

NOTA TÉCNICA Nº 1591/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Barretos
- 1.3. Processo nº: 5000482-48.2023.4.03.6138
- 1.4. Data da Solicitação: 28/04/2023
- 1.5. Data da Resposta: 16/05/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 30/05/2014 – 08 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular tipo Duchenne (CID10 G71.0) causada por mutação do gene da distrofina.

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

Solicite-se ao corpo médico responsável pela elaboração da Nota Técnica que aborde os seguintes questionamentos:

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a autora? Há quanto tempo o medicamento foi incorporado à terapêutica da doença da autora e com que resultados?

O medicamento não é utilizado normalmente no tratamento da DMD.

2. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

O medicamento não tem substituição, é bastante nova a tecnologia.

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde da autora em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Não há medicamentos no SUS, específicos.

4. O medicamento possui registro na ANVISA para quais hipóteses/casos clínicos?

Não há registro na Anvisa.

5. Existe correlação entre a eficácia do tratamento e a idade do paciente? Explicar. Em caso positivo, até que idade é mais recomendada sua aplicação?

Não há muitos estudos com indicação de prescrição clínica, os estudos têm como desfecho a alteração do gene, não a evolução clínica, até o momento.

6. Há contraindicações ao uso do medicamento ou efeitos adversos? Se houver, esclarecer quais e indicar possíveis meios para reduzi-los.

7. Há recomendação técnica de aplicação do medicamento ao caso da autora?

Não.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- **Vyondys 53 100mg/2ml (Golodirsén, SRP-4053)** - 8 frascos ampola de 100mg/2ml semanalmente, administrado por infusão intravenosa – uso contínuo e por prazo indeterminado.

4.2. Princípio Ativo: GOLODIRSEN

4.3. Registro na ANVISA: NÃO

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: NÃO

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Corticoterapia e terapias de reabilitação não-farmacológica.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: NÃO

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica:

4.7.2. Laboratório: SEREPTA THERAPEUTICS

4.7.3. Marca comercial: VYONDYS 53™

4.7.3. Apresentação: Frasco ampola com solução concentrada de 100mg de Golodirsén em 2mL (50mg/mL)

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: Não adquirido no preço do governo.

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: Estimativa de preço de €2,867.85.

4.8. Fonte do custo da tecnologia: <https://pt.everyone.org/vyondys-53-golodirsén>

4.9. Recomendações da CONITEC: Não avaliado. Há publicação da Conitec de monitoramento do horizonte tecnológico.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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.

O golodirsén é um oligômero antisense que permite que a produção da proteína distrofina não seja interrompida ao encontrar com uma mutação. Este mecanismo é conhecido como salto de éxon, ou éxon skipping e, no caso do uso do golodirsén, o éxon a ser saltado é o

53. Assim, com o uso do golodirsên a sequência gênica é rearranjada permitindo a produção de uma distrofina mais curta do que aquela produzida por genes não mutados. 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. 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. Pode haver benefícios para a função cardíaca, embora as evidências sejam limitadas. 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.

Conitec 2022, Monitoramento do horizonte tecnológico: No estudo, o eteplirsên e o golodirsên 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. Quanto à segurança, todos os pacientes do período 1 relataram ao menos 1 evento adverso.

As evidências que sustentam o benefício do golodirsên limitam-se à sua eficácia biológica, ou seja, à sua atividade enquanto exon skipping, que permite que o gene DMD com mutação no éxon 53 possa sintetizar a proteína distrofina. Entretanto, ainda não está claro para a comunidade científica qual a eficácia clínica conferida pelo uso da tecnologia, ou seja, se a distrofina produzida a partir do uso da tecnologia é realmente estável e funcional, capaz de provocar melhora substancial nos sintomas motores e mesmo respiratórios dos pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, tornando prematura a assunção de que esta é uma tecnologia eficaz quando considerados desfechos clínicos.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da marcha que implica em melhora da função muscular, inclusive torácica e respiratória.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O relatório médico encaminhado informa que se trata de uma criança com 8 anos e diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne, deambulando, em fisioterapia, e sem alteração de função pulmonar. Não há informação de terapêutica utilizada no momento ou estratégia de tratamento global da criança.

A DMD não tem cura e o tratamento visa diminuir complicações de acometimento respiratório por acometimento de massa muscular respiratória. A medicação solicitada, trata-se de uma tecnologia sem evidência de benefício clinicamente relevante até o momento, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado. Consideramos desfavoravelmente à solicitação.

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

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Golodirsén. [Updated 2022 Dec 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555332/>

Monitoramento do horizonte tecnológico medicamentos para tratamento da distrofia muscular de duchenne. Conitec mar 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf

Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Distrofia muscular. 8 Jan 2016 [citado em 24 de agosto de 2020]. Disponível em: <http://bvsm.sau.de.gov.br/dicas-em-sau.de/2194-distrofia-muscular>

Darras BT, Patterson MC, Firth H, Dashe JF. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 24 Jul 2020 [citado em 24 de agosto de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-beckermuscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=distrofia%20muscular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

Food and Drug Administration (FDA). FULL PRESCRIBING INFORMATION. VYONDYS 53 (golodirsén) injection, for intravenous use - Initial U.S. Approval in 2019 Reference ID:

4532753 [Internet]. FDA; Dez 2019 [citado em 24 de agosto de 2020]. Disponível em:<https://www.accessdata.fda.gov>

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, on behalf of the SKIP-NMD Study Group. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. May 26, 2020; 94 (21) e2270-e2282;

Godfrey C, Muses S, McClorey G, et al. How much dystrophin is enough: the physiological consequences of different levels of dystrophin in the mdx mouse. *Hum Mol Genet*. 2015;24(15):4225-4237. doi:10.1093/hmg/ddv155

5.6. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP