

## **NOTA TÉCNICA Nº 2674/2024- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5008276-06.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 08/05/2024
- 1.4. Data da Resposta: 14.05.2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/03/2020 – 04 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular de Duchenne – CID10 G71.0

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
- ELEVIDYS 10ML/KG**
- 4.2. Princípio Ativo: Delandistrogene moxeparovec
- 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:  
Corticosteróides e terapias de reabilitação não-farmacológicas estão disponíveis para o tratamento da condição em tela. Contudo, não estão disponíveis alternativas ao delandistrogene moxeparovec no que se refere à sua classe farmacológica e alvo terapêutico.
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

#### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

##### **Características da Distrofia Muscular de Duchenne**

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.

Causa: 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.

### Sintomas:

- Fraqueza muscular progressiva que começa, geralmente, nos músculos do quadril, pélvis, coxas e ombros.
- Dificuldade em levantar-se do chão, correr ou subir escadas.
- Aumento do tamanho dos músculos da panturrilha devido ao tecido fibroso e gorduroso substituindo o músculo perdido (pseudohipertrofia).
- Caminhar na ponta dos pés.
- Contraturas musculares que limitam a flexibilidade.
- Dificuldades respiratórias à medida que a doença progride, devido ao envolvimento dos músculos respiratórios.
- Complicações cardíacas, incluindo cardiomiopatia.

**Progressão:** A maioria das crianças com DMD começa a mostrar sintomas antes dos 6 anos de idade. Muitos necessitarão de uma cadeira de rodas antes dos 12 anos de idade. À medida que a doença avança, os indivíduos podem desenvolver dificuldades respiratórias e cardíacas, o que pode ser fatal, geralmente na segunda ou terceira década de vida.

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

### **Avaliação funcional - NSAA**

O NSAA (North Star Ambulatory Assessment) é uma escala funcional específica utilizada para avaliar habilidades motoras em crianças com distrofia muscular de Duchenne (DMD) que ainda são ambulantes (ou seja, ainda conseguem andar). O objetivo do NSAA é avaliar a função motora em atividades diárias que são frequentemente comprometidas em pacientes com DMD.

A avaliação consiste em 17 itens, que avaliam uma variedade de habilidades motoras, como levantar-se do chão, subir e descer escadas, pular, correr, e outras atividades. Cada item é pontuado em uma escala de 0 a 2:

0: Não consegue realizar a tarefa

1: Realiza a tarefa com dificuldades

2: Realiza a tarefa sem dificuldades

Assim, o escore total varia de 0 (maior comprometimento motor) a 34 (função motora normal).

### **Tratamentos**

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). Embora existam várias terapias de exon-skipping aprovadas, menos de 30% de todos os pacientes com DMD têm mutações que são susceptíveis a esses tratamentos. Além disso, essas modalidades, embora modifiquem a doença, requerem administração crônica e vitalícia.

### **Terapia gênica**

Na terapia gênica para DMD, o objetivo é introduzir uma versão funcional (embora frequentemente mais curta) do gene da distrofina nas células musculares dos pacientes. Como o gene da distrofina é um dos maiores genes do genoma humano, muitas vezes é desafiador introduzir uma cópia completa do gene em vetores virais. Por isso, versões mais curtas (ou "microdistrofinas") são frequentemente usadas. Estas são versões truncadas do gene da distrofina que ainda podem produzir uma proteína parcialmente funcional. O objetivo deste tratamento é abordar a causa subjacente da DMD através da expressão direcionada da distrofina SRP-9001, uma proteína distrofina encurtada que mantém os principais domínios funcionais da proteína do tipo selvagem, no músculo esquelético e cardíaco

A terapia gênica para DMD geralmente envolve o uso de vetores virais (como o AAV, ou vírus adeno-associado) para entregar o gene terapêutico às células musculares. Uma vez introduzida, a esperança é que as células musculares produzam a microdistrofina, restaurando parcialmente a função muscular e retardando ou até mesmo parando a progressão da doença.

É uma terapia genética baseada em vetor viral adeno-associado recombinante (rAAV), projetada para compensar a falta de distrofina na DMD, entregando um transgene que codifica a micro-distrofina delandistrogene moxeparvovec, uma proteína projetada que retém domínios funcionais chave da distrofina do tipo selvagem.

rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin:

"rAAV" refere-se a "recombinant Adeno-Associated Virus", um tipo de vetor viral que é frequentemente usado em terapia gênica porque é geralmente considerado seguro e pode entregar genes terapêuticos a células-alvo no corpo.

"rh74" especifica a serotipagem do AAV. Diferentes serotipos de AAV podem ter preferências distintas para a infecção de diferentes tipos de células. A escolha do serotipo é crítica para garantir que o gene terapêutico seja entregue às células corretas. MHCK7: Esta é a sequência promotora que direciona a expressão do gene terapêutico. No contexto da DMD, o promotor é escolhido para garantir que a microdistrofina seja produzida principalmente nas células musculares.

micro-dystrophin: Refere-se a uma versão truncada do gene da distrofina. O gene completo da distrofina é um dos maiores genes do genoma humano, tornando difícil sua entrega por meio de vetores virais devido a limitações de capacidade. A microdistrofina é uma versão mais curta do gene que, embora não seja a proteína completa, é projetada para restaurar parcialmente a função muscular em pacientes com DMD.

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram segurança e eficácia após a administração sistêmica de delandistrogene moxeparvovec, apoiando a iniciativa de ensaios clínicos da Fase 1 (Potter et al., 2021). SRP-9001-101 (Estudo 101; NCT03375164), um ensaio de Fase 1/2a de delandistrogene moxeparvovec em quatro pacientes com DMD, demonstrou um perfil de segurança favorável e expressão robusta de proteína. Melhoria sustentada e subsequente estabilização da função motora, medida usando a Avaliação Ambulatória North Star (NSAA) e testes de função cronometrados, foram observadas 4 anos após o tratamento em pacientes com uma idade média de 9,2 anos, quando um declínio acentuado na função motora seria previsto com base na história natural."

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Por enquanto, os benefícios mostrados na literatura são muito frustrados e dizem respeito basicamente a desfechos substitutos, como expressão proteica.

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

Tratamento ainda carece de evidência em ensaios clínicos maiores, preferencialmente com comparação com outras terapias.

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:

[https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-glucocorticoid-and-disease-modifying-treatment?search=elevidys&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E5&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-glucocorticoid-and-disease-modifying-treatment?search=elevidys&source=search_result&selectedTitle=2%7E5&usage_type=default&display_rank=1)

#### 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**