

## **NOTA TÉCNICA Nº 5608/2025 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5005101-10.2025.4.03.6119
- 1.3. Data da Solicitação: 18/07/2025
- 1.4. Data da Resposta: 16/09/2025
- 1.5. Requerida: **SAÚDE PÚBLICA**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/05/2015 – 10 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: CID G71.01 - Distrofia Muscular de Duchenne.

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

#### 4. Descrição da Tecnologia

##### 4.1. 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?
<b>ELEVIDYS</b> 1.33 x10 <sup>14</sup> vg/kg x 30kg = 39.9 x 10 <sup>15</sup> vg	DELANDISTROGENO MOXEPARVOVEQUE	1010006760018	NÃO	corticoides e reabilitação não farmacológicos.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual*
<b>ELEVIDYS</b> 1.33 x10 <sup>14</sup> vg/kg x 30kg = 39.9 x 10 <sup>15</sup> vg	ELEVIDYS	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.	1,3 X 10E13 GV/ML SOL INFUS CT 10 A 70 FR PLAS TRANS X 10 ML	R\$ 12.182.027,56	Dose única	R\$ 12.182.027,56
<b>CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO</b>				<b>R\$ 12.182.027,56</b>		
<b>MÉDICO PRESCRITOR</b>				<b>SAÚDE PÚBLICA</b>		

\* Cálculo anual somente para medicamentos não incorporados na política pública do SUS, mas com registro na ANVISA, conforme Tema de Repercussão Geral nº 1234.

##### 4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência setembro/2025.

##### 4.3. Recomendações da CONITEC: ( ) RECOMENDADO ( X ) NÃO RECOMENDADO ( ) NÃO AVALIADO

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 143ª Reunião Ordinária, realizada em 7 de agosto de 2025, deliberaram por maioria simples, pela **não incorporação** do medicamento Delandistrogeno moxeparvoeque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. O Comitê considerou que as evidências disponíveis indicam incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática. Concluiu-se que, no cenário atual, a incorporação representaria alto risco clínico e orçamentário, sem comprovação suficiente de que o tratamento trará ganhos substanciais e sustentados aos pacientes. Diante do conjunto das evidências, foi deliberada, por maioria simples, recomendação final desfavorável à incorporação do delandistrogeno moxeparvoeque. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 1028/2025.

## **5. Discussão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia**

#### **Sobre a Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)**

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.

#### **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.

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.

#### **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). 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.

### Terapia gênica

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 moxeparvovec, 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 moxeparvovec, 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 moxeparvovec 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.

### Atualizações recentes

A Anvisa a suspendeu temporariamente o medicamento **Elevidys**<sup>®</sup>, aprovado no Brasil para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes de 4 a 7 anos, enquanto são aguardadas informações técnicas detalhadas por parte da empresa responsável pelo registro do produto no país, a Roche.

A medida, adotada por precaução e publicada por meio da Resolução RE 2.813/2025 no dia 24 de julho, foi motivada pela notificação de três óbitos em outros países. Esses óbitos foram associados ao uso de terapias gênicas que utilizam o mesmo vetor viral presente no Elevidys<sup>®</sup>. Embora esses casos não tenham ocorrido dentro da população aprovada para tratamento no Brasil, os eventos levantaram sérias preocupações sobre possíveis riscos de toxicidade hepática relacionados à tecnologia utilizada.

A Anvisa aguarda que a empresa responsável, Roche Farma Brasil, apresente o dossiê técnico completo, com todos os dados clínicos e científicos disponíveis sobre as investigações em andamento. Essas informações serão fundamentais para que a Agência possa analisar com rigor técnico os potenciais impactos para os pacientes brasileiros e definir as estratégias de gestão de risco adequadas, antes de qualquer decisão sobre a retomada do uso do produto.

Nos Estados Unidos, a agência reguladora Food and Drug Administration (FDA) recomendou, no último dia 28 de julho, a retomada do uso do Elevidys<sup>®</sup> para pacientes deambuladores (que conseguem caminhar por conta própria) – o mesmo perfil aprovado no Brasil. No entanto, a suspensão permanece vigente para os pacientes não deambuladores, grupo que segue sob investigação. A Anvisa também está em contato com a FDA, para que possa acessar os dados que suportaram a decisão daquela Agência.

É importante destacar que o ELEVIDYS<sup>®</sup> foi aprovado no Brasil por meio de um registro excepcional, previsto na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, destinado a produtos de terapia avançada para doenças raras graves, em situações com alternativas terapêuticas limitadas. Esse tipo de registro é concedido com base em evidências promissoras iniciais de eficácia e segurança, e requer, obrigatoriamente, um monitoramento pós-comercialização robusto, com a apresentação contínua de estudos adicionais, relatórios de segurança e planos de gerenciamento de risco aprovados pela Anvisa.

Nesse contexto, a suspensão temporária é uma medida necessária sempre que surgem novos sinais de risco, especialmente em se tratando de um medicamento inovador, com tecnologia complexa, destinado a uma população pediátrica e vulnerável. O acompanhamento a longo prazo é essencial para lidar com as incertezas científicas que cercam terapias gênicas emergentes.

A Anvisa reforça que a proteção da saúde da população é sua prioridade absoluta. Todas as decisões são tomadas com base na melhor evidência científica disponível, de

forma transparente, proporcional e responsável, conforme previsto no marco regulatório nacional. A retomada do uso do ELEVIDYS® no Brasil dependerá de uma análise técnica criteriosa dos dados fornecidos pela Roche, com o objetivo de assegurar que os benefícios do tratamento continuem superando os riscos.

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 143ª Reunião Ordinária, realizada em 7 de agosto de 2025, deliberaram por maioria simples, pela não incorporação do medicamento Delandistrogeno moxeparveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. O Comitê considerou que as evidências disponíveis indicam incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática. Concluiu-se que, no cenário atual, a incorporação representaria alto risco clínico e orçamentário, sem comprovação suficiente de que o tratamento trará ganhos substanciais e sustentados aos pacientes. Diante do conjunto das evidências, foi deliberada, por maioria simples, recomendação final desfavorável à incorporação do delandistrogeno moxeparveque.

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

Por enquanto, os benefícios mostrados na literatura são muito frustrados e dizem respeito basicamente a desfechos substitutos, como expressão proteica. 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.

## 6. Conclusão

### 6.1. Parecer

( ) Favorável

( X ) Desfavorável

### 6.2. Conclusão Justificada

A Anvisa suspendeu temporariamente o medicamento **Elevidys®**, aprovado no Brasil para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes de 4 a 7 anos, enquanto são aguardadas informações técnicas detalhadas por parte da empresa responsável pelo registro do produto no país, a Roche.

A medida, adotada por precaução e publicada por meio da Resolução RE 2.813/2025 no dia 24 de julho, foi motivada pela notificação de três óbitos em outros países. Esses óbitos foram associados ao uso de terapias gênicas que utilizam o mesmo

vetor viral presente no Elevidys®. Embora esses casos não tenham ocorrido dentro da população aprovada para tratamento no Brasil, os eventos levantaram sérias preocupações sobre possíveis riscos de toxicidade hepática relacionados à tecnologia utilizada.

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 143ª Reunião Ordinária, realizada em 7 de agosto de 2025, deliberaram por maioria simples, pela não incorporação do medicamento Delandistrogeno moxeparveque para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. O Comitê considerou que as evidências disponíveis indicam incertezas quanto à eficácia dessa terapia, além de um perfil de segurança que indica risco potencial de eventos adversos graves, como miosite e lesão hepática. Concluiu-se que, no cenário atual, a incorporação representaria alto risco clínico e orçamentário, sem comprovação suficiente de que o tratamento trará ganhos substanciais e sustentados aos pacientes. Diante do conjunto das evidências, foi deliberada, por maioria simples, recomendação final desfavorável à incorporação do delandistrogeno moxeparveque.

Trata-se de um tratamento ainda em estudo, sem ensaios clínicos comparativos com as terapias disponíveis atualmente, como corticosteróides. Há benefício aparente em desfechos laboratoriais, como expressão proteica, e algum sinal de potencial benefício em funcionalidade, porém sem avaliação comparativa com outras terapias.

Portanto este NATJUS manifesta-se **DESFAVORÁVEL** à demanda.

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

## **7. Referências bibliográficas**

1. [https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-glucocorticoid-and-disease-modifying-treatment?search=elevidys&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E5&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-glucocorticoid-and-disease-modifying-treatment?search=elevidys&source=search_result&selectedTitle=2%7E5&usage_type=default&display_rank=1)
2. Matthews, E., Brassington, R., Kuntzer, T., Jichi, F., & Manzur, A. Y. (2016). Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4>
3. Sartorelli J, Ng J, Rahim AA, Waddington SN, Kurian MA. Genetic therapies for movement disorders - current status. J Neurol. 2025 Mar 22;272(3):220.

4. Mendell JR, Shieh PB, McDonald CM, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, et al. Expression of SRP-9001 dystrophin and stabilization of motor function up to 2 years post-treatment with delandistrogene moxeparvovec gene therapy in individuals with Duchenne muscular dystrophy. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Jul 11;11.
5. Zaidman CM, Proud CM, McDonald CM, Lehman KJ, Goedeker NL, Mason S, 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 ). *Ann Neurol.* 2023 Nov 7;94(5):955–68.
6. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman K, Nease C, Lowes LP, Miller NF, et al. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy. *JAMA Neurol.* 2020 Sep 1;77(9):1122.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. Relatório de recomendação nº 1028: Delandistrogene moxeparvovec para pacientes deambuladores de 4 a 7 anos de idade com diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2025. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-1028-delandistrogene-moxeparvovec>.
8. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Resolução-RE nº 2.813, de 24 de julho de 2025. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, n. 138, 24 jul. 2025. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-2.813-de-24-de-julho-de-2025-644079833>.

## **8. 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.

**A autoria do presente documento não é divulgada, nos termos do artigo 3º, §1º, da Resolução nº 479/2022, do Conselho Nacional de Justiça.**