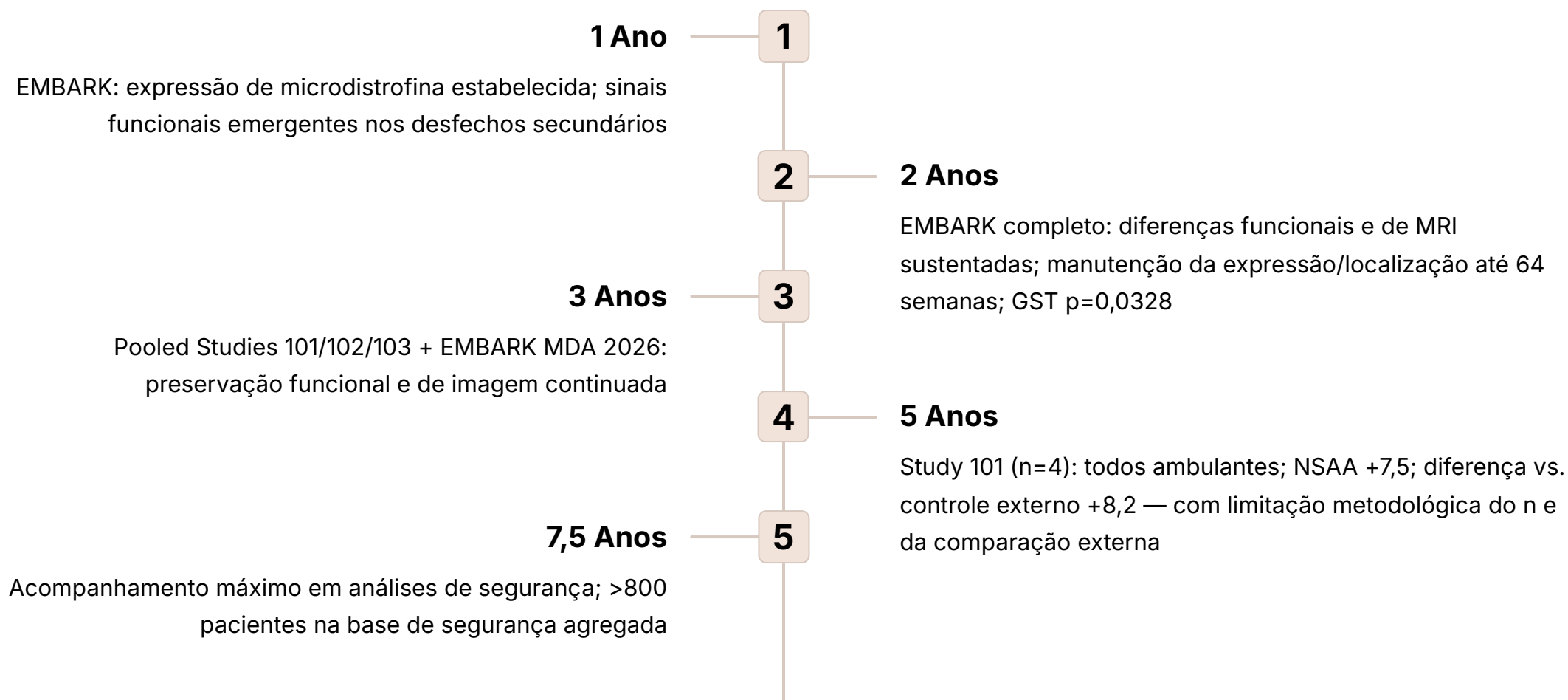
- Menor progressão da fração gordurosa vs. placebo no EMBARK
- GST (Gluteus/Soleus/Tibialis): $p = 0,0328$
- Diferença entre grupos persistente ao longo de 2 anos
- Fração gordurosa $<0,20$ preservada nos tratados em músculos-chave a 5–6 anos

Dados: Vandenborne et al. *JAMA Neurol* 2025 + EMBARK MRI MDA 2025 + Willcocks 399P

📄 Quando a escala funcional e a bioimagem muscular apontam na mesma direção, a consistência biológica fortalece a plausibilidade do efeito terapêutico observado.

O que acontece depois de um ano?

Uma das questões mais relevantes para qualquer terapia de dose única é a durabilidade do efeito. Os dados longitudinais disponíveis oferecem a janela temporal mais longa já reportada para terapia gênica em DMD.



Os dados de 5 anos do Study 101 devem ser interpretados com cautela (n=4, comparação externa, sem randomização). Contudo, a direção do efeito é consistente com os achados dos estudos maiores e do EMBARK. A comparação do segundo ano do EMBARK utiliza controle externo — limitação metodológica relevante.

Quais riscos foram identificados?



Fígado

- Elevação de enzimas hepáticas (transaminases)
- Lesão hepática aguda
- Insuficiência hepática grave/fatal: identificada no pós-comercialização



Coração

- Miocardite imunomediada
- Elevação de troponina
- Exige monitoramento cardiológico ativo



Músculo

- Miosite imunomediada
- Rabdomiólise (rara, potencialmente grave)
- Resposta inflamatória ao vetor



Sangue e Infusão

- Trombocitopenia
- Febre e reações sistêmicas à infusão
- Náuseas e vômitos

A maioria dos eventos relacionados ao tratamento ocorreu nos **primeiros 90 dias** após a infusão — dado central para a estruturação de qualquer protocolo de monitoramento.

O que mudou a avaliação de segurança

O que a FDA comunicou

Em junho de 2025, a FDA comunicou **dois casos fatais de insuficiência hepática aguda em pacientes pediátricos não deambuladores** tratados com Elevidys. Os casos foram considerados aparentemente relacionados ao tratamento.

Resposta regulatória

A FDA:

- Restringiu a indicação nos EUA a **pacientes deambuladores com quatro anos ou mais**
- Adicionou um **boxed warning** para lesão hepática grave e insuficiência hepática aguda

Por que isso deve aparecer claramente

Minimizar ou omitir esses casos em uma audiência no Senado seria uma falha científica e ética. A restrição da FDA foi uma consequência regulatória real de eventos fatais identificados no contexto pós-comercialização.

Reconhecer isso não invalida o argumento de acesso — **reforça a seriedade com que os critérios de seleção devem ser aplicados.**

Mortalidade: causalidade importa

Qualquer análise rigorosa de mortalidade deve separar categorias distintas — porque nem todo evento que ocorre após o tratamento foi causado pelo tratamento.

1

Mortes totais

Todos os óbitos ocorridos no período de seguimento dos estudos

2

Mortes temporalmente após tratamento

Óbitos que ocorreram após a infusão, independentemente da causa

3

Mortes consideradas relacionadas

Classificação do investigador ou adjudicação regulatória

4

Causa adjudicada

Mecanismo determinado por comitê independente ou autoridade regulatória

📌 Essa separação é cientificamente muito mais forte do que apresentar números brutos. Requer referência exata para cada caso — investigador, estudo, classificação — para que a afirmação resista ao escrutínio de qualquer interlocutor no Senado.

Não confundir "aconteceu depois" com "foi causado por"

Evento após tratamento

Associação temporal: o evento ocorreu em paciente que recebeu o tratamento.

≠ automaticamente

Evento causado pelo tratamento

Causalidade estabelecida: o tratamento foi identificado como causa do evento.

Para estabelecer causalidade, avaliamos:

Temporalidade

Intervalo entre exposição e evento é biologicamente plausível?

Mecanismo

Existe explicação biológica para o efeito observado?

Causas alternativas

Outras explicações foram descartadas?

Padrão replicável

O evento se repete em outros pacientes de forma consistente?

Adjudicação regulatória

Autoridades competentes avaliaram e classificaram a causalidade?

"Isso também funciona na direção contrária: quando autoridades identificam padrão consistente e biologicamente plausível, não podemos descartar causalidade simplesmente porque o evento é raro."

