

## **NOTA TÉCNICA Nº 3856/2023- NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Presidente Prudente
- 1.3. Processo nº 5002798-15.2023.4.03.6112
- 1.4. Data da Solicitação: 30/08/2023
- 1.5. Data da Resposta: 12.09.2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/04/2018 – 05 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Leme/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 1,33 X 10<sup>13</sup> VG/ML**
- 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:  
Delandistrogene moxeparovec (ELEVIDYS) é uma terapia genética baseada em vetor de vírus adeno-associado (AAV) projetada para fornecer um gene que codifica uma proteína microdistrofina [ou seja, uma versão encurtada (138 kDa) da proteína distrofina expressa em células musculares normais (427 kDa)] a todos os músculos envolvidos na patologia da distrofia muscular de Duchenne (DMD). Desenvolvida pela Sarepta Therapeutics, é a primeira terapia genética a ser aprovada (em junho de 2023 sob a via de aprovação

acelerada) para o tratamento de DMD nos EUA, onde é indicada para pacientes pediátricos ambulatoriais de 4 a 5 anos com DMD e uma mutação confirmada no gene da distrofina (DMD). A dose recomendada de delandistrogene moxeparvovec é  $1,33 \times 10^{14}$  genomas de vetor por kg de peso corporal ou 10 mL/kg de peso corporal, administrados como uma única infusão intravenosa. O Delandistrogene moxeparvovec está em desenvolvimento clínico em vários países/regiões, incluindo a UE e o Japão.

Delandistrogene moxeparvovec foi aprovado recentemente nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes ambulatoriais (4 a 5 anos) com distrofia muscular de Duchenne (DMD). ENDEAVOR (SRP-9001-103; NCT04626674) é um estudo aberto de braço único para avaliar a expressão da proteína microdistrofina delandistrogene moxeparvovec, segurança e resultados funcionais após a administração do processo comercial delandistrogene moxeparvovec.

Na Coorte 1 do ENDEAVOR (N=20), homens ambulatoriais elegíveis,  $\geq 4$  a  $< 8$  anos de idade, receberam uma única infusão intravenosa de delandistrogene moxeparvovec ( $1,33 \times 10^{14}$  vg /kg). O endpoint primário foi a alteração da linha de base (CFBL) até a Semana 12 na proteína microdistrofina delandistrogene moxeparvovec por Western Blot. Os parâmetros adicionais avaliados incluíram: segurança; cópias do genoma vetorial; CFBL até a Semana 12 em microdistrofina localizada em fibra muscular por imunofluorescência; e avaliações funcionais, incluindo Avaliação Ambulatorial North Star (NSAA), com comparação com um controle externo ponderado por pontuação de propensão.

O perfil de segurança de 1 ano do processo comercial delandistrogene moxeparvovec no ENDEAVOR foi consistente com os dados de segurança relatados em outros ensaios de delandistrogene moxeparvovec (NCT03375164 e NCT03769116). A expressão da microdistrofina de Delandistrogene moxeparvovec foi robusta, com localização no sarcolema na semana 12; média (desvio padrão [DP]) CFBL em western blot, 54,2% (42,6);  $p < 0,0001$ . Ao fim de 1 ano, os doentes demonstraram pontuações totais NSAA estabilizadas ou melhoradas; média (DP) CFBL, +4,0 (3,5). O tratamento versus um controle externo ponderado pelo escore de propensão demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na média dos mínimos quadrados (erro padrão) CFBL em NSAA, +3,2 (0,6) pontos;  $p < 0,0001$ .

Os resultados confirmam a transdução eficiente do músculo por delandistrogene moxeparvovec. Um ano após o tratamento, o delandistrogene moxeparvovec foi bem tolerado e demonstrou função motora estabilizada ou melhorada, sugerindo um benefício clínico em pacientes com DMD.

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

Vide item anterior.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: A aprovação acelerada da FDA é baseada em evidências biológicas e empíricas de aumentos na expressão da proteína microdistrofina no músculo esquelético, impulsionada pela terapia, apoiada por 2 estudos clínicos: SRP-9001-102 e SRP-9001-103, bem como dados de segurança destes estudos e dados anteriores. No entanto o ensaio confirmatório de fase 3, EMBARK, está em andamento e ainda será concluído, servindo como estudo pós-comercialização. Os resultados principais são esperados para o final de 2023.

Os eventos adversos (EAs) observados em pacientes tratados com terapia genética incluem lesão hepática aguda grave, miosite imunomediada e miocardite. EAs comuns observados em estudos incluíram vômitos, náuseas, pirexia e trombocitopenia.

O delandistrogene moxeparvovec é a primeira e única terapia genética aprovada para Duchenne, e esta aprovação aproxima do objetivo de apresentar um tratamento que ofereça o potencial de alterar a trajetória desta doença degenerativa, 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.

Além disso o medicamento pleiteado apresenta custo elevado e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é considerável, podendo acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

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. Craig M Zaidman MD, et al. Delandistrogene moxeparvovec gene therapy in ambulatory patients (aged  $\geq 4$  to  $< 8$  years) with Duchenne muscular dystrophy: 1-year interim results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR), <https://doi.org/10.1002/ana.26755>
2. Hoy, SM Delandistrogene Moxeparvovec: Primeira aprovação. Drogas (2023). <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01929->

3. ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvovec-rokl) suspension, for intravenous infusion. US Food & Drug Administration (FDA) approved product information. Revised June 2023. Available at: <https://www.elevidys.com/PI>

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**