

NOTA TÉCNICA Nº 3242/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Itapeva
- 1.3. Processo nº: 5001126-56.2021.4.03.6139
- 1.4. Data da Solicitação: **28/07/2023**
- 1.5. Data da Resposta: **02/08/2023**

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 23/06/2015 – 08 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: distrofia Muscular tipo Duchenne – CID10 G71.9

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
EXONDYS 51
- 4.2. Princípio Ativo: ETEPLIRSENA
- 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: vide discussão
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado

5. Discussão e Conclusão

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

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária, de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X - portanto afeta mais os indivíduos do sexo masculino. Sua manifestação clínica pode ser de atividade motora levemente atrasada até quadros mais graves, embora a maioria seja incapaz de correr e pular adequadamente devido à fraqueza muscular. O diagnóstico geralmente ocorre próximo aos 5 anos de idade, quando sua capacidade física diverge do esperado para essa faixa etária. Ocorrem também complicações respiratórias, ortopédicas e cardíacas. A DMD é resultado de várias mutações (especialmente deleções) no gene que codifica a proteína distrofina, o gene DMD. Essas mutações levam a ausência da produção ou produção defeituosa da proteína distrofina,

resultando em degeneração muscular progressiva. Em geral, ocorre perda de deambulação independente por volta dos 13 anos de idade.

O diagnóstico de DMD é baseado no quadro clínico do paciente, na história familiar e também em exames complementares, tais como bioquímicos, genéticos ou biópsia muscular. O diagnóstico molecular envolve o sequenciamento dos 79 éxons do gene DMD identificar mutações. Éxons são sequências de DNA a serem transcritas e traduzidas durante a produção de proteínas. A depleção de um ou mais éxons resulta na ausência da produção ou produção de proteína inativa ou menos ativa que o esperado.

O tratamento da distrofia de Duchenne atual é baseado em reabilitação, controle de sintomas e corticoterapia (prednisona, prednisolona e deflazacort). A corticoterapia tem evidências de redução da progressão da doença, porém a longo prazo tem efeitos colaterais significativos.

Eteplirsena é um oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero. Este medicamento foi desenvolvido para ligar-se ao exon 51 do pre- mRNA da distrofina, resultando assim na exclusão deste exon específico durante o processamento do mRNA, permitindo a produção de distrofina endógena truncada, mas funcional. Esse medicamento seria elegível para uso em 10 a 15% dos pacientes com DMD.

O eteplirsena (Exondys®) tem aprovação na Food and Drug Administration (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes com uma mutação confirmada do gene DMD que é passível de “pular” o exon 51, apesar da aprovação o FDA solicitou aos fabricantes que forneçam mais dados confirmatórios até 2021. O pedido de registro do medicamento eteplirsena foi recusado pela agência sanitária europeia (European Medicine Agency (EMA). O medicamento não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

O FDA se baseou em um estudo clínico fase II para liberação do Eteplirsena. O estudo de Mendell et al. (2013) foi conduzido com apenas 12 participantes do sexo masculino, com idade entre 7 e 13 anos, portadores de DMD, em tratamento prévio com corticosteroides e estáveis do ponto de vista clínico com a capacidade de locomoção preservada. Os participantes foram alocados de forma aleatória em três grupo: placebo (n=4), 30 mg/kg de eteplirsena (n = 4) ou 50 mg/kg de eteplirsena (n =4). Os participantes foram monitorados e receberam a intervenção durante 24 semanas. Após esse período, o grupo placebo foi extinto e seus quatro participantes foram realocados nos grupos de intervenção de 30 ou 50 mg/kg de eteplirsena. Assim na segunda fase do estudo (fase aberta), depois da realocação, ficaram seis participantes no grupo 30 mg/kg de eteplirsena e seis participantes no grupo 50 mg/kg de eteplirsena. Os participantes foram acompanhados por mais 24 semanas, totalizando 48 semanas de seguimento. Após este estudo, estes pacientes foram acompanhados por 3 anos em um segundo estudo, aberto e comparados com uma coorte histórica. O desfecho primário foi a restauração da distrofina avaliada pela porcentagem

de fibras musculares que expressam distrofina detectável por imuno-histoquímica de biópsias musculares. Em biópsias feitas no início do estudo, 12, 24 e 48 semanas, o número de fibras positivas para distrofina foi contado subjetivamente de forma cega e foi inicialmente relatado como sendo significativamente aumentado para 30% -50% das fibras positivas para distrofina para as amostras tratadas com 24 e 48 semanas. No entanto, a reanálise subsequente dessas lâminas de biópsia realizada pelo FDA levantou questões sobre a magnitude do aumento na expressão da distrofina .

