

## **NOTA TÉCNICA Nº 2997/2022- NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Itapeva
- 1.3. Processo nº 5001125-71.2021.4.03.6139
- 1.4. Data da Solicitação: 25/11/2022
- 1.5. Data da Resposta: 12.12.2022

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 08/01/2007 – 15 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença Degenerativa Muscular com enfraquecimento e perda Motora progressivos (Distrofia de Duchenne) - CID10 G71.0 (CID-11: 8C70.1).

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento  
- **Exondys 51 100mg/2ml ou 500mg/10ml – 30 mg/kg, portanto 800mg semanais: 1 ampola de 500 e 3 ampolas de 100mg por semana. Por mês, 4 ampolas de 500 e 12 ampolas de 100mg.**
- 4.2. Princípio Ativo:
- 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 eteplirsena no que se refere à sua classe farmacológica e alvo terapêutico.
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:
- 4.7.1. Denominação genérica: eteplirsen
- 4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado.

#### **5. Discussão e Conclusão**

- 5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:  
O eteplirsena é um oligômero antisense que permite que a produção da proteína distrofina não seja interrompida ao encontrar uma mutação. Este mecanismo é

conhecido como salto de éxon, ou éxon skipping e, no caso do uso da eteplirsena, o éxon a ser saltado é o 51. Assim, com o uso do produto a sequência gênica é rearranjada permitindo a produção de uma distrofina mais curta do que aquela produzida por genes não mutados.

O eteplirsena foi avaliado em um estudo clínico de fase II (estudos 201/202), desenvolvido em duas partes, que incluiu pacientes com distrofia muscular de Duchenne portadores de deleção em intervalos de éxons que se beneficiariam do salto de éxon 51.

O estudo 201 (NCT01396239) foi um ensaio de 28 semanas conduzido de julho de 2011 a fevereiro de 2012, que compreendeu uma fase duplo-cega de 24 semanas e uma fase aberta de 4 semanas. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1:1 para receber, uma vez por semana, infusões intravenosas duplo-cegas de eteplirsen (30 ou 50 mg/kg), ou placebo por 24 semanas. Os pacientes com placebo foram então randomizados na proporção 1:1 para receber eteplirsen 30 ou 50 mg/kg durante as semanas 25 a 28. Durante a última visita do estudo 201, os pacientes elegíveis poderiam ser inscritos no estudo 202 (NCT01540409), um estudo de extensão aberto desenhado para avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do eteplirsen, que começou em fevereiro de 2012 e terminou em abril de 2016. A extensão da dose foi concluída e terminou em agosto de 2017. Os pacientes continuaram com a mesma dose de eteplirsen até a conclusão do estudo 202 (semana combinada 240 dos estudos 201 e 202).

O estudo 201 teve o objetivo primário de demonstrar o aumento da distrofina, um desfecho secundário supostamente associado ao benefício clínico (medidas que envolvam

deambulação). O resultado de eficácia demonstrou que o tratamento semanal com 30 mg/kg de eteplirsen durante 24 semanas aumentou a média percentual de fibras musculares positivas para distrofina em pacientes tratados com DMD em comparação com placebo ( $p \leq 0,002$ ). Os pacientes tratados com 30 mg/kg/semana de eteplirsen demonstraram um aumento da linha de base na média percentual de fibras positivas para distrofina para 41,1% do normal na semana 24. Por outro lado, não foram detectáveis a partir da linha de base na porcentagem média de fibras positivas para distrofina pacientes tratados com placebo, biopsiados nas semanas 12 ou 24. Também não houve aumentos médios detectáveis da linha de base em pacientes tratados com a dose mais alta de 50 mg/kg/semana e biopsiados na semana 12. Na avaliação de medidas relacionadas a deambulação não houve diferenças entre os grupos tratados com eteplirsena e controle, colocando na berlinda a assunção de que o aumento da produção de distrofina representa melhora clínica. O estudo 202 avaliou, como desfecho primário, a expressão da distrofina no músculo esquelético na semana 48 de tratamento com eteplirsena. Entretanto, por questões metodológicas não foi possível comparar com a quantidade de distrofina no período basal. Portanto, a nova metodologia foi empregada na semana 180

