

## **NOTA TÉCNICA Nº 5058/2024 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5018832-67.2024.4.03.6100
- 1.3. Data da Solicitação: 13/08/2024
- 1.4. Data da Resposta: 21.08.2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/01/2014 - 10 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 1,33 x10<sup>13</sup> VG/ML**
- 4.2. Princípio Ativo: delandistrogene moxeparvovec-rokl
- 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 abaixo - corticosteroides
- 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 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.

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.

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.

A maioria das crianças com DMD começa a mostrar sintomas antes dos 6 anos de idade. Muitos precisarão 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.

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

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.

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

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 moxeparovec, uma proteína projetada que retém domínios funcionais chave da distrofina do tipo selvagem.

Estudos pré-clínicos em animais demonstraram segurança e eficácia após a administração sistêmica de delandistrogene moxeparovec, 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 moxeparovec 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), uma escala funcional específica utilizada para avaliar habilidades motoras, 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.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

Trata-se de um medicamento ainda em estudo, sem ensaios clínicos comparativos com as terapias disponíveis atualmente, como corticosteroides. Há benefício aparente em desfechos laboratoriais, como expressão proteica, e algum sinal de potencial benefício em funcionalidade, porém sem avaliação comparativa com outras terapias. Não é possível afirmar a ocorrência de um benefício clínico com ganhos clinicamente relevantes.

Por fim, ressalta-se que o medicamento não possui aprovação na ANVISA. O fornecimento, pelo Estado, de medicamentos sem registro na ANVISA, de acordo com o entendimento do STF, só pode ocorrer em casos excepcionais. O Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamentos experimentais e a ausência de registro na ANVISA impede, como regra geral, o fornecimento de medicamento por decisão judicial.

É possível, excepcionalmente, a concessão judicial de medicamento sem registro sanitário, em caso de mora irrazoável da ANVISA em apreciar o pedido (prazo superior ao previsto na Lei nº 13.411/2016), quando preenchidos três requisitos: (i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras); (ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e (iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil.

As ações que demandem fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA deverão necessariamente ser propostas em face da União. No entanto, tudo isso perde a razoabilidade diante do fato de a evidência científica existente indicar a ausência de benefício do remédio.

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-gluocorticoid-and-disease-modifying-treatment>

<https://www.migalhas.com.br/quentes/302836/stf--estado-so-deve-fornecer-medicamentos-sem-registro-na-anvisa-em-casos-excepcionais>

#### **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.

**PROTOCOLOS 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**