Como comparar risco corretamente

A fórmula correta

$$\frac{\text{Nº de eventos}}{\text{Nº de pacientes expostos}}$$

considerando tempo de seguimento

Ajustando por: duração de seguimento · idade · gravidade da doença · causalidade · mecanismo do evento · benefício esperado

A pergunta regulatória correta

A pergunta nunca é se um medicamento apresenta risco zero.

Nenhum medicamento apresenta.

"A pergunta regulatória é se a relação benefício–risco está suficientemente demonstrada para uma população definida."

Sobre medicamentos comuns

Podem ser mencionados **apenas como exemplo de que risco zero não existe** — não para relativizar ou minimizar os eventos fatais identificados com o Elevidys. Essa distinção é fundamental para manter a credibilidade científica.

O que um centro preparado precisa ter



1. Seleção Rigorosa

Exclusão de pacientes com infecção ativa, hepatopatia prévia, anticorpos anti-AAVrh74 elevados ou contraindicações imunológicas. Avaliação hepática, cardíaca e infecciosa pré-infusão.



2. Centro Especializado Certificado

Equipe multidisciplinar: neurologista, hepatologista, cardiologista, intensivista pediátrico. Infraestrutura para manejo de emergências imunológicas e UTI pediátrica disponível.



3. Protocolo Imunossupressor

Corticosteroide sistêmico conforme protocolo pré e pós-infusão. Ajuste conforme monitoramento laboratorial seriado.



4. Exames Frequentes nos 90 Dias

Transaminases, troponina, CPK, hemograma e plaquetas em frequência semanal ou bisemanal na fase crítica. Escalada imediata em caso de alteração.



5. Intervenção Precoce Protocolada

Fluxo de resposta rápida pré-definido para hepatotoxicidade, miocardite e miosite. Comunicação imediata com farmacovigilância e Anvisa.

Givinostat Não Substitui Elevidys

A disponibilidade de novas terapias para DMD é um avanço real, mas mecanismos distintos não são intercambiáveis. A questão regulatória não é "qual terapia é melhor?", mas **"essas terapias podem coexistir em posições diferentes dentro do manejo da mesma doença?"**

Givinostat

- Inibidor de HDAC
- Uso oral contínuo
- Modula processos patológicos secundários (fibrose, inflamação)
- Não entrega distrofina nem substituto funcional
- Aprovado para uso em ampla faixa etária

Elevidys

- Terapia gênica com vetor AAVrh74
- Dose única intravenosa
- Entrega transgene de microdistrofina funcional
- Atua diretamente na consequência molecular primária
- Indicado para pacientes ambulatoriais com critérios específicos

"Tratamentos com mecanismos distintos podem ocupar lugares distintos na mesma doença. A existência de um não torna o outro desnecessário — e não há evidência que sustente essa equivalência terapêutica."

Segurança é indispensável. Mas a doença também não espera.

"Quando o risco pode ser identificado, monitorado e mitigado, a pergunta deixa de ser apenas '*por que liberar?*' e passa a ser também '*qual é o custo de não tratar?*'"

📄 "Eu não venho ao Senado pedir que se ignorem os sinais de segurança. Pelo contrário — venho pedir que eles sejam levados tão a sério que resultem em critérios melhores, centros melhores, monitoramento melhor e seleção melhor. Porque, para uma doença progressiva como Duchenne, uma suspensão sem horizonte também produz consequências. Segurança é indispensável. Mas em Duchenne, tempo também é músculo."

Referências: Antonello BB et al. *Neurol Genet.* 2026;12:e200408 · Mendell JR et al. *Nat Med.* 2025;31:332–341 · Vandenborne et al. *JAMA Neurol.* 2025 · Willcocks et al. 399P · Pooled Safety MDA 2025/2026 · Mendell et al. *Pediatr Neurol.* 2024 · Zaidman et al. *J Neuromuscul Dis.* 2024 · PMID 41005046 · PMID 38607761