do uso do medicamento e o resultado de amostras basais de 3 pacientes do estudo clínico 201/202 e 9 pacientes do controle externo foram comparados. Demonstrou-se resultado favorável ao eteplirsena (aumento de 0,93% da distrofina em relação ao basal). Na avaliação do benefício clínico, foram realizados: teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e outras medidas relacionadas à deambulação e avaliação da função pulmonar. Para as duas primeiras foi utilizado, como braço comparador, controle externo histórico de 12 pacientes que foram selecionados considerando-se padrões de tratamento comparáveis aos pacientes do estudo 202, além de possuírem características basais semelhantes. Na comparação com o grupo controle, o grupo que recebeu eteplirsena não apresentou diferença, ao final do primeiro e segundo ano de seguimento, para o desfecho distância caminhada. Aos 36 meses, a diferença na redução de distância caminhada foi de 151m, favorecendo o grupo eteplirsena. Contudo, cabe destacar que as agências regulatórias questionaram o laboratório Serepta quanto ao protocolo de avaliação do teste de caminhada, questão não esclarecida pela farmacêutica. Com relação à perda da deambulação, a proporção de pacientes que perderam a capacidade de marcha em 3 anos foi de 17% (n=12) nos pacientes tratados com eteplirsena e 46% (n=13) dos pacientes controle. Para a avaliação da função pulmonar, o grupo controle histórico utilizado para a comparação de dados na avaliação das medidas de deambulação não puderam ser utilizados, em função da ausência de dados da função pulmonar. Desta forma, a Sarepta constituiu um novo grupo para essa avaliação considerando o Cooperativo Internacional de Pesquisa Neuromuscular (CINRG), com poucos dados longitudinais de pacientes com o mesmo genótipo dos pacientes do grupo 201/202. Ao final do estudo, mesmo o grupo tratado com eteplirsena mostrou um menor declínio da função pulmonar em relação ao controle histórico. Outros estudos foram conduzidos considerando os resultados obtidos pelos estudos 201/202, contudo ainda carentes de uma relação entre desfechos secundários e benefício clínico. Estudos pré-clínicos sugerem que, para proteger o músculo contra a lesão induzida por contração excêntrica, são necessários níveis de distrofina de, aproximadamente, 15% do normal. Já para a normalização da produção da força muscular são necessários níveis mais altos da proteína, em torno de 40% do normal. Estes resultados, embora oriundos de ensaios em modelos animais e considerando a distrofina produzida por um gene não mutado, suscitam questionamentos quanto a estabilidade da distrofina produzida a partir do uso do etelirsena, ou seja, se é estável o suficiente para promover efeito acumulado que permita chegar a títulos superiores àqueles conquistados após 48 semanas de uso da tecnologia, e quanto a funcionalidade desta distrofina, se esta é funcional e leva a resultados clínicos nos mesmos níveis da distrofina produzida por genes não mutados ou se precisaremos de títulos maiores desta proteína para alcançar os mesmos resultados clínicos. Em uma revisão narrativa publicada em 2016, que discutiu os avanços do

tratamento farmacológico para distrofia muscular de Duchenne, os autores discutem que a produção de uma distrofina mais curta, a exemplo daquela produzida a partir do uso de eteplirsena, poderia converter a distrofia de Duchenne para a distrofia de Becker, um fenótipo que, apesar de ser clinicamente muito similar à distrofia de Duchenne, é dito mais brando, uma vez que leva a necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção por volta dos 16 anos de idade.

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

Qualidade de vida, melhora de parâmetros laboratoriais e redução de eventos adversos.

#### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

#### 5.4. Conclusão Justificada:

As evidências que sustentam o benefício do eteplirsena limitam-se à sua eficácia biológica, ou seja, à sua atividade enquanto exon skipping, que permite que o gene DMD com mutação no éxon 51 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, sendo este ainda considerado um tratamento experimental.

Acredita-se que os resultados dos estudos de fase 3 e fase 4, bem como os demais estudos que poderão surgir, podem trazer resultados que permitam, finalmente, a avaliação do impacto clínico do uso da tecnologia pleiteada.

Seu registro foi negado pela agência europeia e também pela brasileira.

Além da ausência de evidências clínicas, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com eteplirsena está estimado em, aproximadamente 3 milhões de reais.

Em suma, trata-se de uma tecnologia experimental que carece de evidência de benefício clinicamente relevante, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, compelindo

à conclusão desfavorável ao deferimento da tecnologia pleiteada ao caso em tela.

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:

1. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Distrofia muscular. 8 Jan 2016. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2194-distrofiamuscular>.
2. Darras BT, Patterson MC, Firth H, Dashe JF. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 24 Jul 2020. [https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinicalfeaturesanddiagnosis?search=distrofia%20muscular&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinicalfeaturesanddiagnosis?search=distrofia%20muscular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
3. Food and Drug Administration (FDA). FULL PRESCRIBING INFORMATION. VYONDYS 51(etelplirsen) injection, for intravenous use - Initial U.S. Approval in 2016. <https://www.accessdata.fda.gov>.
4. 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. Epub 2013 Sep 10. PMID: 23907995.
5. 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. Epub 2016 Jan 8. PMID: 26573217; PMCID: PMC5064753.
6. Khan N, Eliopoulos H, Han L, Kinane TB, Lowes LP, Mendell JR, Gordish-Dressman H, Henricson EK, McDonald CM; Eteplirsen Investigators and the CINRG DNHS Investigators. Eteplirsen Treatment Attenuates Respiratory Decline in Ambulatory and Non-Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(2):213-225. doi: 10.3233/JND-180351. PMID: 30856119; PMCID: PMC6598025.
7. Kinane TB, Mayer OH, Duda PW, Lowes LP, Moody SL, Mendell JR. Long-Term Pulmonary Function in Duchenne Muscular Dystrophy: Comparison of Eteplirsen-Treated Patients to Natural History. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(1):47-58. doi: 10.3233/JND-170272. PMID: 29278896; PMCID: PMC5836407.

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**