

SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
LUCIENE FONTES SCHLUCKEBIER BONAN – MINISTÉRIO DA SAÚDE

ELABORAÇÃO

BRUNA BENTO DOS SANTOS - NATS UNIFESP D
EMILLY KELLY SILVA MONTEIRO - NATS UNIFESP D
TATIANE BONFIM RIBEIRO – NATS UNIFESP D
DANIELA OLIVEIRA DE MELO - NATS UNIFESP D

REVISÃO INTERNA

THAÍS CONCEIÇÃO BORGES - MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA- MINISTÉRIO DA SAÚDE

PROJETO GRÁFICO

PATRICIA GANDARA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

CONTATOS

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias

Brasília, ABRIL de 2022

APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchene. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com o tema.

SUMÁRIO

1. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	5
2. TRATAMENTO.....	6
3. ESTRATÉGIA DE BUSCA	8
4. MEDICAMENTOS	9
5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS	26
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	30
7. REFERÊNCIAS	31

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) faz parte do espectro das distrofinopatias. As distrofinopatias são um grupo de doenças neuromusculares com herança ligada ao cromossomo X, causadas por mutações no gene que codifica a distrofina (*DMD*), uma proteína estrutural das células musculares [1].

Em quadros leves das distrofinopatias pode-se notar o aumento assintomático da concentração sérica de creatina fosfoquinase (CK), câibras musculares e mioglobínúria. Enquanto nos casos graves estão as doenças musculares progressivas, especialmente DMD [2]. A distrofia muscular de Becker, apesar de também ser progressiva e grave, é uma forma de distrofinopatia mais branda comparada à DMD. Ela é caracterizada por fraqueza muscular esquelética de início tardio com gravidade e/ou curso variáveis [1].

A DMD afeta aproximadamente 1:3.800 – 6.300 nascidos vivos do sexo masculino, o que faz dessa a distrofia muscular mais comum em crianças [3]. No Brasil, estimativas recentes mostram uma prevalência de 0,9:100.000 homens em Fortaleza e 0,44:100.000 homens no estado do Ceará [4].

O quadro clínico é caracterizado por atraso no desempenho motor grosso, anormalidades na marcha, hipertrofia da panturrilha, dificuldade de se levantar da posição deitada ou sentada e quedas frequentes [2,5]. Os sinais da doença não estão presentes no nascimento, no entanto, ainda na primeira infância (\approx 4 anos), os pacientes começam a apresentar fraqueza muscular. A DMD progride rapidamente e é comum que as crianças necessitem de cadeira de rodas em torno dos 10 anos de idade. Simultaneamente ou em seguida surgem complicações respiratórias e cardíacas, que incluem cardiomiopatia dilatada, arritmias, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória [1,5].

As mulheres portadoras de um cromossomo X anormal costumam ser assintomáticas, desde que haja um outro alelo normal [6]. No entanto, algumas mulheres apresentam sintomas leves de doença muscular e cerca de 10% podem desenvolver cardiomiopatia isolada. As mães de meninos com DMD e seus parentes de primeiro grau devem receber aconselhamento genético [7]. Contudo, cabe ressaltar que um terço dos casos da doença são causados por mutações *de novo*, que representam variantes que estão presentes no

indivíduo, mas não nos seus progenitores [8].

Após a suspeita clínica e identificação de uma elevada concentração de CK, a confirmação diagnóstica da DMD deve ser feita o mais precocemente e de forma mais precisa possível, por meio de testes genéticos moleculares, a fim de garantir um tratamento eficaz para os pacientes. Pode ser realizada uma biópsia muscular em situações específicas, relacionadas ao paciente e/ou à disponibilidade de recursos de saúde [9].

2. TRATAMENTO

Não há cura para a DMD, e as intervenções são baseadas na prevenção e tratamento das complicações. Atualmente, a terapia padrão geralmente é baseada em corticosteróides [1].

Os corticosteróides são capazes de retardar o declínio da força e da função muscular, proporcionando uma redução do risco de escoliose e estabilização da função pulmonar [9]. Pode haver benefícios para a função cardíaca, embora as evidências sejam limitadas [9,10]. De acordo com uma revisão sistemática Cochrane não há consenso sobre a idade ou estágio funcional para o início do tratamento com corticosteroides sendo necessários mais estudos para determinar as condições ideais para iniciá-lo, ainda que haja autores que defendam que deveria ocorrer antes do declínio físico substancial, normalmente aos 5 anos de idade [11,12].

O Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne [13] recomenda que a terapia com corticosteróides seja iniciada, preferencialmente, na fase de platô dos déficits motores, a partir dos 2 anos de idade. Os autores sugerem que nesta fase, especialmente entre 2 e 3 anos, o uso dessa medicação deve ser discutido com a família devido a possibilidade de comprometimento funcional, com prejuízos na aquisição de habilidades motoras. A administração de corticosteróides abaixo dessa idade não é recomendada devido à imaturidade imunológica e à possibilidade de fechamento precoce da placa epifisária [13].

Apesar de ser amplamente prescritos, alguns pacientes não respondem de forma satisfatória ao tratamento com corticosteróides, enquanto outros não toleram o seu uso crônico devido ao aparecimento de efeitos adversos que vão desde alterações hormonais a

obesidade e redução da tolerância à glicose, e outras reações adversas já bem documentadas com o uso prolongado desses fármacos [3,9].

O tratamento sintomático ainda inclui o uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) com ou sem betabloqueadores para cardiomiopatia; diuréticos e oxigênio para insuficiência cardíaca congestiva; transplante cardíaco para pessoas com cardiomiopatia dilatada grave; órtese e cirurgia para correção da escoliose; além de outras intervenções adequadas ao quadro clínico do paciente [2].

Abordagens para o tratamento específico da DMD também estão sendo exploradas, tornando o panorama terapêutico para crianças mais promissor [14]. Entre essas abordagens está o medicamento oral atalureno (Translarna®), que atua na leitura de códons de parada introduzidos prematuramente por mutações sem sentido (*nonsense*) – presentes em 10-15% dos pacientes com DMD. Através desse mecanismo, o medicamento permite a produção de maiores quantidades de distrofina funcional [7].

O atalureno recebeu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em abril de 2019 (Registro: 15770000) e seu uso foi aprovado para pacientes pediátricos com idade a partir de 5 anos, deambulantes, do sexo masculino, com DMD resultante de uma mutação *nonsense* no gene da distrofina. Mais informações sobre esta tecnologia estão disponíveis no alerta de monitoramento do horizonte tecnológico, disponível na página oficial da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) [15].

Em um cenário com essa e outras terapias específicas em desenvolvimento o diagnóstico precoce e preciso recebe uma função adicional: avaliar para quais tratamentos os pacientes são elegíveis. Neste informe serão apresentadas abordagens promissoras para o tratamento da DMD.

3. ESTRATÉGIA DE BUSCA

Uma busca foi realizada no banco de dados eletrônico ClinicalTrials.gov, em 14 de julho de 2021. O termo empregado foi: “*Duchenne Muscular Dystrophy*”. Foram considerados os estudos dos medicamentos a partir da fase 1/2 de pesquisa clínica, com a DMD como alvo e sem registro para essa indicação terapêutica no Brasil.

Dos 314 cadastros de estudos, 157 atendiam ao critério de elegibilidade referente à fase da pesquisa. Destes, apenas os estudos em andamento ou concluídos nos últimos 5 anos foram selecionados, restando 79 protocolos. A fim de mapear os resultados publicados para esses ensaios clínicos, utilizaram-se os códigos de registro do ClinicalTrials.gov nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e Google Acadêmico. Na ausência de resultados, buscas complementares foram feitas com o nome do medicamento associado à indicação. Pipelines de desenvolvimento de medicamentos para DMD também foram revisados. Por fim, os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa, *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) e *European Medicines Agency* (EMA) foram consultadas com o intuito de verificar os registros. O levantamento de resultados publicados e do registro dos medicamentos aconteceu entre 14 de junho e 17 de julho de 2021.

Este informe abordará exclusivamente os medicamentos voltados à causa-base da doença (mutações genéticas) e que foram recém-registrados nas agências FDA e/ou EMA (Quadro 1). Informações complementares sobre os ensaios clínicos e o mecanismo de ação de cada um dos medicamentos serão apresentadas na próxima seção.

Quadro 1. Tecnologias em avaliação para o tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne.

Medicamento	Classe terapêutica	Aprovação em agências regulatórias para DMD		
		Anvisa	FDA	EMA
Eteplirsen (AVI-4658; EXONDYS 51®)	oligonucleotídeo <i>antisense</i>	Não	Sim	Não
Golodirsen (SRP-4053; VYONDYS 53®)	oligonucleotídeo <i>antisense</i>	Não	Sim	Não
Viltolarsen (NS-065/NCNP-01; Viltepso®)	oligonucleotídeo <i>antisense</i>	Não	Sim	Não
Casimersen (SRP-4045; AMONDYS 45®)	oligonucleotídeo <i>antisense</i>	Não	Sim	Não

DMD = Distrofia Muscular de Duchenne; Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; FDA = Food and Drug Administration; EMA = European Medicines Agency.