Para avaliar mais rigorosamente a possível restauração da expressão da distrofina, a FDA solicitou que as quantidades de distrofina fossem quantificadas por um ensaio de western blot bem controlado, e isso foi realizado em biópsias adicionais feitas após 188 semanas de tratamento. Isso revelou níveis médios de 0,93% da quantidade normal de distrofina, em comparação com um valor basal de 0,08% em biópsias de músculos Duchenne não tratados.

Os pacientes foram avaliados quanto ao seu estado funcional principalmente com o teste de caminhada de 6 minutos, mas sem um grupo de placebo além de 24 semanas de tratamento, e tendo dois pacientes tratados que perderam a deambulação dentro de 3 meses do início do ensaio, a única comparação possível foi com controles históricos selecionados a partir de dados de história natural de pacientes pareados na linha de base da Bélgica e Itália. Usando controles históricos como comparação, foi observada uma diminuição mais lenta na distância percorrida em 6 min em pacientes tratados com eteplirsen do que seria esperado da história natural. Essas comparações em grupos pequenos de pacientes são difíceis de interpretar.

A quantificação da porcentagem de distrofina muscular é um biomarcador do mecanismo de ação do eteplirsena, sendo considerada um desfecho substituto. Ainda não é conhecida a quantidade mínima de distrofina muscular necessária para retardar a progressão da DMD. O FDA concluiu “que os dados apresentados pelo requerente demonstraram um aumento na produção de distrofina que é razoavelmente provável de prever benefício clínico em alguns pacientes com DMD que têm uma mutação confirmada do gene da distrofina passível de salto do exon 51. Não foi estabelecido um benefício clínico do Exondys 51, incluindo melhora da função motora”.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: vide acima

5.3. Parecer

() Favorável

(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Os resultados de eficácia do medicamento são pouco expressivos e não permitem no momento determinar relevância clínica, sendo a recomendação para o uso incerta. Ademais, a medicação não tem ainda registro na ANVISA, o que não permite seu uso no Brasil.

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. 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; Eteplirsens Study Group. Eteplirsens 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.

2. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, Alfano LN, Berry K, Shao J, Kaye EM, Mercuri E; Eteplirsens Study Group and Telethon Foundation DMD Italian Network. Longitudinal effect of eteplirsens 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.

3. Kesselheim AS, Avorn J. Approving a Problematic Muscular Dystrophy Drug: Implications for FDA Policy. *JAMA*. 2016 Dec 13;316(22):2357-2358. doi: 10.1001/jama.2016.16437. Erratum in: *JAMA*. 2017 Apr 11;317(14):1482. PMID: 27775756.

4. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-first-drug-duchenne-muscular-dystrophy>

5. Aartsma-Rus, A., & Krieg, A. M. (2017). FDA Approves Eteplirsens for Duchenne Muscular Dystrophy: The Next Chapter in the Eteplirsens Saga. *Nucleic Acid Therapeutics*, 27(1), 1–3. <https://doi.org/10.1089/nat.2016.0657>

6. Araujo, A. P. Q. C., De Carvalho, A. A. S., Cavalcanti, E. B. U., Saute, J. A. M., Carvalho, E., França Junior, M. C., ... Zanoteli, E. (2017). Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 1: Diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(8), 589–599. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170112>

8. Muscular, D., & Unifesp-diadema, D. N. (2020). *Eteplirsens (Exondys®)*. <https://www.cnj.jus.br/e-natjus/arquivo-download.php?hash=0be6a5adee877eb07ff2b176f8485088b96560e8>

9. Verhaart, I. E. C., & Aartsma-Rus, A. (2019). Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy. *Nature Reviews Neurology*, 15(7), 373–386. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0203-3>

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