

NOTA TÉCNICA Nº 0031/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5005083-87.2024.4.03.6130
- 1.3. Data da Solicitação: 17/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 24/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 05/12/2009 - 15 anos
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: /SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença Degenerativa Muscular com enfraquecimento e perda Motora progressivos (Distrofia de Duchenne) - CID10 G71. 0 (CID-11: C70.1)

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento **Givinostat 8.86 mg/ml. Dose de 5ml a cada 12 horas.**

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

Tema nº 06 do E. STF.

- (a) **Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa; não**
- (b) **Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; não**
- (c) **comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise; não**
- (d) **imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado; não**

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento
- 4.2. Princípio Ativo: Duvyzat (givinostat)
- 4.3. Via de administração: Oral
- 4.4. Posologia: 8.86 mg/ml. Dose de 5ml a cada 12 horas.
- 4.5. Registro na ANVISA? Não
- 2.6. Situação do registro: O medicamento requerido não foi analisado pela ANVISA, portanto, até a presente data, não há bula disponível no Brasil. Em bula aprovada pelo FDA,

o medicamento é indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes maiores de 6 anos.

4.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro? A indicação está em conformidade com a bula do medicamento aprovada pelo FDA, não foi analisada pela ANVISA.

4.8. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? Não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a patologia que acomete o paciente.

4.9. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS? Não está disponível no SUS.

4.10. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: No Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para Distrofia Muscular de Duchenne.

4.11. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar: Não

4.12. Custo da tecnologia: O medicamento não foi aprovado pela ANVISA e não consta da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED. Não é possível, portanto, calcular o custo anual no Brasil. O medicamento é anunciado em sites especializados em vendas de medicamentos nos EUA entre US\$ 36 a 40 mil, cada frasco com 140ml. No caso em tela 1 frasco para 14 dias.

4.16. Recomendações da CONITEC: No Sistema Único de Saúde (SUS) não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para Distrofia Muscular de Duchenne.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma desordem genética progressiva que causa enfraquecimento e perda de tecido muscular. É uma das muitas formas de distrofia muscular, mas é a mais comum e severa, e é caracterizada pelo rápido progresso dos sintomas. A DMD afeta principalmente meninos, e os sintomas geralmente começam a se manifestar entre os 3 e 5 anos de idade.

A DMD é causada por mutações no gene que produz a distrofina, uma proteína essencial para a saúde e funcionamento das fibras musculares. A ausência ou deficiência de distrofina faz com que as fibras musculares se tornem frágeis e se danifiquem facilmente.

A distrofina localiza-se nas fibras musculares e sua ausência está relacionada à degeneração da fibra muscular irreversível.

As manifestações clínicas normalmente começam com atraso de marcos motores na infância, ficando mais evidente aos três anos. As alterações funcionais iniciam-se com o

enfraquecimento muscular, que ocorre gradualmente, de forma ascendente, simétrica e bilateral, iniciando nas pernas e cintura pélvica, que inicialmente aumentam de volume e pode ser substituído por gordura e tecido conjuntivo gerando uma pseudo-hipertrofia. Contrações musculares ocorrem nas pernas, tornando os músculos inutilizáveis porque as fibras musculares se encurtam e a fibrose ocorre no tecido conjuntivo. A fraqueza muscular torna-se evidente por volta dos cinco anos de idade e a criança passa a apresentar dificuldade de deambular, pular e correr, sofrendo quedas frequentes e apresentando marcha anormal anserina. O paciente vai perdendo a capacidade de deambular, ficando então confinado à cadeira de rodas.

A fraqueza muscular avança para os músculos da pelve, tronco e braços, afetando a capacidade respiratória e cardíaca, os pacientes frequentemente desenvolvem complicações como escoliose, problemas respiratórios e insuficiência cardíaca, nessa fase é frequente a necessidade de ventilação assistida. A expectativa de vida é de 20 a 30 anos.

O diagnóstico da DMD pode envolver uma combinação de exame físico, exames de sangue (incluindo níveis elevados de uma enzima chamada creatina quinase), biópsia muscular, e testes genéticos para identificar mutações no gene da distrofina.

Várias terapias que podem retardar a progressão da doença ou prolongar a sobrevivência estão disponíveis para pacientes com DMD (Gloss et al., 2016; Mackenzie et al., 2021). O tratamento com corticosteroides, padrão de cuidado em DMD, visa tratar os sintomas da DMD e retardar a progressão da doença; no entanto, o uso prolongado de corticosteroides está associado a efeitos colaterais significativos, incluindo ganho excessivo de peso, crescimento retardado e osteoporose (Gloss et al., 2016; Kourakis et al., 2021). Além disso, esse tratamento é apenas paliativo e não aborda a ausência da proteína distrofina funcional, a causa subjacente desta doença (Kourakis et al., 2021).

Sobre Givinostat

O givinostat é um inibidor de histona deacetilase (HDAC), um tipo de enzima que regula a estrutura da cromatina e a expressão gênica ao remover grupos acetila de histonas. Na distrofia muscular de Duchenne (DMD), a alteração da expressão gênica é um fator importante na progressão da degeneração muscular.

O givinostat atua modulando a atividade de HDACs, o que pode levar a uma melhora no ambiente inflamatório dos músculos, redução da fibrose e aumento da regeneração muscular. O seu mecanismo de ação na DMD envolve a diminuição da inflamação muscular e a promoção de uma maior reparação dos tecidos danificados, ao inibir as enzimas HDAC que contribuem para o acúmulo de tecido cicatricial e a perda progressiva de fibras musculares. Os corticosteroides e o givinostat não têm mecanismos de ação equivalentes na distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Os corticosteroides atuam reduzindo a inflamação e suprimindo o sistema imunológico como um todo. Na DMD, a ausência de distrofina leva a danos constantes nas fibras musculares, e a resposta inflamatória exacerbada piora esse quadro. Os

corticosteroides diminuem a inflamação e reduzem o dano muscular secundário, retardando a degeneração muscular e melhorando temporariamente a força e a função muscular. Eles também podem reduzir a fibrose e a apoptose das células musculares. No entanto, seus efeitos colaterais, como ganho de peso, osteoporose e supressão do crescimento, limitam seu uso prolongado. Por outro lado, o givinostat modula diretamente a expressão gênica. Seu mecanismo de ação envolve a regulação epigenética, que pode resultar em um ambiente muscular mais propício à regeneração, redução de fibrose e menor infiltração inflamatória. Ele atua diretamente no remodelamento da cromatina, o que pode alterar a transcrição de genes envolvidos na reparação muscular e na formação de tecido fibroso. O givinostat, portanto, promove uma abordagem mais localizada na regeneração muscular e na redução da fibrose, em contraste com a supressão ampla da resposta inflamatória dos corticosteroides. Em resumo, enquanto os corticosteroides atuam principalmente suprimindo a inflamação, o givinostat age através da modulação epigenética e no remodelamento muscular, abordando diferentes aspectos da patologia da DMD. Seus mecanismos de ação são complementares, mas não equivalentes, dessa forma não se pode dizer que os corticosteroides oferecidos pelo SUS são substitutos terapêuticos do medicamento requerido.

Estudo de Fase 3, Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo (EPIDYS):

Este estudo, publicado no *The Lancet Neurology*, incluiu 179 meninos com DMD, randomizados para receber givinostat ou placebo por 72 semanas. O desfecho primário foi a mudança no tempo para subir 4 degraus (4SC). Os resultados mostraram que o declínio no desempenho do 4SC foi significativamente menor no grupo givinostat em comparação com o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns no grupo givinostat foram diarreia e vômito, mas não houve mortes relacionadas ao tratamento.

Um estudo de extensão em curso está avaliando a segurança e eficácia a longo prazo do givinostat em doentes com distrofia muscular de Duchenne. Embora não haja nenhuma restrição quanto à idade máxima em bula do produto aprovada pelo FDA, cabe ponderar que o medicamento não foi avaliado por estudo de fase 3 em pacientes adultos. A idade média dos pacientes incluídos no estudo foi de 9,8 anos (8-11 anos), faixa etária diversa da do demandante, que tem 21 anos. Outra limitação do estudo foi não ter incluído pacientes não deambulantes, como é o caso do autor, que segundo laudo médico, teve capacidade de andar até os 16 anos e atualmente se mantém de pé apenas com apoio

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora no ambiente inflamatório dos músculos, redução da fibrose e aumento da regeneração muscular.

5.3. Parecer

- Favorável
 Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Givinostat parece estar associado a declínio mais lento de funcionalidade quando comparado a placebo. Não há evidência de superioridade sobre os medicamentos habitualmente utilizados, pois não houve comparação com tratamento ativo (por exemplo, corticosteroides).

O benefício do uso do givinostat no tratamento da DMD carece de mais dados para ser confirmado. São necessários estudos com maior número de pacientes, e desfechos mais bem definidos e avaliados por maior tempo.

Considerando a carência de evidência robusta em literatura do benefício claro em desfechos definidos na DMD;

Considerando que a terapia não é uma CURA;

Conclui-se que NÃO HÁ elementos técnicos suficientes para sustentar a indicação da droga na presente situação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

- SIM, com potencial risco de vida
 SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função
 NÃO

Réu: SUS

5.5. Referências bibliográficas:

Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, Müller-Felber W, Niks EH, Schara-Schmidt U, Bertini E, Comi GP, Mathews KD, Servais L, Vandeborne K, Johannsen J, Messina S, Spinty S, McAdam L, Selby K, Byrne B, Lavery CG, Carroll K, Zardi G, Cazzaniga S, Coceani N, Bettica P, McDonald CM; EPIDYS Study Group. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):393-403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 Jun;23(6):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00172-8. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 Aug;23(8):e12.

Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline

Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:465.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251.

Araujo APQC, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(7):481-489.

Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Online Publication Date: May 2016. Disponível em: <http://cochranelibrarywiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003725.pub4/full>.

Araujo APQC, Saute JAM, Fortes CPDD, França MC Jr, Pereira JA, Albuquerque MAV, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Covalleski APPM, Fagundes SC, Gurgel- Giannetti J, Gonçalves MVM, Martinez ARM, Coimbra Neto AR, Neves FR, Nucci A, Nucera APCDS, Pessoa ALS, Rebel MF, Santos FND, Scola RH, Sobreira CFDR. Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Jan;81(1):81-94. doi: 10.1055/s-0043- 1761466. Epub 2023 Mar 14. PMID: 36918011; PMCID: PMC10014210.

J. Broomfield, M. Hill, M. Guglieri, M. Crowther, K. Abrams. Life expectancy in duchenne muscular dystrophy: reproduced individual patient data meta-analysis *Neurology*, 97 (2021), pp. e2304-e2314.

Lamb YN. Givinostat: First Approval. *Drugs*. 2024 Jul;84(7):849-856. doi: 10.1007/s40265-024-02052-1. Epub 2024 Jul 5. PMID: 38967716.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.



Equipe NAT-Jus/SP