4. MEDICAMENTOS

Ainda assim, os avanços na tecnologia devem ser reconhecidos. De 1998 a 2021, treze oligonucleotídeos *antisense* foram aprovados pela FDA, sendo quatro deles para DMD. Dos treze, dez receberam aprovação a partir de 2016 [110]. Esses resultados, somados aos ensaios clínicos em andamento e aos esforços para amadurecimento das tecnologias, consolidam a perspectiva desta abordagem terapêutica no tratamento da DMD.

Por fim, é importante destacar que o pequeno número de pacientes incluídos nos estudos de doenças raras é agravado no caso das estratégias terapêuticas baseadas no genótipo. No caso da DMD, cada uma das tecnologias incluídas neste informe aplica-se a subgrupos com 8-15% do total de pacientes com a doença.

Eteplirsén

O eteplirsén, desenvolvido pela Sarepta Therapeutics® e comercializado sob a marca EXONDYS 51®, foi o primeiro medicamento para DMD a receber aprovação acelerada pela FDA, em 19 de setembro de 2016 [18]. Na contramão da agência americana, a EMA adotou um parecer negativo para o registro desse medicamento na União Europeia em 31 de maio de 2018. O posicionamento foi confirmado após uma reavaliação em 20 de setembro de 2018, sob a justificativa de que a eficácia e a segurança do medicamento não foram devidamente demonstradas [19]. Em 26 de fevereiro de 2020, o medicamento recebeu aprovação de registro em Israel [20].

O eteplirsén é um oligonucleotídeo *antisense* da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero, que induz o salto do éxon 51 no pré-ácido ribonucleico mensageiro (pré-RNA_m) da distrofina. Aproximadamente 13% dos pacientes com DMD são elegíveis para o tratamento com esse medicamento [21].

Mendel et al (2013) avaliaram a eficácia e segurança do eteplirsén, a partir dos dados de dois ensaios clínicos de fase 2: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 24 semanas (NCT01396239) e um estudo de extensão aberto nas 24 semanas seguintes (NCT01540409) [21].

Foram incluídos 12 meninos com mutações no gene *DMD* passíveis de salto do éxon 51,

idade entre 7 e 13 anos, capazes de andar 200 m a 400 m no teste de caminhada de 6 minutos (TC6) e que estavam em terapia com corticosteroides por, pelo menos, 24 semanas [21].

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos, cada um com quatro pacientes, para receber 30mg/kg de eteplirsen intravenoso semanalmente, 50mg/kg de eteplirsen intravenoso semanalmente ou placebo [21].

Na fase aberta, os pacientes que receberam eteplirsen continuaram com a mesma dose, enquanto os pacientes que receberam placebo foram randomizados na proporção 1:1 para 30mg/kg ou 50mg/kg de eteplirsen semanalmente [21].

O desfecho primário foi o aumento da porcentagem de fibras positivas para a distrofina, avaliada por coloração por imunofluorescência, na 12ª semana para o grupo de 50 mg/kg, na 24ª semana para o grupo de 30 mg/kg e na 48ª semana para todos os pacientes. A distância percorrida no TC6, eventos adversos, sinais vitais, exames físicos, monitoramento de reações no local da injeção, eletrocardiogramas, ecocardiogramas, avaliações laboratoriais, respostas imunológicas e parâmetros farmacocinéticos do medicamento foram avaliados como desfechos secundários [21].

O tratamento com 50mg/kg por 12 semanas não resultou em aumentos na distrofina em comparação com a biópsia pré-tratamento, e a alteração da linha basal não foi estatisticamente diferente quando comparada ao grupo placebo (média=0,8%, intervalo=-9,3-7,4%). Enquanto isso, na semana 24, o grupo que recebeu 30 mg/kg apresentou 22,9% (intervalo=15,9–29,0%) de aumento de fibras positivas para distrofina, um resultado significativo em comparação com o grupo placebo ($p \leq 0,002$) [21].

Na semana 48, ambos os grupos mostraram aumentos significativos na porcentagem de fibras positivas para distrofina (média=47,3%, intervalo=29,8-60,3%; $p \leq 0,001$). Mesmo os pacientes que receberam placebo nas primeiras 24 semanas apresentaram aumentos significativos na produção de distrofina ao final do estudo (média=37,7%, intervalo=28,4-55,1%; $p \leq 0,008$). As comparações entre todos os grupos não resultaram em diferenças significativas na semana 48. Esses resultados sugeriram um efeito dependente do tempo do eteplirsen sobre a produção de distrofina [21].

A expressão da distrofina e o salto do éxon foram confirmados por reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa (RT-PCR) e *Western blot*. Em um esforço para melhorar a captação do medicamento no músculo esquelético e cardíaco e aumentar a restauração de distrofina, a Sarepta Therapeutics® está realizando testes com o fármaco SRP-5051, que consiste no eteplirsen conjugado a um peptídeo rico em arginina, capaz de penetrar nas membranas celulares sem a necessidade de ligação ao receptor [22].

Na avaliação dos benefícios clínicos do medicamento, os resultados apresentados por Mendel et al (2013) para o TC6, mostraram que nas primeiras 24 semanas de avaliação o grupo 50mg/kg do medicamento apresentou o menor declínio na capacidade de locomoção (-0,3m; \pm 31,2m) enquanto o grupo que recebeu 30mg/kg apresentou o maior declínio (-128,2m; \pm 31,6m). Para o grupo placebo a redução foi de -25.8m (\pm 30,6m) [21].

O agravo no grupo 30mg/kg de eteplirsen foi atribuído, pelos autores, a dois participantes que apresentaram rápida progressão da doença após a inclusão no estudo. Após a exclusão desses pacientes da análise, não houve diferença significativa entre os grupos de intervenção e placebo. O mesmo padrão de declínio da capacidade de locomoção entre os grupos foi apresentado na 48ª semana. No entanto, houve uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo 50mg/kg de eteplirsen e o grupo de pacientes que iniciaram o estudo recebendo placebo ($p = \leq 0,016$) [21].

Quanto à segurança, nenhum evento adverso foi relacionado ao tratamento, segundo os autores. Não foram observadas alterações nos sinais vitais ou no exame físico. Eletrocardiogramas e ecocardiogramas permaneceram estáveis e nenhuma alteração foi observada nos exames laboratoriais. Não foram observadas respostas de células T induzidas por distrofina [21].

A meia-vida média do medicamento foi de 3,3 horas para o grupo de 30mg/kg e 3,2 horas para o grupo de 50 mg/kg. A depuração renal foi responsável por aproximadamente 65 a 70% da depuração sistêmica total [21].

Uma outra publicação de Mendel et al (2016) baseou-se nos resultados dos mesmos ensaios clínicos para a avaliação da eficácia e segurança do eteplirsen a longo prazo. Desta vez, foram consideradas as 24 semanas do estudo NCT01396239 e as 144 semanas seguintes

do estudo de extensão aberto NCT01540409 [23]. O desfecho primário foi a distância percorrida no TC6 e o desempenho no teste de função pulmonar (pressão inspiratória máxima (PI_{máx}), pressão expiratória máxima (PE_{máx}) e capacidade vital forçada (CVF). Os desfechos secundários foram eventos adversos e exames laboratoriais [23].

A avaliação dos resultados de TC6 aos 36 meses, mostrou uma vantagem estatisticamente significativa de 151m ($p < 0,01$) para os pacientes tratados com eteplirsen em comparação aos controles históricos do Centro de Referência Neuromuscular de Leuven e do Registro italiano de DMD (n=13). Além disso os pacientes tratados apresentaram uma menor incidência de perda de deambulação (16,7%) em comparação aos controles históricos (46,2%) [23].

Os dados da função pulmonar não estavam disponíveis para os participantes controle do estudo, levando os autores a fazer a comparação com dados de duas coortes de história natural de DMD, disponibilizados pelo *Leuven Neuromuscular Reference Center (LNMRC)* e pelo *Italian Telethon registry*. Desta forma, concluiu-se que a função pulmonar permaneceu relativamente estável em pacientes tratados com eteplirsen [23].

Durante os 3 anos do estudo, nenhum evento adverso grave foi relacionado ao tratamento. Oito eventos adversos (7 com eteplirsen e 1 com placebo) ocorreram em 7 indivíduos e foram considerados provavelmente relacionados ao medicamento: 2 pacientes cujos cateteres semi-implantáveis foram observados trombosados antes da infusão do eteplirsen; 1 paciente placebo apresentaram náusea leve; 1 paciente com 2 eventos de eritema leve; 1 paciente com história prévia de baixa contagem de leucócitos cuja contagem caiu para $3,70 \times 10^9/L$; e 2 pacientes com proteinúria leve e transitória [23].

Os demais exames laboratoriais estavam geralmente dentro dos limites normais ou de acordo com o esperado para a doença. Não houve sinais ou sintomas de toxicidade hepática. A interrupção do tratamento ou ajustes de dose não foram necessários [23].

Kinane e colaboradores (2018) descreveram a função pulmonar avaliada nos estudos NCT01396239 e NCT01540409 relatando que ao longo de 5 anos, os resultados dos testes de PI_{máx}, PE_{máx} e CVF foram normalizados para altura e idade e expressos como porcentagem dos valores previstos [24].

