

NOTA TÉCNICA Nº 3505/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5001141-19.2025.4.03.6128
- 1.3. Data da Solicitação: 15/05/2025
- 1.4. Data da Resposta: 12/06/2025

2. Requerido:

SAÚDE PÚBLICA

3. Paciente

[REDACTED]

- 3.1. Data de Nascimento/Idade: 02/10/2015 – 09 anos
- 3.2. Sexo: Masculino
- 3.3. Cidade/UF: Jundiaí/SP
- 3.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular Progressiva do Tipo Duchenne – CID C70.1

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

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF.

5. Descrição da Tecnologia

5.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS / Informações sobre o financiamento	Existe Genérico ou Similar?
DUVYZAT (Givinostat).	Givinostat	NÃO	NÃO	corticoides e reabilitação não farmacológicos	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG*	Dose	Custo Anual*
DUVYZAT (Givinostat)	DUVYZAT	ITF THERAPEUTICS.	Oral suspension: 8.86 mg/mL givinostat	*	suspensão oral 8,86 mg/mL. Tomar 5ml 2x ao dia	CALCULO PREJUDICADO
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				CALCULO PREJUDICADO		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

* Não é possível, portanto, calcular o custo anual no Brasil. O medicamento é anunciado em sites especializados em vendas de medicamentos nos EUA entre US\$36 a 40 mil, cada frasco com 140ml.

5.2. Fonte do custo da tecnologia: O medicamento não foi registrado pela ANVISA e não consta da tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED.

5.3. Recomendações da CONITEC: No Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para Distrofia Muscular de Duchenne.

6. Discussão e Conclusão

6.1. 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.

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.

Sobre Givinostat

O givinostat é um inibidor de histona deacetilase (HDAC), uma enzima que modula a estrutura da cromatina e a expressão gênica. A cromatina é uma estrutura formada por DNA e proteínas que regula a compactação do DNA e a acessibilidade dos genes para transcrição. Na distrofia muscular de Duchenne (DMD), alterações na expressão gênica são cruciais na progressão da degeneração muscular.

O givinostat pretende modular a atividade das HDACs, o que melhora o ambiente inflamatório dos músculos, reduz a fibrose e aumenta a regeneração muscular. Ele diminui a inflamação muscular e promove a reparação de tecidos danificados, inibindo as HDACs que contribuem para o acúmulo de tecido cicatricial e a perda de fibras musculares. Os corticosteroides e o givinostat não têm mecanismos de ação equivalentes na distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Os corticosteroides atuam reduzindo a inflamação e suprimindo o sistema imunológico. Na DMD, a ausência de distrofina leva a danos constantes nas fibras musculares, e a resposta inflamatória exacerbada piora esse quadro. Os corticosteroides diminuem a inflamação e reduzem o dano muscular secundário, retardando a degeneração muscular e melhorando temporariamente a força e a função muscular. Eles também podem reduzir a fibrose e a morte das células musculares. No entanto, seu uso prolongado em crianças pode resultar em efeitos adversos como atraso no crescimento, osteoporose, aumento do risco de infecções, ganho de peso, redistribuição de gordura corporal, alterações da pressão arterial e hiperglicemia. Também pode provocar mudanças de humor e irritabilidade. Por outro lado, o givinostat modula diretamente a expressão de genes envolvidos na reparação muscular e na formação de tecido fibroso. O givinostat, portanto, promove uma abordagem mais localizada na regeneração muscular e na redução da fibrose, em contraste com a supressão ampla da resposta inflamatória dos corticosteroides.

Em resumo, enquanto os corticosteroides atuam principalmente suprimindo a inflamação, o givinostat age através da modulação epigenética e no remodelamento muscular, abordando diferentes aspectos da patologia da DMD. Seus mecanismos de ação são complementares, mas não equivalentes. Dessa forma não se pode dizer que os

corticosteroides oferecidos pelo SUS são substitutos terapêuticos do medicamento requerido.

