

NOTA TÉCNICA Nº 4492/2024 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº: 5002324-59.2024.4.03.6128
1.3. Data da Solicitação: 22/07/2024
1.4. Data da Resposta: 31/07/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/02/2015 - 09 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular tipo Duchenne – CID10 G71.0

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO

AGAMREE 40MG/ML

DUVYZAT 8,86MG/ML

- 4.2. Princípio Ativo, Registro na ANVISA, produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS:

Medicamento	Princípio Ativo	Registro Anvisa	Disponível no SUS
AGAMREE	vamorolone	não localizado	não
DUVYZAT	givinostate	não localizado	não

- 4.3. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
4.4. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
4.5. 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 de herança genética ligada ao cromossomo X, fazendo parte de um grupo de doenças neuromusculares, as distrofinopatias. A distrofina é uma proteína estrutural das células musculares. As distrofinopatias podem se manifestar como quadro leves, com aumento assintomático da enzima creatinofosfoquinase (CPK), ou ainda câimbras e mioglobinúria, e, em casos mais

graves, estão as doenças progressivas e graves, como a DMD e a distrofia de Becker (um pouco mais branda que a DMD).

A DMD é a distrofia mais comum em crianças, afetando entre 1 a cada 3.800-6.300 nascidos vivos do sexo masculino. Clinicamente se caracteriza por apresentar atraso no desempenho motor, anormalidades de marcha, hipertrofia de panturrilhas, dificuldade em levantar da posição deitada ou sentada e quedas, que aparecem em torno dos 4 anos de idade e progride rapidamente, sendo comum a necessidade de usar cadeiras de rodas perto dos 10 anos de idade. Perto dessa idade também aparecem as complicações cardíacas e respiratórias (miocardiopatia dilatada, arritmias, insuficiência cardíaca e respiratória). As mães de meninos com DMD e parentes de primeiro grau devem receber aconselhamento genético, mas até um terço dos casos da doença são causados por mutação de novo.

Mulheres com cromossomo X anormal costumam ser assintomáticas, desde que haja um alelo normal, mas podem apresentar sintomas leves de doença muscular e até 10% podem desenvolver miocardiopatia isolada.

Na suspeita da doença, níveis elevados de CPK associados ao quadro clínico levantam a suspeita diagnóstica, que deve ser confirmada por testes genéticos e eventualmente biópsia muscular para permitir o tratamento apropriado.

A DMD não tem cura, e o tratamento é baseado em corticosteróides, que permitem retardar o declínio da força e função muscular, com redução do risco de escoliose (uma das complicações osteomusculares) e estabilização da função pulmonar. O Consenso Brasileiro sobre Distrofia Muscular de Duchenne recomenda o início do tratamento a partir dos 2 anos de idade. Nessa fase o uso da medicação deve ser discutido com a família, pois há possibilidade de prejuízo na aquisição de habilidades motoras. Antes dessa idade não deve ser usado, pela imaturidade do sistema imunológico e possibilidade de fechamento precoce da placa epifisária. Alguns pacientes não respondem satisfatoriamente aos corticosteróides e outros não toleram o uso contínuo devido aos efeitos adversos (obesidade, intolerância à glicose, e outros). Em pacientes com miocardiopatia os medicamentos habitualmente usados para essa condição (inibidores da enzima conversora de angiotensina, betabloqueadores, diuréticos) e o uso de órteses ou cirurgias para escoliose e outras deformidades.

Existem abordagens para o tratamento específico para DMD, por exemplo o atalureno, um medicamento de uso oral que atua na leitura de códons de parada introduzidos prematuramente por mutações nonsense (sem sentido), permitindo a produção de maiores quantidades de distrofina. Outros medicamentos como eteplirseno, golodirseno,

vitolarseno e casimerseno estão em fases de estudos. Essas drogas são oligonucleotídeos antisense que agem restaurando a expressão de distrofinas.

Corticosteróides como prednisona e deflazacort são as drogas de escolha para o tratamento de DMD. No entanto, essas drogas causam múltiplos efeitos adversos em seu uso crônico, principalmente obesidade, diminuição do crescimento e resistência à insulina.

Vamorolone (agamree) é um medicamento anti-inflamatório esteroidal dissociativo, que retém a eficácia e minimiza esses efeitos adversos. A medicação preserva as atividades associadas a eficácia (efeitos fisiológicos em membranas, sincronização do remodelamento tecidual) e dissocia essas atividades das atividades danosas.