Os resultados da CVF, PImáx e PEmáx foram comparados com os dados do *United Dystrophinopathy Project* (UDP) e de história natural da doença. Os autores atribuem ao eteplirsén a preservação da função respiratória em pacientes com DMD, uma vez que foi verificada uma diminuição anual de 2,3% para CVF% e 2,6% para PEmáx%, e um aumento anual de 0,6% para PImáx% no grupo tratado com eteplirsén. Os dados do UDP demonstraram um declínio de 4,1% na CVF% e a história natural publicada de paciente com DMD mostrou declínios anuais de pelo menos 2,7% para PEmáx% e 3,8% para PImáx% [24].

Khan et al (2019) também avaliaram os efeitos do eteplirsén na variação anual de CVF%, através dos resultados dos ensaios clínicos NCT01396239, NCT01540409, NCT02286947 e NCT02255552, comparados aos dados de controles do *Duchenne Natural History Study* do *Cooperative International Neuromuscular Research Group* (CINRG-DNHS) [25]. Resultados dos estudos NCT01396239 e NCT01540409 já foram usados por outros autores; portanto, seus desenhos foram apresentados anteriormente. O NCT02286947 é um estudo aberto de fase 2, concluído em 2018, que teve duração de 2 anos (96 semanas), e avaliou a segurança e a tolerabilidade de eteplirsén em pacientes com DMD em estágio avançado (minimamente deambulantes ou não deambulantes). O NCT02255552 é um estudo aberto de fase 3, concluído em 2019, que também teve duração de 2 anos (96 semanas), e foi projetado para avaliar a eficácia e segurança do eteplirsén em meninos de 7 a 16 anos com diagnóstico de DMD.

Tanto no estudo NCT02286947 quanto no NCT02255552 os participantes receberam infusões semanais de 30 mg/kg do medicamento. Como a fase de declínio linear da função respiratória ocorre entre 10 e 18 anos de idade, as análises de Khan et al (2019) incluíram apenas participantes nesta faixa etária e com função pulmonar dentro do esperado. A taxa anual de variação CVF% foi estimada e comparada entre participantes tratados com eteplirsén e controles CINRG-DNHS, usando análises de dados de medidas repetidas por meio do modelo misto (quadro 2) [25].

Quadro 2. Resultados da avaliação porcentagem do valor previsto de capacidade vital forçada (CVF%) para pacientes tratados com eteplirsen e controles do Duchenne Natural History Study do Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG-DNHS).

Estudo (número de pacientes)	Variação anual de CVF% (EP)	Diferença na variação anual de CVF% (EP)		
		CINRG-DNHS subgrupo passível de salto do éxon 51 (n=20)	CINRG-DNHS subgrupo de pacientes com diagnóstico genético* (n=148)	CINRG-DNHS todos os pacientes (n=172)
NCT01396239/ 2.NCT01540409 (n=12)	- 2,19 (0,710)	3,80 (0,819) p = <0,001	3,48 (0,735) p = <0,001	3,37 (0,733) p = <0,001
NCT02286947 (n=20)	- 3,66 (0,680)	2,34 (0,793) p = 0,004	2,01 (0,706) p = 0,005	1,90 (0,703) p = 0,007
NCT02255552 (n=42)	- 3,79 (0,824)	2,21 (0,919) p = 0,017	1,89 (0,845) p = 0,026	1,77 (0,843) p = 0,036
CINRG-DNHS subgrupo passível de salto do éxon 51 (n=20)	- 6,00 (0,408)			
CINRG-DNHS subgrupo de pacientes com diagnóstico genético* (n=148)	- 5,67 (0,188)			
CINRG-DNHS todos os pacientes (n=172)	- 5,56 (0,179)			

Fonte: 25.

CVF% = porcentagem do valor previsto de capacidade vital forçada. EP = erro padrão. CINRG-DNHS = *Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study*. *independentemente do genótipo.

A partir destes resultados, os autores sugerem mais uma vez que a duração do tratamento com eteplirsen pode estar ligada à magnitude da atenuação do declínio da CVF%, uma vez que o melhor resultado (-2,19%) foi encontrado nos pacientes dos estudos NCT01396239/NCT 01540409, que receberam 4 anos de tratamento [25].

Um outro ensaio clínico aberto de fase 2 (NCT02420379) [26] buscou avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e farmacocinética do eteplirsen em meninos de 4 a 6 anos de idade, no estágio inicial da doença. Os desfechos primários foram eventos adversos, sinais vitais, exame físico, exames laboratoriais, ecocardiograma e eletrocardiograma. Como desfechos secundários foram avaliados os níveis de proteína distrofina por *Western blot* e os níveis de intensidade de distrofina determinados por imunohistoquímica, ambos nas semanas 48 e 96. O estudo foi concluído em dezembro de 2018, até a última atualização deste informe, os

resultados estão disponíveis apenas na plataforma ClinicalTrials.gov. Foram incluídos 26 participantes para receber infusões semanais do medicamento a 30mg/kg e 7 controles com DMD não tratados e com mutação não passível de salto no éxon 53. Concluíram o estudo 25 participantes do grupo eteplirsen e 3 controles. No quadro 3 estão apresentados os resultados disponíveis para este estudo.

Quadro 3. Resultados brutos do estudo NCT02420379, estudo clínico aberto de fase 2 que buscou avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e farmacocinética do eteplirsen em meninos de 4 a 6 anos de idade, no estágio inicial da doença.

Estudo (número de pacientes)	Grupo eteplirsen	Grupo controle
Desfechos Primários (da avaliação basal até a semana 96)		
Eventos adversos	26/26	5/7
Eventos adversos graves	4/26	0/7
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	0/26	0/7
Anormalidades laboratoriais	Aumento da CPK (1/26) Anemia (1/26) Anemia ferropriva (1/26) Cromatúria (3/26) Polaquiúria (1/26) Trombocitopenia (0/26)	0/7
Sinais vitais anormais	Febre (11/26) Pressão de pulso aumentada (1/26) Taquicardia (1/26)	Febre (1/7)
Exame físico anormal	23/26	4/7
Eletrocardiograma anormal	1/26	0/7
Ecocardiograma anormal	1/26	0/7
Desfechos secundários (Avaliação basal e semanas 48 ou 96)		
Mudança na porcentagem do nível de proteína distrofina normal* (da avaliação basal para a semana 48)	0,102% (\pm 0,0896; n=14) [§]	--
Mudança na porcentagem do nível de proteína distrofina normal* (da avaliação basal para a semana 96)	0,321% (\pm 0,4863; n=11) [§]	--
Mudança na porcentagem de fibras positivas para distrofina [#] (da avaliação basal para a semana 48)	0,004% (\pm 0,0096; n=14) [§]	--
Mudança na porcentagem de fibras positivas para distrofina [#] (da avaliação basal para a semana 96)	0,015% (\pm 0,0175; n=11) [§]	--

CPK = Creatina Fosfoquinase. * medida por *Western blot*. [§]Expresso em média e desvio padrão. [#] medida por imunohistoquímica.

Outros ensaios clínicos sobre eteplirsen de fase 2 e 3, em andamento ou concluídos nos últimos 5 anos mas sem resultados publicados, estão descritos no quadro 4.

Quadro 4. Estudos clínicos do eteplirsen para tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne sem resultados publicados.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
NCT03218995	2	Pacientes do sexo masculino de 6 a 48 meses de idade, com DMD passível de salto no éxon 51.	Eventos adversos, sinais vitais, exame físico, exames laboratoriais, ECG e ECO	96 semanas	Concluído em março de 2021
NCT04179409	2	Pacientes do sexo masculino, mais de 6 meses de idade e DMD passível de salto no éxon 51.	Expressão da distrofina e desenvolvimento de toxicidade inaceitável	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para setembro de 2022
NCT03985878	2	Participantes que concluíram o estudo NCT03218995	Eventos adversos	288 semanas	Em andamento, conclusão prevista para fevereiro de 2027.
NCT03992430	3	Pacientes do sexo masculino de 7 a 13 anos de idade, com DMD passível de salto no éxon 51, TC6 \geq 300m e \leq 450m, função pulmonar estável, bíceps ou músculos alternativos intactos e em tratamento com corticosteróides orais por, pelo menos, 12 semanas.	Parte 1*: eventos adversos. Parte 2**: eventos adversos, expressão da distrofina, concentração plasmática farmacocinética do eteplirsen, concentração de eteplirsen no tecido muscular biopsiado e pontuação na North Star Ambulatory Assessment.	148 semanas	Em andamento, conclusão prevista para fevereiro de 2026.

Fonte: 27-30.

DMD = Distrofia Muscular de Duchenne. ECG = eletrocardiograma. ECO = ecocardiograma. TC6 = Teste de Caminhada de 6 Minutos.

*Parte 1 = avaliação de segurança e tolerabilidade de duas doses altas de eteplirsen.

** Parte 2 = seleção de uma das doses altas testadas na parte 1 e comparação com a dose de 30 mg/kg de eteplirsen.

Golodirsen

O golodirsen (VYONDYS 53®) é mais um oligonucleotídeo *antisense* da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero produzido pela Sarepta Therapeutics®. Este medicamento foi desenvolvido para DMD passível de salto do éxon 53, que corresponde a aproximadamente 8% dos casos da doença. Em 12 de dezembro de 2019, a FDA concedeu sua aprovação acelerada [31].