O Duvyzat (Givinostat) foi aprovado pelo FDA em 2024, para pacientes maiores de 6 anos com DMD. Um ensaio clínico de 18 meses, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo subsidiou a aprovação:

Estudo EPIDYS (NCT02851797): Um total de 179 pacientes foi randomizado na proporção 2:1 para receber givinostat (n = 118) ou placebo (n = 61). Foi aplicado um regime de dosagem baseado no peso. O estudo incluiu pacientes do sexo masculino com 6 anos ou mais com diagnóstico confirmado de DMD, que deambulavam e estavam em tratamento com uma dosagem estável de corticosteroides. No início do estudo, os pacientes tinham uma idade média de 9,8 anos. O desfecho primário foi a mudança desde o início do estudo até o mês 18 no tempo de subida de quatro degraus (4SC) para o givinostat em comparação ao placebo. O 4SC é uma medida da função muscular que testa o tempo necessário para subir quatro degraus. Em relação ao tempo inicial houve piora do 4SC em ambos os grupos, entretanto, pacientes tratados com givinostat apresentaram um declínio significativamente menor no tempo de subida de quatro degraus em comparação ao placebo (grupo tratado: 1,27s X 1,48s no grupo placebo, razão 0,86 IC 95% 0,745-0,989; p=0,035). Outros desfechos secundários foram analisados: mudanças na pontuação total da NSAA (*North Star Ambulatory Assessment, uma escala que avalia a progressão da distrofia muscular por meio da atribuição de pontuação a cerca de 17 parâmetros, como por exemplo, correr, subir escadas, entre outros), perda cumulativa de função na NSAA, tempo para levantar, teste de caminhada de 6 minutos, força na extensão de joelho, força na flexão de cotovelo e fração de gordura do músculo vasto lateral da coxa. Para as mudanças na pontuação total da NSAA, perda cumulativa de função na NSAA e fração de gordura do vasto lateral, os resultados foram favoráveis ao givinostat, já quanto aos testes de força, tempo para levantar e caminhada de 6 minutos, não houve diferença significativa entre os grupos.

Um estudo de extensão em curso está avaliando a segurança e eficácia a longo prazo do givinostat em doentes com distrofia muscular de Duchenne. Embora não haja nenhuma restrição quanto à idade máxima em bula do produto aprovada pelo FDA, cabe ponderar que o medicamento não foi avaliado por estudo de fase 3 em pacientes adultos.

A idade média dos pacientes incluídos no estudo foi de 9,8 anos (8-11 anos), faixa etária diversa da do demandante, que tem 21 anos. Outra limitação do estudo foi não ter incluído pacientes não deambulantes.

Trata-se de um medicamento novo, sem estudos de longo prazo, com potencial modificador do curso da doença, pois atua na mitigação de seus efeitos e retarda o avanço da degeneração muscular, mas não aborda a causa base, que é a falta de distrofina funcional. Portanto, o givinostat reduz a velocidade de progressão da doença, mas não corrige o defeito genético subjacente responsável pela DMD.

6.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora no ambiente inflamatório dos músculos, redução da fibrose e aumento da regeneração muscular.

6.3. Parecer

- () Favorável
(x) Desfavorável

6.4. Conclusão Justificada:

Givinostat parece estar associado a declínio mais lento de funcionalidade quando comparado a placebo. Não há evidência de superioridade sobre os medicamentos habitualmente utilizados, pois não houve comparação com tratamento ativo (por exemplo, corticosteroides). Apesar de haver registro na ANVISA, o medicamento ainda não foi avaliado pela CONITEC.

O benefício do uso do givinostat no tratamento da DMD carece de mais dados para ser confirmado. São necessários estudos com maior número de pacientes, e desfechos mais bem definidos e avaliados por maior tempo. Há carência de evidência robusta em literatura do benefício claro em desfechos definidos na DMD.

Conclui-se que NÃO HÁ elementos técnicos suficientes para sustentar a indicação da droga na presente situação.

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

6.5. Referências bibliográficas:

https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20220505_informemht_distrofiamuscular Duchene.pdf

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, Vandenborne 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.

Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:465.

Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251.

Araujo APQC, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(7):481-489

6.6. 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