Estudos de fase 1, em voluntários saudáveis, mostraram que a medicação mostrava proporcionalidade da dose, com pouca variação entre os voluntários. Além disso, não apresentava efeito cumulativo.

Estudos em animais (modelo de rato sem distrofina) mostraram efeitos na melhora da função muscular semelhantes a prednisona, e com menos efeitos adversos (interrupção do crescimento, fibrose miocárdica e imunossupressão).

Vários estudos de fase 2 e 3 mostram a sua segurança e, na comparação com placebo, mostrou melhora em vários parâmetros clínicos, como velocidade em se levantar, distância caminhada em 6 minutos, tempo para andar/correr 10 metros. Em estudos comparativos com prednisona/prednisolona mostrou melhor perfil de segurança e resultados semelhantes em parâmetros clínicos. Não foram ainda publicados estudos em comparação com deflazacort.

O estudo de Hoffman et. Al, com 48 meninos entre 4 e 7 anos sem uso prévio de corticosteroides mostrou efeitos benéficos relacionados à dose.

Alguns desses estudos foram analisados em uma metanálise que reuniu 4 estudos clínicos duplo-cego controlados (277 indivíduos) com uso de vamorolone, glicocorticóide e placebo. Comparado ao placebo houve melhora nos tempos para levantar, para subir escadas e, comparado a glicocorticóides, houve melhora do percentil de altura para idade.

A análise da literatura mostra que vamorolone pode ser uma boa opção aos corticosteroides, por apresentar eficácia semelhante e com um melhor perfil de segurança.

Givinostate (duvyzat) é um inibidor de histona deacetilase, foi aprovado em março de 2024 nos Estados Unidos da América para tratamento de DMD em pacientes acima de 6 anos, a partir dos resultados de um estudo fase 3 multicêntrico (Trial EPIDYS) que estudou 179

meninos, que receberam a medicação ou placebo randomizadamente, avaliando os resultados de subir quatro degraus, em 72 semanas. Os dois grupos tiveram piora, menos pronunciada no grupo da medicação ativa.

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

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável vamorolone e givirostate

5.4. Conclusão Justificada:

Apesar de seus benefícios, a medicação vamorolone ainda não foi aprovada pela ANVISA para uso no Brasil. Não é uma droga curativa, e apresenta como vantagem sobre os medicamentos atualmente usados o fato de ter um melhor perfil de segurança. Outras drogas que agem modificando o curso da doença estão sendo estudadas, com resultados promissores.

Givinostate também não tem aprovação da ANVISA

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:

Reeves EKM, Hoffman EP, Nagaraju K, Damsker JM, McCall JM. VBP15: preclinical characterization of a novel anti-inflammatory delta 9,11 steroid. *Bioorg Med Chem*. 2013 Apr 15;21(8):2241-2249. doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.009. Epub 2013 Feb 18. PMID: 23498916

Heier CR, Damsker JM, Yu Q, Dillingham BC, Huynh T, Van der Meulen JH, Sali A, Miller BK, Phadke A, Scheffer L, Quinn J, Tatem K, Jordan S, Dadgar S, Rodriguez OC, Albanese C, Calhoun M, Gordish-Dressman H, Jaiswal JK, Connor EM, McCall JM, Hoffman EP, Reeves EK, Nagaraju K. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol Med*. 2013 Oct;5(10):1569-85. doi: 10.1002/emmm.201302621. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24014378

Mavroudis PD, van den Anker J, Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Nagaraju K, Clemens PR, Jusko WJ. Population Pharmacokinetics of Vamorolone (VBP15) in Healthy Men and Boys With Duchenne Muscular Dystrophy. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jul;59(7):979-988. doi: 10.1002/jcph.1388. Epub 2019 Feb 11.