Os resultados clínicos sobre golodirsen, publicados até o momento, são referentes a um estudo de fase 1/2 (NCT02310906). Este ensaio clínico multicêntrico foi projetado para avaliar a segurança, tolerabilidade, eficácia e farmacocinética do medicamento em 2 períodos. O primeiro período foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de titulação da dose, com duração de 12 semanas. Nesta etapa, o desfecho primário foi a avaliação dos eventos adversos. Parâmetros farmacocinéticos foram avaliados como desfecho secundário. O segundo período consiste em uma avaliação aberta de 168 semanas. Os desfechos primários foram produção de distrofina e salto do éxon 53 em biópsias musculares (pré-tratamento e semana 48) avaliadas, respectivamente, usando *Western blot* e imunohistoquímica e RT-PCR [32].

Foram incluídos no estudo 12 meninos com idade entre 6 e 15 anos e diagnóstico de DMD passíveis de salto do éxon 53. Outros critérios de inclusão foram: a) uma distância média no TC6 ≥ 250 metros; b) uma pontuação total da *North Star Ambulatory Assessment* > 17 ou um tempo de subida (Gowers) de < 7 segundos; c) função pulmonar e cardíaca estáveis; e d) estar em tratamento com corticosteróides orais por, pelo menos, 24 semanas antes da primeira semana do estudo [32].

No período 1, os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para receber golodirsen ou placebo. Os participantes do grupo golodirsen receberam uma infusão intravenosa semanal em níveis de dose crescentes (4, 10, 20 e 30mg/kg), sendo que cada dose foi administrada por no mínimo 2 semanas. No período 2, todos os participantes do período 1 e 13 novos participantes que atenderam aos mesmos critérios de inclusão do período 1 passaram a receber uma infusão semanal de 30 mg/kg do medicamento [32].

Um grupo controle (n=14) de pacientes DMD sem deleção passível de salto do éxon 53,

não tratados com golodirsên, foi recrutado para comparação dos biomarcadores clínicos [32].

Quanto à segurança, todos os pacientes do período 1 relataram ao menos 1 evento adverso. Nesta fase, 2 eventos adversos moderados foram relatados em 2 pacientes: infecção por *Staphylococcus aureus* de um cateter *port-a-cath* e febre. Estes eventos adversos foram avaliados pelo investigador como relacionados ao medicamento em 8 pacientes. Não houve evento adverso grave e nenhum paciente precisou interromper o tratamento [32].

Na avaliação da farmacocinética em 8 participantes do primeiro período, a meia-vida curta ($3,09 \pm 1,30$ horas) indicou que com a dosagem semanal não é esperada nenhuma acumulação plasmática. A exposição aumentou de forma proporcional com o incremento da dose e a depuração renal foi responsável por 54,5%, 54,7%, 60,6% e 59,0% da depuração sistêmica total nas doses 4, 10, 20 e 30 mg/kg, respectivamente [32].

Na semana 48, os participantes tratados apresentaram uma porcentagem média de distrofina normal de 1,019% ($\pm 1,033\%$), medida por *Western blot*. Este aumento foi significativo em relação à avaliação basal ($0,095\% \pm 0,068\%$; $p < 0,001$). A avaliação por RT-PCR mostrou que todos os pacientes apresentaram aumento de salto do éxon 53, com a porcentagem média indo de 2,590% ($\pm 4,086\%$) no início do estudo para 18,953% ($\pm 13,224\%$) na semana 48 [32].

Uma correlação positiva significativa entre o salto de éxon e a produção de distrofina também foi observada (Spearman $r = 0,500$; $p = 0,011$). A expressão da distrofina no sarcolema foi demonstrada por fibras positivas para distrofina significativamente aumentadas na semana 48 ($p < 0,001$) e pela correlação positiva entre a produção de distrofina e porcentagem de fibras positivas para distrofina (Spearman $r = 0,663$; $p < 0,001$), medidas por *Western blot* e imunohistoquímica. Nenhuma correlação foi observada entre o número de doses ou a duração da exposição ao medicamento e a expressão da distrofina [32].

O protocolo do ensaio clínico NCT02310906 previa ainda a avaliação das variações no TC6 como desfecho primário e da CVF% como desfecho secundário, ambos no segundo

período do estudo (pré-tratamento e semana 144). De acordo com os resultados disponíveis na plataforma do ClinicalTrials.gov, foram observados declínio no TC6, tanto para o grupo golodirsen (-99,0m ± 123,75) quanto para o grupo controle (-160,8m ± 162,41). Para CVF%, houve um declínio de -8,382% (± 29,4566) para o grupo tratado e -6,739% (± 17,5278) para o grupo controle [33].

Os demais estudos de fase 2 e 3 em andamento e sem resultados publicados sobre golodirsen estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5. Principais características dos estudos clínicos do golodirsen para tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne sem resultados publicados.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
NCT04179409	2	Pacientes do sexo masculino, mais de 6 meses de idade e DMD passível de salto no éxon 53.	Expressão da distrofina e desenvolvimento de toxicidade inaceitável	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para setembro de 2022
NCT02500381	3	Pacientes do sexo masculino de 7 a 13 anos de idade, com DMD passível de salto no éxon 53, TC6 ≥ 300m e ≤ 450m, função pulmonar estável, bíceps ou músculos alternativos intactos e em tratamento com corticosteróides orais por, pelo menos, 12 semanas.	Distância total caminhada durante o TC6	96 semanas	Em andamento, conclusão prevista para maio de 2023
NCT03532542	3	Pacientes do sexo masculino, com idade entre 7 e 23 anos, e que tenham completado um ensaio clínico anterior de golodirsen.	Eventos adversos graves	148 semanas	Em andamento, conclusão prevista para agosto de 2026

Fonte: 28; 34; 35.

Legenda: DMD = Distrofia Muscular de Duchenne. TC6 = Teste de Caminhada de 6 Minutos.

Viltolarsen

A primeira aprovação regulatória global do viltolarsen, comercializado pela NS Pharma, Inc. sob a marca Vilteps[®], aconteceu em 25 de março de 2020, no Japão [36]. Em 12 de agosto do mesmo ano, o medicamento recebeu aprovação acelerada da FDA [37].

O viltolarsen é um oligonucleotídeo *antisense* da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero, desenvolvido para tratar pacientes com variantes de DMD passíveis de salto do éxon 53, isso inclui aqueles com deleções nos éxons 45-52, 47-52, 48-52, 49-52, 50-52 e 52. Cerca de 8% a 10% dos pacientes com DMD são elegíveis para o tratamento com este medicamento [38].

Os resultados publicados sobre este medicamento, até a última atualização deste informe, são referentes a um estudo de fase 2 (NCT02740972), cujos desfechos primários foram segurança, tolerabilidade e produção de distrofina medida por *Western blot* nos músculos bíceps dos participantes. Os desfechos secundários incluíram avaliações adicionais de mRNA de distrofina e da produção da proteína, bem como força e função muscular [38].

Nesse ensaio clínico randomizado, foram incluídos 16 meninos com DMD, com idade de 4 a 9 anos e diagnóstico confirmado de DMD passível de salto do éxon 53. Todos deambulantes e em tratamento com glicocorticóides por, pelo menos, 3 meses antes da inclusão e durante o estudo. Os participantes foram randomizados em 2 grupos, sendo oito participantes alocados no grupo de baixa dose do medicamento (40 mg/kg por semana) e os demais alocados no grupo de alta dose (80 mg/kg por semana) [38].

O primeiro período de estudo foi duplo-cego e correspondeu às primeiras 4 semanas de tratamento. Os participantes de ambos os grupos foram randomizados na proporção 3:1 para receber viltolarsen ou placebo. No entanto, devido a um erro de randomização no grupo de alta dose, 5 participantes receberam o medicamento e 3 participantes receberam placebo. O segundo período foi aberto, teve início na 5ª semana de tratamento e duração de 20 semanas. Nesta etapa, todos os participantes receberam viltolarsen de acordo com a dose prevista no seu grupo [38].

Todos os participantes mostraram aumento significativo no conteúdo de distrofina

normalizada para a cadeia pesada da miosina em suas biópsias ao final do estudo, com uma porcentagem média de distrofina de 5,7% ($\pm 2,4\%$) do normal no grupo de baixa dose e 5,9% ($\pm 4,5\%$) no grupo de alta dose, na medida por *Western blot*. Uma diferença significativa entre as biópsias basais e pós-tratamento foi observada (baixa dose: $p = <0,001$; alta dose: $P = 0,01$) [38].

Na avaliação basal as biópsias musculares pré-tratamento de todos os pacientes mostraram que 100% dos transcritos de mRNA estavam fora do quadro de leitura. Nas biópsias pós-tratamento, o medicamento induziu o salto do éxon 53 em todos os pacientes, levando a uma alta proporção de transcritos de mRNA *in-frame*. A comparação das medidas de avaliação da indução de distrofina demonstrou concordância (*Western blot*, RT-PCR, espectrometria de massas e coloração por imunofluorescência) [38].

Os participantes tratados com viltolarsen mostraram melhora ou estabilização da função ao longo do período de 25 semanas, comparados a 65 controles de história natural do CINRG-DNHS, pareados por idade e tratamento com esteróides. Medidas de força muscular por teste isométrico não mostraram diferenças entre os participantes tratados com viltolarsen e controles externos [38].

Quinze dos 16 participantes apresentaram algum evento adverso: nasofaringite, tosse, congestão nasal, contusão, artralgia, diarreia e/ou vômito. Não houve eventos adversos graves e nenhum exigiu redução da dose, interrupção ou descontinuação do medicamento. Nenhum evento adverso foi relacionado ao medicamento testado, segundo os investigadores do estudo. Nenhuma alteração da linha de base nos valores laboratoriais clínicos para sangue e urina foi clinicamente significativa [38].

Todos os participantes desse estudo inscreveram-se no estudo de extensão de fase 2 (NCT03167255) [39], cuja conclusão está prevista para janeiro de 2022. Este e outros estudos sobre viltolarsen de fase 2 e 3, para os quais, até a última atualização deste informe, ainda não havia resultados publicados, podem ser vistos no quadro 6.

Quadro 6. Estudos clínicos do viltolarsen para tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne sem resultados publicados.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
NCT03167255	2	Participantes que concluíram o estudo NCT02740972	Eventos adversos e Mudança no TTSTAND	192 semanas	Concluído em novembro de 2021.
NCT04956289	2	Pacientes do sexo masculino com 8 anos de idade ou mais, DMD passível de salto no éxon 53, função pulmonar estável e em tratamento com dose estável de corticosteróides ou não ter recebido corticosteróides nos 3 meses que antecederam a inclusão no estudo.	Eventos adversos	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para maio de 2024.
NCT04060199	3	Pacientes do sexo masculino de 4 a 7 anos de idade, com DMD passível de salto no éxon 53, deambulantes, TTSTAND <10 segundos e em tratamento com corticosteróides por, pelo menos, 3 meses.	Mudança TTSTAND	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para dezembro de 2024.
NCT04768062	3	Participantes que concluíram o estudo NCT04060199	Eventos adversos	96 semanas	Em andamento, conclusão prevista para junho de 2026.
NCT04687020	4	Participantes que concluíram o estudo NCT03167255 e foram julgados pelo investigador como apropriados para participar do estudo de fase 4	Eventos adversos, Mudança no TTSTAND, TC10m e escala PUL.	120 meses	Em andamento, conclusão prevista para novembro de 2031.

Fonte: 40-44.

DMD = Distrofia Muscular de Duchenne. TTSTAND = Teste de Tempo de Espera. TC10m = Teste de Caminhada de 10 metros. PUL = Performance of the Upper Limb.

Casimersen

Em 25 de fevereiro de 2021, a FDA concedeu à Sarepta Therapeutics® a aprovação acelerada do casimersen, comercializado sob a marca Amondys 45® [45]. Trata-se de um oligonucleotídeo *antisense* da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero, desenvolvido para tratar pacientes com variantes de DMD passíveis de salto do éxon 45. O medicamento está indicado para cerca de 8% dos pacientes com a doença [46].

A aprovação acelerada foi concedida com base nos resultados da análise provisória de um estudo de fase 3, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, com uma extensão aberta para avaliar a eficácia e segurança casimersen (NCT02500381 [34]; Quadro 7).

Os resultados preliminares mostraram um aumento estatisticamente significativo na produção de distrofina, medida por *Western blot* na semana 48, em participantes tratados com casimersen (1,736% do normal) em comparação com a biópsia basal ($p < 0,001$) e placebo ($p = 0,009$) [47].

Os demais resultados de ensaios clínicos sobre casimersen, divulgados até o momento da publicação deste informe, são referentes a um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 1/2 para titulação de dose (NCT02530905) [46]. Os desfechos primários avaliados foram relacionados a eventos adversos, exame físico, sinais vitais (pressão arterial sistólica e diastólica, frequência cardíaca e temperatura corporal), exames laboratoriais (funções hepática e renal, hematológicos, coagulação e análise de urina), eletrocardiograma e ecocardiograma. O desfecho secundário foi a caracterização da farmacocinética plasmática do casimersen.

Foram incluídos 12 pacientes com DMD passível de salto no éxon 45, sexo masculino, idade entre 7 e 21 anos, deambulação limitada ou ausente e função cardíaca e pulmonar estáveis. Além disso, só puderam participar do estudo aqueles que estivessem recebendo uma dose estável de corticosteróides por ≥ 24 semanas ou que não tivessem recebido corticosteróides orais nas 24 semanas que antecederam o início do estudo [46].

Durante o período de titulação de dose duplo-cego de 12 semanas, os participantes foram randomizados na proporção 2:1 para receber casimersen ou placebo. Os participantes

do grupo casimersen receberam uma infusão intravenosa semanal em níveis de dose crescentes (4, 10, 20 e 30mg/kg), sendo que cada dose foi administrada por no mínimo 2 semanas [46].

Na sequência, todos os participantes passaram a receber uma infusão semanal de 30 mg/kg de casimersen, em um período de extensão aberto de até 132 semanas, para a avaliação da segurança do medicamento. Apenas um participante não concluiu o estudo, ele recebeu placebo no período duplo-cego e teve seu consentimento de participação retirado na semana 143 [46].

No período duplo-cego, todos os pacientes apresentaram ao menos um evento adverso. Os eventos adversos aconteceram na mesma frequência entre os grupos e não foram relacionados à dose. A maior parte dos eventos adversos foram leves, tanto no período duplo-cego (47/53, 88,7%) quanto no período aberto (159/175; 91%) e não foram atribuídos ao tratamento. Os eventos adversos relacionados ao tratamento incluíram um caso de deficiência de ferro moderada e um caso de rubor leve em dois participantes tratados com casimersen e um caso de dermatite de contato leve em um participante que recebeu placebo. Três pacientes tratados com casimersen experimentaram cinco eventos adversos graves: dois tiveram fraturas e um apresentou bacteremia, embolia séptica e trombose de veia cava relacionada a uma porta venosa colocada para administração do medicamento. Os eventos foram considerados não relacionados ao tratamento e resolvidos durante o estudo. Houve um caso de taquicardia ventricular transitória, mas o evento não foi considerado relacionado ao tratamento e foi resolvido sem sequelas [46].

Nenhum participante interrompeu o medicamento do estudo ou reduziu sua dosagem por causa dos eventos adversos. Não foram observados padrões, tendências ou anormalidades nos parâmetros laboratoriais clínicos ou sinais vitais [46].

Reações relacionadas à infusão leves foram relatadas em 3 participantes do grupo casimersen e 2 participantes do grupo placebo no período duplo-cego, e em 7 participantes no período total do casimersen. Potenciais eventos de hipersensibilidade ocorreram em 7 participantes durante o período de casimersen e incluíram rubor, erupção cutânea e dermatite de contato. Todos foram leves e resolvidos sem tratamento [46].

A concentração plasmática de casimersen aumentou com a dose e diminuiu de forma semelhante para todos os níveis de dose nas 24 horas após a infusão. Os perfis médios de concentração do medicamento no plasma foram semelhantes nas semanas 7 e 60 para a dose de 30 mg/kg, sugerindo pouca ou nenhuma acumulação no plasma após a infusão semanal de longo prazo [46].

Os demais ensaios clínicos de fase 2 e 3 sobre o casimersen, em andamento e sem resultados publicados, estão descritos no quadro 7.

Quadro 7. Estudos clínicos do casimersen para tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne sem resultados publicados.

Estudo	Fase	Participantes	Desfecho principal	Tempo de avaliação dos desfechos	Status/Previsão de término do estudo
NCT04179409	2	Pacientes do sexo masculino, mais de 6 meses de idade e DMD passível de salto no éxon 45.	Expressão da distrofina e desenvolvimento de toxicidade inaceitável	48 semanas	Em andamento, conclusão prevista para setembro de 2022
NCT02500381	3	Pacientes do sexo masculino de 7 a 13 anos de idade, com DMD passível de salto no éxon 45, TC6 \geq 300m e \leq 450m, função pulmonar estável, bíceps ou músculos alternativos intactos e em tratamento com corticosteróides orais por, pelo menos, 12 semanas.	Distância total caminhada durante o TC6	96 semanas	Em andamento, conclusão prevista para maio de 2023
NCT03532542	3	Pacientes do sexo masculino, com idade entre 7 e 23 anos, e que tenham completado um ensaio clínico anterior de casimersen.	Eventos adversos graves	148 semanas	Em andamento, conclusão prevista para agosto de 2026

Fonte: 28; 34; 35

DMD = Distrofia Muscular de Duchenne. TC6 = Teste de Caminhada de 6 Minutos.

5. INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Uma série de tratamentos emergentes para DMD foram identificados durante o mapeamento de tecnologias para este informe, incluindo terapias com oligonucleotídeos *antisense*, substituição de genes mediada por vírus adeno-associado recombinante (AAVr) e diversos medicamentos para o tratamento sintomático da doença.

No entanto, a maior parte encontra-se nas primeiras fases de desenvolvimento, não apresenta resultados publicados ou apenas resultados preliminares foram divulgados. Diante deste cenário, este informe abordou exclusivamente os medicamentos voltados à causa-base da doença e que foram recém-registrados nas agências FDA e/ou EMA. As tecnologias não contempladas podem ser conferidas no Quadro 8.

Quadro 8. Tecnologias em estudo para Distrofia Muscular de Duchenne não contempladas neste informe.

Tecnologia	Código de registro do ClinicalTrials.gov	Informações adicionais
NS-089/NCNP-02	NCT04129294	oligonucleotídeo <i>antisense</i> para salto do éxon 44. Fase 1/2.
DS-5141b	NCT02667483 NCT04433234	oligonucleotídeo <i>antisense</i> para salto do éxon 45. Fase 2.
SRP-5051	NCT03675126 NCT04004065	oligonucleotídeo <i>antisense</i> para salto do éxon 51. Fase 2.
WVE-N531	NCT04906460	oligonucleotídeo <i>antisense</i> para salto do éxon 53. Fase 1/2.
rAAVrh74.MCK.GALGT2	NCT03333590	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 1/2.
rAAV1.CMV.huFollistatin344	NCT02354781	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 1/2.
scAAV9.U7.ACCA	NCT04240314	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 1/2.
SGT-001	NCT03368742	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 1/2.
SRP-9001	NCT03375164 NCT03769116	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 2.
PF-06939926	NCT04281485	Terapia gênica mediada por vírus adeno-associado recombinante. Fase 3.

Tecnologia	Código de registro do ClinicalTrials.gov	Informações adicionais
Givinostat (ITF2357)	NCT01761292 NCT02851797 NCT03373968 NCT03238235	Inibidor de histonas desacetilases. Fase 3.
Terapia com células-tronco derivadas da medula óssea autóloga	NCT03067831	Fase 1/2.
Terapia com células derivadas da cardiosfera alogênica (CAP-1002)	NCT02485938 NCT03406780 NCT04428476	Fase 2.
Transplante de mioblastos	NCT02196467	Fase 1/2.
Sildenafil, Prednisolona e transplante de células-tronco mesenquimais	NCT03633565	Fase 4.
Vamorolone, Prednisolona	NCT03038399 NCT02760264 NCT02760277 NCT03439670	Esteróide anti-inflamatório; É proposto como uma alternativa em potencial para o tratamento da DMD, uma vez que pode reduzir os efeitos colaterais comuns no tratamento com corticosteróides; tratamento sintomático. Fase 2.
Recrutamento de volume pulmonar	NCT01999075	Dispositivo. Fase 4.
RO7239361	NCT03039686	Inibidor de miostatina; o desenvolvimento do medicamento foi interrompido depois que o ensaio não atingiu seus objetivos. Fase 2/3.
Prednisolona, prednisona e deflazacort	NCT02167217 NCT01603407 NCT04322357 NCT04054375	Terapia atual para DMD.
Atalureno	NCT03796637 NCT03648827 NCT02819557 NCT01557400 NCT04336826 NCT01247207 NCT03179631	Medicamento aprovado para tratamento da DMD na Anvisa, em abril de 2019.
Edasalonexent	NCT03703882 NCT02439216	Inibidor de NF-κB; O estudo de Fase 3 não atingiu o desfecho primário, levando à interrupção do estudo aberto de Edasalonexent. Fase 1/2.

Tecnologia	Código de registro do ClinicalTrials.gov	Informações adicionais
Epicatequina e epigalocatequina galato	NCT02964377 NCT03236662 NCT01856868 NCT01183767	Tratamento sintomático. Fase 2/3.
L-citrulina e metformina	NCT01995032	Tratamento sintomático. Fase 3.
Espironolactona e eplerenona	NCT02354352	Tratamento sintomático. Fase 3.
Coenzima Q10 e Lisinopril	NCT01126697	Tratamento sintomático. Fase 2/3.
Ácido zoledrônico	NCT01197300 NCT00799266	Tratamento sintomático. Fase 3.
Ilaris (canaquinumabe)	NCT03936894	Tratamento sintomático. Fase 1/2.
Ifetroban	NCT03340675	Tratamento sintomático. Fase 2.
Nebivolol	NCT01648634	Tratamento sintomático. Fase 3.
Bisoprolol	NCT03779646	Tratamento sintomático. Fase 2/3.
Tamoxifeno	NCT03354039	Tratamento sintomático. Fase 3.
Injeção de vasomera (PB1046; Pemziviptadil)	NCT02808585	Tratamento sintomático. Fase 2.
Pizuglanstat (TAS-205)	NCT02752048 NCT04587908	Tratamento sintomático. Fase 2.
Pamrevlumab (FG-3019)	NCT04371666 NCT04632940 NCT02606136	Tratamento sintomático. Fase 2/3.

Fonte: 48-109

DMD = Distrofia Muscular de Duchenne. Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Limitações e considerações gerais

Apesar de todas as tecnologias incluídas neste informe apresentarem resultados promissores, que levaram às suas aprovações na FDA, há questões importantes a serem esclarecidas, especialmente no que diz respeito à eficácia e segurança a longo prazo.

Os oligonucleotídeos *antisense* atualmente aprovados restauram níveis muito baixos de distrofina, sendo precipitadas as afirmações de que esses níveis seriam suficientes para desacelerar a progressão da doença [22].

Ainda assim, os avanços na tecnologia devem ser reconhecidos. De 1998 a 2021, treze oligonucleotídeos *antisense* foram aprovados pela FDA, sendo quatro deles para DMD. Dos treze, dez receberam aprovação a partir de 2016 [110]. Esses resultados, somados aos ensaios clínicos em andamento e aos esforços para amadurecimento das tecnologias, consolidam a perspectiva desta abordagem terapêutica no tratamento da DMD.

Por fim, é importante destacar que o pequeno número de pacientes incluídos nos estudos de doenças raras é agravado no caso das estratégias terapêuticas baseadas no genótipo. No caso da DMD, cada uma das tecnologias incluídas neste informe aplica-se a subgrupos com 8-15% do total de pacientes com a doença.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os quatro oligômeros fosforodiamidato morfolino que receberam aprovação acelerada da FDA para o tratamento de DMD apresentaram aumento da produção de distrofina e parecem ser bem tolerados [45, 46]. No entanto, conforme previsto no Programa de Aprovação Acelerada da FDA, a continuação das aprovações depende da verificação de um benefício clínico em ensaios de confirmação [111].

O eteplirsen e o golodirsen são os únicos oligômeros fosforodiamidato morfolino que apresentam avaliações publicadas acerca do seu efeito funcional. Até a última atualização deste informe, os benefícios clínicos desses medicamentos não estão bem estabelecidos, uma vez que houve declínio na deambulação e função pulmonar dos pacientes tratados, ainda que a maior parte dos valores tenham sido inferiores àqueles encontrados nos controles e na história natural publicada, especialmente para TC6 [21,23,24,25,33].

Para que ocorra a oferta desses medicamentos no SUS, é necessária a análise pela Conitec, conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, e, também, a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

7. REFERÊNCIAS

- [1] Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules*. 2015 Oct 7;20(10):18168-84. doi: 10.3390/molecules201018168.
- [2] Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. 2000 Sep 5 [Updated 2022 Jan 20]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/> Acesso em: 18/07/2021
- [3] Osorio AN, Cantillo JM, Salas AC, Garrido MM, Padilla JJV. Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurología*, vol. 34, no. 7, pp. 469–481, 2019, doi: 10.1016/j.nrl.2018.01.001.
- [4] Teixeira MSR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC, Marques ER. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará. *Brazilian Journal of Development*, vol. 6, no. 9, doi: 10.34117/bjdv6n9-416.
- [5] Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015 Aug;51(8):759-64. doi: 10.1111/jpc.12868. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25752877.
- [6] Nozoe KT, Akamine RT, Mazzotti DR, Polesel DN, Grossklauss LF, Tufik S, Andersen ML, Moreira GA. Phenotypic contrasts of Duchenne Muscular Dystrophy in women: Two case reports. *Sleep Sci*. 2016 Jul-Sep;9(3):129-133. doi: 10.1016/j.slsci.2016.07.004.
- [7] Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, doi: 10.4045/tidsskr.13.0836.
- [8] Aartsma-Rus A, Van Deutekom JC, Fokkema IF, Van Ommen GJ, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):135-44. doi: 10.1002/mus.20586.
- [9] 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 Jan;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6.
- [10] Bourke JP, Bueser T, Quinlivan R. Interventions for preventing and treating cardiac complications in Duchenne and Becker muscular dystrophy and X-linked dilated cardiomyopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 16;10(10):CD009068. doi: 10.1002/14651858.CD009068.pub3. PMID: 30326162; PMCID: PMC6517009.
- [11] Waldrop MA, Flanigan KM. Update in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol.* 2019 Oct;32(5):722-727. doi: 10.1097/WCO.0000000000000739.
- [12] Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 5;2016(5):CD003725. doi: 10.1002/14651858.CD003725.pub4.
- [13] 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 Aug;75(8):104-113. doi: 10.1590/0004-282x20170112.
- [14] Fox H, Millington L, Mahabeer I, van R. H. Duchenne muscular dystrophy. *BMJ*, 2020, doi: 10.1136/bmj.l7012.
- [15] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), “Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Atalureno para Distrofia Muscular de Duchenne.” 2018, [Online]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Radar/alerta_MHT_04_Atalureno_Duchenne.pdf. Acesso em 19/07/2021
- [16] Reinig AM, Mirzaei S, Dan B. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. *Pharmacotherapy*, 2017, doi: 10.1002/phar.1909.
- [17] Shimizu-Motohashi Y, Komaki H, Motohashi N, Takeda S. Restoring Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: Current Status of Therapeutic Approaches. *J Pers Med*, 2019, doi: 10.3390/jpm9010001.
- [18] FDA, “FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular

- dystrophy,” 2016. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy> Acesso em 16/07/2021.
- [19] European Medicines Agency (Ema), “Exondys, eteplirsen,” 2018. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exondys> Acesso em 16/07/2021;
- [20] Clarivate Analytics. Cortellis Competitive Intelligence Drug Report: vitolarsen; golodirsen; casimersen; Eteplirsen. pp. 1–13, 2021.
- [21] Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, Alfano L, Gomez AM, Lewis S, Kota J, Malik V, Shontz K, Walker CM, Flanigan KM, Corridore M, Kean JR, Allen HD, Shilling C, Melia KR, Sazani P, Saoud JB, Kaye EM; Eteplirsen Study Group. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013 Nov;74(5):637-47. doi: 10.1002/ana.23982.
- [22] Schneider AE, Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Expert Opin Biol Ther.*, 2021, doi: 10.1080/14712598.2021.1832462.
- [23] Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, Kaye EM, Mercuri E; Eteplirsen Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2016 Feb;79(2):257-71. doi: 10.1002/ana.24555.
- [24] Kinane TB, Mayer OH, Duda PW, Lowes LP, Moody SL. Long-Term Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy: Comparison of Eteplirsen-Treated Patients to Natural History. *J Neuromuscul Dis*, 2018, doi: 10.3233/JND-170272.
- [25] Khan N, Eliopoulos H, Han L, Kinane TB, Lowes LP, Mendell JR, Gordish-Dressman H, Henricson EK, McDonald CM; Investigadores Eteplirsen e os Investigadores CINRG DNHS. O tratamento com eteplirsen atenua o declínio respiratório em pacientes ambulatoriais e não ambulatoriais com distrofia muscular de Duchenne. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):213-225. doi: 10.3233/JND-180351.
- [26] Clinical Trials, “Safety Study of Eteplirsen to Treat Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420379?term=NCT02420379&draw=2>

- [&rank=1](#)
- [27] Clinical Trials, “Study of Eteplirsen in Young Patients With DMD Amenable to Exon 51 Skipping,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03218995?term=NCT03218995&draw=2&rank=1>.
- [28] Clinical Trials, “A 48-Week, Open Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Casimersen, Eteplirsen and Golodirsén in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy Carrying Eligible DMD Duplications,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04179409?term=NCT04179409&draw=2&rank=1>.
- [29] Clinical Trials, “A Study to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Eteplirsen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03985878?term=NCT03985878&draw=2&rank=1>.
- [30] Clinical Trials, “A Study to Compare Safety and Efficacy of a High Dose of Eteplirsen in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients (MIS51ON),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03992430?term=NCT03992430&draw=2&rank=1>.
- [31] FDA, “FDA grants accelerated approval to first targeted treatment for rare Duchenne muscular dystrophy mutation,” 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation> Acesso em 16/07/2021
- [32] Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, Charleston JS, Sardone V, Domingos J, Dickson G, Straub V, Guglieri M, Mercuri E, Servais L, Muntoni F; SKIP-NMD Study Group. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2020 May 26;94(21):e2270-e2282. doi: 10.1212/WNL.0000000000009233.
- [33] Clinical Trials, “Phase I/II Study of SRP-4053 in DMD Patients,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02310906?term=NCT02310906&draw=2>

- &rank=1.
- [34] Clinical Trials, “Study of SRP-4045 and SRP-4053 in DMD Patients (ESSENCE),” 2021.
[https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381?term=NCT02500381&draw=2&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02500381?term=NCT02500381&draw=2&rank=1)
- [35] Clinical Trials, “An Extension Study to Evaluate Casimersen or Golodirsén in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03532542?term=NCT03532542&draw=2&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03532542?term=NCT03532542&draw=2&rank=1)
- [36] Dhillon S. Viltolarsen: First Approval. *Drugs*, vol. 80, pp. 1027–1031, 2020, doi: 10.1007/s40265-020-01339-3.
- [37] FDA, “FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation,” 2020. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation> Acesso em 16/07/2021.
- [38] Clemens PR, Rao VK, Connolly AM, Harper AD, Mah JK, Smith EC, McDonald CM, Zaidman CM, Morgenroth LP, Osaki H, Satou Y, Yamashita T, Hoffman EP; CINRG DNHS Investigators. Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 53 Skipping: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):982-991. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1264. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2020 Aug 1;77(8):1040.
- [39] Clemens EHP, Rao V, Conolly A, Zaidman C, Harper A, Mah J, Morgenroth, Yamashita T. Dystrophin restoration by exon 53 skipping in patients with Duchenne muscular dystrophy after viltolarsen treatment: phase 2 study update. *Neuromuscul. Disord.*, vol. 2019, 29AD, doi: 10.1016/j.nmd.2019.06.451.
- [40] Clinical Trials, “Extension Study of NS-065/NCNP-01 in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167255?term=NCT03167255&draw=2&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03167255?term=NCT03167255&draw=2&rank=1)
- [41] Clinical Trials, “Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Viltolarsen in Ambulant and Non-Ambulant Boys With DMD,” 2021. Disponível em:

- [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956289?term=NCT04956289&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04956289?term=NCT04956289&draw=2&rank=1)
- [42] Clinical Trials, “Study to Assess the Efficacy and Safety of Viltolarsen in Ambulant Boys With DMD (RACER53),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060199?term=NCT04060199&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060199?term=NCT04060199&draw=2&rank=1)
- [43] Clinical Trials, “Study to Assess the Safety and Efficacy of Viltolarsen in Ambulant Boys With DMD (RACER53-X),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768062?term=NCT04768062&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04768062?term=NCT04768062&draw=2&rank=1)
- [44] Clinical Trials, “Long-term Use of Viltolarsen in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy in Clinical Practice (VILT-502),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04687020?term=NCT04687020&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04687020?term=NCT04687020&draw=2&rank=1)
- [45] FDA, “FDA Approves Targeted Treatment for Rare Duchenne Muscular Dystrophy Mutation,” 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-targeted-treatment-rare-duchenne-muscular-dystrophy-mutation-0> Acesso em 16/07/2021.
- [46] Wagner KR , Kuntz NL , Koenig E , et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. *Muscle & Nerve*. 2021; 64(3): 285– 292. <https://doi.org/10.1002/mus.27347>
- [47] Sarepta Therapeutics. Sarepta Therapeutics Announces Positive Expression Results from the Casimersen (SRP-4045) Arm of the ESSENCE Study. 2019. Disponível em: [https://www.globenewswire.com/news-release/2019/03/28/1781283/0/en/Sarepta-Therapeutics-Announces-Positive-Expression-Results-from-the-Casimersen-SRP-4045-Arm-of-the-ESSENCE-Study.html.](https://www.globenewswire.com/news-release/2019/03/28/1781283/0/en/Sarepta-Therapeutics-Announces-Positive-Expression-Results-from-the-Casimersen-SRP-4045-Arm-of-the-ESSENCE-Study.html)
- [48] Clinical Trials, “Exploratory Study of NS-089/NCNP-02 in DMD,” 2020. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129294?term=NCT04129294&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04129294?term=NCT04129294&draw=2&rank=1)
- [49] Clinical Trials, “Study of DS-5141b in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em:

- [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667483?term=NCT02667483&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02667483?term=NCT02667483&draw=2&rank=1)
- [50] Clinical Trials, “Long-term, Extension Study of DS-5141b in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433234?term=NCT04433234&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04433234?term=NCT04433234&draw=2&rank=1)
- [51] Clinical Trials, “An Open-Label Extension Study for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Who Participated in Studies of SRP-5051,” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675126?term=NCT03675126&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03675126?term=NCT03675126&draw=2&rank=1)
- [52] Clinical Trials, “Study for Dose Determination of SRP-5051, Then Dose Expansion in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51-Skipping Treatment (MOMENTUM),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004065?term=NCT04004065&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04004065?term=NCT04004065&draw=2&rank=1)
- [53] Clinical Trials, “Open-label Study of WVE-N531 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04906460?term=NCT04906460&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04906460?term=NCT04906460&draw=2&rank=1)
- [54] Clinical Trials, “Gene Transfer Clinical Trial to Deliver rAAVrh74.MCK.GALGT2 for Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333590?term=NCT03333590&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03333590?term=NCT03333590&draw=2&rank=1)
- [55] Clinical Trials, “Clinical Intramuscular Gene Transfer of rAAV1.CMV.huFollistatin344 Trial to Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354781?term=NCT02354781&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354781?term=NCT02354781&draw=2&rank=1)
- [56] Clinical Trials, “AAV9 U7snRNA Gene Therapy to Treat Boys With DMD Exon 2 Duplications,” 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04240314?term=NCT04240314&draw=2>

- &rank=1. Disponível em:
- [57] Clinical Trials, “Microdystrophin Gene Transfer Study in Adolescents and Children With DMD (IGNITE DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368742?term=NCT03368742&draw=2&rank=1>.
- [58] Clinical Trials, “Systemic Gene Delivery Clinical Trial for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164?term=NCT03375164&draw=2&rank=1>.
- [59] Clinical Trials, “A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of SRP-9001 for Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03769116?term=NCT03769116&draw=2&rank=1>.
- [60] Clinical Trials, “A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of PF-06939926 for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04281485?term=NCT04281485&draw=2&rank=1>.
- [61] Clinical Trials, “A Study to Assess Safety/Tolerability, pk, Effects on Histology, Clinical Parameters of Givinostat in Children With DMD,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01761292?term=NCT01761292&draw=2&rank=1>.
- [62] Clinical Trials, “Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851797?term=NCT02851797&draw=2&rank=1>.
- [63] Clinical Trials, “Givinostat in Duchenne’s Muscular Dystrophy Long-term Safety and Tolerability Study,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03373968?term=NCT03373968&draw=2&rank=1>.
- [64] Clinical Trials, “Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinostat in Ambulant Patients With Becker Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em:

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238235?term=NCT03238235&draw=2&rank=1>.
- [65] Clinical Trials, “Bone Marrow-Derived Autologous Stem Cells for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03067831?term=NCT03067831&draw=2&rank=1>.
- [66] Clinical Trials, “HOPE-Duchenne (Halt cardiomyopathy progression in Duchenne) (HOPE),” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02485938?term=NCT02485938&draw=2&rank=1>.
- [67] Clinical Trials, “A Study of CAP-1002 in Ambulatory and Non-Ambulatory Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (HOPE-2),” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406780?term=NCT03406780&draw=2&rank=1>.
- [68] Clinical Trials, “open-label Extension of the HOPE-2 Trial (HOPE-2-OLE),” 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428476?term=NCT04428476&draw=2&rank=1>. Disponível em:
- [69] Clinical Trials, “Transplantation of Myoblasts to Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02196467?term=NCT02196467&draw=2&rank=1>.
- [70] Clinical Trials, “Comparative Study of Strategies for Management of Duchenne Myopathy (DM),” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633565?term=NCT03633565&draw=2&rank=1>.
- [71] Clinical Trials, “Long-term Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03038399?term=NCT03038399&draw=2&rank=1>.
- [72] Clinical Trials, “A Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760264?term=NCT02760264&draw=2>

- &rank=1.
- [73] Clinical Trials, “An Extension Study to Assess Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02760277?term=NCT02760277&draw=2&rank=1>.
- [74] Clinical Trials, “A Study to Assess the Efficacy and Safety of Vamorolone in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439670?term=NCT03439670&draw=2&rank=1>.
- [75] Clinical Trials, “Stacking Exercises Aid the Decline in FVC and Sick Time (STEADFAST),” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999075?term=NCT01999075&draw=2&rank=1>.
- [76] Clinical Trials, “Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of RO7239361 in Ambulatory Boys With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03039686?term=NCT03039686&draw=2&rank=1>.
- [77] Clinical Trials, “Historically Controlled Trial of Corticosteroids in Young Boys With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02167217?term=NCT02167217&draw=2&rank=1>.
- [78] Clinical Trials, “Finding the Optimum Regimen for Duchenne Muscular Dystrophy (FOR-DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603407?term=NCT01603407&draw=2&rank=1>.
- [79] Clinical Trials, “Weekend Steroids and Exercise as Therapy for DMD,” 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322357?term=NCT04322357&draw=2&rank=1>.
- [80] Clinical Trials, “Weekly Steroids in Muscular Dystrophy (WSiMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04054375?term=NCT04054375&draw=2>

- &rank=1.
- [81] Clinical Trials, “A Study to Assess Dystrophin Levels in Participants With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD) Who Have Been Treated With Ataluren,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796637?term=NCT03796637&draw=1&rank=1>.
- [82] Clinical Trials, “A Study to Assess Dystrophin Levels in Participants With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03648827?term=NCT03648827&draw=2&rank=1>.
- [83] Clinical Trials, “Study of Ataluren in ≥ 2 to < 5 Year-Old Male Participants With Duchenne Muscular Dystrophy,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02819557?term=NCT02819557&draw=2&rank=1>.
- [84] Clinical Trials, “Study of Ataluren for Previously Treated Participants With Nonsense Mutation Duchenne/Becker Muscular Dystrophy (nmDBMD) in Europe, Israel, Australia, and Canada,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01557400?term=NCT01557400&draw=2&rank=1>.
- [85] Clinical Trials, “A Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Ataluren in Participants From ≥ 6 Months to < 2 Years of Age With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336826?term=NCT04336826&draw=2&rank=1>.
- [86] Clinical Trials, “Study of Ataluren in Previously Treated Participants With Nonsense Mutation Dystrophinopathy (nmDBMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01247207?term=NCT01247207&draw=2&rank=1>.
- [87] Clinical Trials, “Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631?term=NCT03179631&draw=2&rank=1>.

- [88] Clinical Trials, “Phase III Study of Edasalonexent in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (PolarisDMD),” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03703882?term=NCT03703882&draw=2&rank=1>.
- [89] Clinical Trials, “Phase 1/2 Study in Boys With Duchenne Muscular Dystrophy (MoveDMD®),” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02439216?term=NCT02439216&draw=2&rank=1>.
- [90] Clinical Trials, “Plus Epicatechin Duchenne Muscular Dystrophy in Non-ambulatory Adolescents,” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02964377?term=NCT02964377&draw=2&rank=1>.
- [91] Clinical Trials, “(-)- Epicatechin Becker Muscular Dystrophy,” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03236662?term=NCT03236662&draw=2&rank=1>.
- [92] Clinical Trials, “Use of (-)-Epicatechin in the Treatment of Becker Muscular Dystrophy (Pilot Study),” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01856868?term=NCT01856868&draw=2&rank=1>.
- [93] Clinical Trials, “Sunphenon Epigallocatechin-Gallate (EGCg) in Duchenne Muscular Dystrophy (SUNIMUD),” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183767?term=NCT01183767&draw=2&rank=1>.
- [94] Clinical Trials, “L-citrulline and Metformin in Duchenne’s Muscular Dystrophy,” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01995032?term=NCT01995032&draw=2&rank=1>.
- [95] Clinical Trials, “Therapeutic Potential for Aldosterone Inhibition in Duchenne Muscular Dystrophy,” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02354352?term=NCT02354352&draw=2&rank=1>.

- [96] Clinical Trials, “Clinical Trial of Coenzyme Q10 and Lisinopril in Muscular Dystrophies,” 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126697?term=NCT01126697&draw=2&rank=1>.
- [97] Clinical Trials, “1 Year Open-label Extension to CZOL446H2337 Safety and Efficacy Trial of Zoledronic Acid Twice Yearly in Osteoporotic Children Treated With Glucocorticoids,” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01197300?term=NCT01197300&draw=2&rank=1>.
- [98] Clinical Trials, “An Efficacy and Safety Trial of Intravenous Zoledronic Acid Twice Yearly in Osteoporotic Children Treated With Glucocorticoids,” 2019. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00799266?term=NCT00799266&draw=2&rank=1>.
- [99] Clinical Trials, “Single Escalating Dose Pilot Trial of Canakinumab (ILARIS®) in Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03936894?term=NCT03936894&draw=2&rank=1>.
- [100] Clinical Trials, “Oral Ifetroban in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03340675?term=NCT03340675&draw=1&rank=1>.
- [101] Clinical Trials, “Nebivolol for the Prevention of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (NEBIDYS),” 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648634?term=NCT01648634&draw=2&rank=1>.
- [102] Clinical Trials, “Bisoprolol in DMD Early Cardiomyopathy,” 2020. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03779646?term=NCT03779646&draw=2&rank=1>.
- [103] Clinical Trials, “Tamoxifen in Duchenne Muscular Dystrophy (TAMDMD),” 2021. Disponível em:

- [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354039?term=NCT03354039&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354039?term=NCT03354039&draw=2&rank=1)
- [104] Clinical Trials, “Study to Assess the Safety, Tolerability and PK Response and Explore the PD Response Following 4 Weekly SC Injections of PB1046 in Subjects With Stable Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808585?term=NCT02808585&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808585?term=NCT02808585&draw=2&rank=1)
- [105] Clinical Trials, “A Phase IIa Study of TAS-205 for Duchenne Muscular Dystrophy,” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752048?term=NCT02752048&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02752048?term=NCT02752048&draw=2&rank=1)
- [106] Clinical Trials, “A Phase 3 Study of TAS-205 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy (REACH-DMD) ,” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587908?term=NCT04587908&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587908?term=NCT04587908&draw=2&rank=1)
- [107] Clinical Trials, “A Phase 3 Trial of Pamrevlumab or Placebo in Combination With Systemic Corticosteroids, in Subjects With Non-ambulatory Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04371666?term=NCT04371666&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04371666?term=NCT04371666&draw=2&rank=1)
- [108] Clinical Trials, “A Phase 3 Trial of Pamrevlumab (FG-3019) or Placebo in Combination With Systemic Corticosteroids, in Ambulatory Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD),” 2021. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632940?term=NCT04632940&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04632940?term=NCT04632940&draw=2&rank=1)
- [109] Clinical Trials, “Trial of Pamrevlumab (FG-3019), in Non-Ambulatory Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (DMD),” 2020. Disponível em: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606136?term=NCT02606136&draw=2
&rank=1.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02606136?term=NCT02606136&draw=2&rank=1)
- [110] Xiong H, Veedu RN, Diermeier SD. Recent Advances in Oligonucleotide

Therapeutics in Oncology. Int J Mol Sci. 2021 Mar 24;22(7):3295. doi:
10.3390/ijms22073295.

[111] FDA, “Accelerated Approval Program,” 2020. Disponível em:
[https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-
drugs/accelerated-approval-program](https://www.fda.gov/drugs/information-health-care-professionals-drugs/accelerated-approval-program) Acesso em 16/07/2021.