

## **NOTA TÉCNICA Nº 6690/2024 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5003596-33.2024.4.03.6114
- 1.3. Data da Solicitação: 11/10/2024
- 1.4. Data da Resposta: 29/10/2024

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 10/10/2013 - 11 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Distrofia muscular progressiva do tipo Duchenne – CID10 G71.0

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO  
**VAMOLORONA 40MG/ML**  
**DUVYZAT 8,86MG/ML**
- 4.2. Princípio Ativo: VAMOLORONA e GIVINOSTAT
- 4.3. Registro na ANVISA: Não
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.6. Recomendações da CONITEC: Não avaliado

#### **5. Discussão e Conclusão**

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

##### **Características da Distrofia Muscular de Duchenne**

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.

Causa: 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.

**Sintomas:**

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.

**Progressão:** 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.

**Diagnóstico:** 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.

**Tratamentos**

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).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Sobre os tratamentos solicitados para o caso em tela:

**Vamorolone:**

1. Estudo Randomizado Controlado (RCT) de 24 semanas: Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e prednisona, incluiu 133 meninos com DMD, com idades entre 4 e 7 anos, que não haviam sido tratados previamente com corticosteroides. Os participantes foram randomizados para receber placebo, prednisona (0,75 mg/kg/dia), vamorolone (2 mg/kg/dia) ou vamorolone (6 mg/kg/dia). O estudo demonstrou que o

vamorolone, em ambas as doses, melhorou significativamente a velocidade do tempo para levantar-se do supino (TTSTAND), a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (6MWT) e a velocidade para correr/caminhar 10 metros (TTRW) em comparação com o placebo. Além disso, o vamorolone foi associado a menos efeitos adversos relacionados ao crescimento e biomarcadores ósseos em comparação com a prednisona.

2. Estudo de Extensão Aberta de 18 meses: Este estudo avaliou a eficácia e segurança do vamorolone em um período de 18 meses. Os resultados mostraram melhorias contínuas em todos os desfechos motores, incluindo TTSTAND, TTRW, subir 4 degraus (TTCLIMB) e 6MWT. Comparado com participantes que não receberam corticosteroides, o vamorolone mostrou melhorias significativas em vários desfechos motores e foi associado a menos eventos adversos, como aparência cushingoide e hirsutismo, em comparação com a prednisona e deflazacorte.

### **Givinostat**

Estudo de Fase 3, Multicêntrico, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo (EPIDYS):

Este estudo, publicado no The Lancet Neurology, incluiu 179 meninos com DMD, randomizados para receber givinostat ou placebo por 72 semanas. O desfecho primário foi a mudança no tempo para subir 4 degraus (4SC). Os resultados mostraram que o declínio no desempenho do 4SC foi significativamente menor no grupo givinostat em comparação com o grupo placebo. Os eventos adversos mais comuns no grupo givinostat foram diarreia e vômito, mas não houve mortes relacionadas ao tratamento.

### 5.3. Parecer

( ) Favorável

( x ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

Vamorolone pode ter algum benefício em termos de efeitos colaterais em relação a corticosteróides, porém a significância clínica dessa diferença é questionável.

Givinostat parece estar associado a declínio mais lento de funcionalidade quando comparado a placebo. Não houve comparação com tratamento ativo (por exemplo, corticosteroides).

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

( ) NÃO



### **5.5. Referências bibliográficas:**

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.

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.

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. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 Jun;23(6):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00172-8. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 Aug;23(8):e12.

### **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**