Hoffman EP, Riddle V, Siegler MA, Dickerson D, Backonja M, Kramer WG, Nagaraju K, Gordish-Dressman H, Damsker JM, McCall JM. Phase 1 trial of vamorolone, a first-in-class steroid, shows improvements in side effects via biomarkers bridged to clinical outcomes. *Steroids*. 2018 Jun;134:43-52. doi: 10.1016/j.steroids.2018.02.010. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29524454

Guglieri M, Clemens PR, Perlman SJ, Smith EC, Horrocks I, Finkel RS, Mah JK, Deconinck N, Goemans N, Haberlova J, Straub V, Mengle-Gaw LJ, Schwartz BD, Harper AD, Shieh PB, De Waele L, Castro D, Yang ML, Ryan MM, McDonald CM, Tulinius M, Webster R, McMillan HJ, Kuntz NL, Rao VK, Baranello G, Spinty S, Childs AM, Sbrocchi AM, Selby KA, Monduy M, Nevo Y, Vilchez-Padilla JJ, Nascimento-Osorio A, Niks EH, de Groot IJM, Katsalouli M, James MK, van den Anker J, Damsker JM, Ahmet A, Ward LM, Jaros M, Shale P, Dang UJ, Hoffman EP. Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2022 Oct 1;79(10):1005-1014. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2480.

Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, McDonald CM, Kuntz NL, Finkel RS, Guglieri M, Bushby K, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Smith AL, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Siener C, Jaros M, Shale P, McCall JM, Nagaraju K, van den Anker J, Conklin LS, Cnaan A, Gordish-Dressman H, Damsker JM, Clemens PR; Cooperative International Neuromuscular Research Group. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. *Neurology*. 2019 Sep 24;93(13):e1312-e1323. doi: 10.1212/WNL.00000000000008168. Epub 2019 Aug 26.

Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, Smith EC, Finkel RS, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Castro D, Kuntz NL, McDonald CM, Damsker JM, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Jackowski S, Stimpson G, Ridout DA, Ayyar-Gupta V, Baranello G, Manzur AY, Muntoni F, Gordish-Dressman H, Leinonen M, Ward LM, Hoffman EP, Dang UJ; NorthStar UK Network and CINRG DNHS Investigators. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular

Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4;5(1):e2144178. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178.

Smith EC, Conklin LS, Hoffman EP, Clemens PR, Mah JK, Finkel RS, Guglieri M, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Castro D, Kuntz NL, Kerchner L, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Jaros M, Shale P, Gordish-Dressman H, Hagerty L, Dang UJ, Damsker JM, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, McDonald CM; CINRG VBP15 and DNHS Investigators. Efficacy and safety of vamorolone in Duchenne muscular dystrophy: An 18-month interim analysis of a non-randomized open-label extension study. *PLoS Med*. 2020 Sep 21;17(9):e1003222. doi: 10.1371/journal.pmed.1003222. eCollection 2020 Sep.

Conklin LS, Damsker JM, Hoffman EP, Jusko WJ, Mavroudis PD, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Mah JK, Guglieri M, Nevo Y, Kuntz N, McDonald CM, Tulinius M, Ryan MM, Webster R, Castro D, Finkel RS, Smith AL, Morgenroth LP, Arrieta A, Shimony M, Jaros M, Shale P, McCall JM, Hathout Y, Nagaraju K, van den Anker J, Ward LM, Ahmet A, Cornish MR, Clemens PR. Phase IIa trial in Duchenne muscular dystrophy shows vamorolone is a first-in-class dissociative steroidal anti-inflammatory drug. *Pharmacol Res*. 2018 Oct;136:140-150. doi: 10.1016/j.phrs.2018.09.007. Epub 2018 Sep 13.

Elhalag RH, Motawea KR, Talat NE, Rouzan SS, Shah J. Efficacy of vamorolone in treatment of Duchene muscle dystrophy. A meta-analysis *Front Neurol*. 2023 Feb 1;14:1107474 doi: 10.3389/fneur.2023.1107474. eCollection 2023

Kourakis S, Timpani CA, Campelj DG, Hafner P, Gueven N, Fischer D, Rybalka E. Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Can we do better? *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Mar 4;16(1):117. doi: 10.1186/s13023-021-01758-9.

Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, Müller-Felber W, Niks EH, Schara-Schmidt U, Bertini E, Comi GP, Mathews KD, Servais L, Vandeborne K, Johannsen J, Messina S, Spinty S, McAdam L, Selby K, Byrne B, Laverty CG, Carroll K, Zardi G, Cazzaniga S, Coceani N, Bettica P, McDonald CM; EPIDYS Study Group. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2024 Apr;23(4):393-403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X.

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o

recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP