

## **NOTA TÉCNICA Nº 649/2024 - NAT-JUS/SP**

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

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]  
1.2. Processo nº: 5002338-03.2024.4.03.6109  
1.3. Data da Solicitação e Resposta: 10/02/2025

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 11/05/2018 – 6 anos  
2.2 Sexo: Masculino  
2.3. Cidade/UF: Piracicaba /SP  
2.4. Histórico da doença: Distrofia muscular de Duchenne – CID10 G71.0

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

#### **Tema 6 do STF**

#### **1. Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa –**

R: Não é fornecido pelo SUS.

#### **2. Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas ( x ) SIM ( ) NÃO**

R: Não há no SUS medicamento com mecanismo de ação semelhante com proposta de modificar o curso da doença.

#### **3. Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise ( ) SIM ( x ) NÃO**

R: O medicamento demandado promete um benefício clínico de modificar o curso da doença, porém, tal benefício ainda não foi ratificado pelos estudos clínicos. Embora o ELEVIDYS® seja promissor na melhora de certos resultados funcionais em pacientes com DMD, principalmente em faixas etárias mais jovens, a eficácia e o perfil de segurança em longo prazo exigem mais investigação. As evidências atuais sugerem melhorias modestas nas medidas funcionais, com necessidade de monitoramento contínuo dos efeitos adversos.

#### **4. Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado**

R: Os resultados de longo prazo do uso de ELEVIDYS® (delandistrogene moxeparvovec) na prática clínica para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) ainda estão sendo esclarecidos, pois os dados disponíveis focam principalmente nos resultados de eficácia e segurança de curto a médio prazo, baseado nos três principais estudos. Tais estudos clínicos demonstraram que ELEVIDYS® pode levar a melhorias em certas

medidas funcionais, embora os resultados nem sempre tenham alcançado significância estatística. Apesar de os benefícios demonstrados superarem os riscos para pacientes elegíveis, ainda existem incertezas quanto à duração e à característica da resposta em longo prazo.

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO ELEVIDYS**

4.2. Princípio Ativo: delandistrogeno moxeparveque

4.3. Registro na ANVISA: sim - 1010006760018

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: corticoides e reabilitação não farmacológicos

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: delandistrogeno moxeparveque

4.7.2. Laboratório: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

4.7.3. Marca comercial: Elevidys®

4.7.4. Apresentação: Elevidys® é fornecido em forma de kit contendo 10 a 70 frascos (solução para infusão intravenosa); Cada frasco contém 10 mL de  $1,33 \times 10^{13}$  gv/mL de delandistrogeno moxeparveque.

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo (ICMS 0%): R\$ 11.873.321.20

4.7.6. Dose diária recomendada: Elevidys® é administrado uma única (uma vez) infusão intravenosa. A dose recomendada de Elevidys® é determinada pelo peso corporal\*:

Peso corporal	Dose
10 – 70 kg**	$1,33 \times 10^{14}$ genomas vetoriais (gv)/kg
70 kg ou mais	$9,31 \times 10^{15}$ genomas vetoriais

\* Para ver uma tabela detalhada de dose recomendada de Elevidys®, consulte o item 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento.

\*\* O peso corporal deve ser arredondado para o kg mais próximo. Para pacientes de 70 kg:  $1,33 \times 10^{14}$  genomas vetoriais (gv)/kg x 70 kg =  $9,31 \times 10^{15}$  genomas vetoriais.

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025.

Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.9. 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.

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.

### **Elevidys® (delandistrogene moxeparvovec)**

É um medicamento de terapia avançada, classificado como terapia gênica. Ele funciona utilizando um vetor viral para transportar um gene humano que codifica a microdistrofina, com o objetivo de substituir a proteína distrofina disfuncional ou ausente no organismo do paciente. Esse tratamento visa restaurar, ainda que de forma parcial, a função muscular em pacientes pediátricos. O medicamento é administrado em uma única dose intravenosa, com a quantidade ajustada de acordo com o peso da criança.

O desenvolvimento clínico do Elevidys® foi embasado em diversas pesquisas clínicas que avaliaram sua eficácia e segurança no tratamento da DMD. Os resultados demonstraram, por enquanto, que o Elevidys® estabiliza e apresenta tendência de melhorar a doença em desfechos funcionais importantes em crianças que ainda caminham, de 4 a 7 anos de idade, com mutações confirmadas no gene DMD.

O delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) é uma terapia de substituição genética baseada em um vetor de vírus adeno-associado (AAV).

O delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) é um produto de chance única; uma vez expostos, os pacientes serão incapazes de se beneficiar de doses adicionais ou de qualquer terapia genética subsequente baseada AAV (dos quais existem múltiplos em desenvolvimento clínico, alguns em fase avançada).

A segurança e a eficácia de Elevidys® foi avaliada em 4 estudos clínicos, dois estudos abertos e dois estudos duplos-cegos, controlados por placebo, de pacientes do sexo masculino com DMD (n=217) com idades entre 3 e 20 anos, com pesos variando de 12,5 a 80,1 quilogramas (kg) e com uma mutação confirmada do gene DMD.

O estudo de fase 2, duplo-cego, cruzado em duas partes (48 semanas por parte) avaliou delandistrogene moxeparvovec em pacientes com idade  $\geq 4$  a  $< 8$  anos com distrofia muscular de Duchenne. Os desfechos primários (parte 1) foram a mudança da linha de base (CFBL) na expressão de distrofina SRP-9001 (semana 12), por Western blot e na pontuação North Star Ambulatory Assessment (NSAA) (semana 48). As avaliações de segurança incluíram eventos adversos relacionados ao tratamento (TRAEs). Os pacientes foram randomizados e estratificados por idade para placebo (n = 21) ou delandistrogene moxeparvovec (n = 20) e cruzados para a parte 2.

No geral, o perfil de segurança do delandistrogene moxeparvovec neste estudo de Fase 2 foi consistente com o estudo de Fase 1 anterior, sugerindo que ele tem um perfil de risco-benefício favorável. A estabilização na função motora após uma única administração de delandistrogene moxeparvovec foi sustentada por mais de 2 anos nesta população de pacientes ambulatoriais com idade  $\geq 4$  a  $< 8$  anos. É importante ressaltar que esta estabilização funcional foi observada em um momento em que o declínio funcional é esperado, com base na história natural. A expressão robusta da proteína distrofina SRP-9001 foi observada até 60 semanas após o tratamento. Estudos adicionais estão em andamento para avaliar a segurança e eficácia do delandistrogene moxeparvovec em populações mais amplas de pacientes com DMD.

Duas mortes após a terapia genética para DMD com vetores AAV de alta dose foram atribuídas a respostas imunes mediadas por AAV. A doença preexistente subjacente à terapia provavelmente está envolvida na toxicidade fatal do AAV. Embora as aplicações de

terapia genética de vetores AAV sejam geralmente consideradas seguras, a administração sistêmica de altas doses de vetores pode levar a efeitos colaterais graves com um resultado potencialmente fatal em pacientes individuais, especialmente após a ativação do sistema imunológico.

Os resultados de longo prazo do uso de ELEVIDYS® (delandistrogene moxeparvovec) na prática clínica para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) ainda estão sendo esclarecidos, pois os dados disponíveis focam principalmente nos resultados de eficácia e segurança de curto a médio prazo, baseado nos três principais estudos. Tais estudos clínicos demonstraram que ELEVIDYS® pode levar a melhorias em certas medidas funcionais, embora os resultados nem sempre tenham alcançado significância estatística.

**A Anvisa concedeu o registro do Elevidys® (*delandistrogene moxeparvovec*) para a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A para tratar crianças que ainda conseguem caminhar de 4 a 7 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD). Ressalta-se que há contraindicações aos pacientes com deleções (perdas de parte de um cromossomo) nos éxons 8 e/ou 9 do gene DMD ou com títulos elevados de anticorpos contra o vetor viral. Os éxons são regiões específicas do DNA do paciente.**

O registro foi publicado no Diário Oficial da União em 2/12/2024.

O registro foi concedido em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, devido à gravidade da DMD, uma doença rara e debilitante, e à ausência de alternativas terapêuticas para os pacientes. Essa via proporciona aos pacientes a possibilidade de acesso a novos medicamentos promissores, com tecnologias inovadoras, e que demonstraram determinados benefícios nos grupos de pacientes submetidos às pesquisas clínicas. No entanto, é necessário que a empresa detentora do registro continue o monitoramento de dados dos pacientes para confirmar a eficácia e a segurança por um longo período.

Apesar de os benefícios demonstrados superarem os riscos para pacientes elegíveis, ainda existem incertezas quanto à duração e à característica da resposta em longo prazo, o que deverá ser monitorado pela empresa e avaliado anualmente pela Anvisa.

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

Modificar o curso da doença pela introdução de uma versão funcional (embora frequentemente mais curta) do gene da distrofina nas células musculares dos pacientes.

#### **5.3. Parecer**

- ( ) Favorável  
( x ) Desfavorável

#### **5.4. Conclusão Justificada:**

O ELEVIDYS® é um medicamento ainda em estudo, sem ensaios clínicos comparativos com as terapias disponíveis atualmente, como corticosteroides, só foi comparado com placebo. Há benefício aparente em desfechos laboratoriais, como

expressão proteica, e algum sinal de potencial benefício em funcionalidade, porém sem avaliação comparativa com outras terapias.

A terapia foi aprovada pela ANVISA em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 505/2021, mas ainda não há avaliação da mesma pela CONITEC.

Os resultados de longo prazo do uso de ELEVIDYS® (delandistrogene moxeparvovec) na prática clínica para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) ainda estão sendo esclarecidos, pois os dados disponíveis focam principalmente nos resultados de eficácia e segurança de curto a médio prazo, baseado nos três principais estudos. Tais estudos clínicos demonstraram que ELEVIDYS® pode levar a melhorias em certas medidas funcionais, embora os resultados nem sempre tenham alcançado significância estatística. Apesar de os benefícios demonstrados superarem os riscos para pacientes elegíveis, ainda existem incertezas quanto à duração e à característica da resposta em longo prazo.

Em resumo, embora o ELEVIDYS® seja promissor na melhora de certos resultados funcionais em pacientes com DMD, principalmente em faixas etárias mais jovens, a eficácia e o perfil de segurança em longo prazo exigem mais investigação.

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-gluccorticoid-and-disease-modifying-treatment>

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

<https://noticias-stf-wp-prd.s3.sa-east-1.amazonaws.com/wp-content/uploads/wpallimport/uploads/2024/08/28132337/suspensao-liminares-PET-12928.-2.pdf>

Mendell JR, Shieh PB, McDonald CM, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Sabo B, Woods JD, Skura CL, Mao HC, Staudt LA, Griffin DA, Lewis S, Wang S, Potter RA, Singh T, Rodino-Klapac LR. 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;11:1167762. doi: 10.3389/fcell.2023.1167762. PMID: 37497476; PMCID: PMC10366687.

McDonald CM, Elkins JS, Dharmarajan S, Gooch K, Ciobanu T, Lansdall CJ, Murphy AP, McDougall F, Mercuri EM, Audhya I; EMBARK Study Group. Caregiver Global Impression Observations from EMBARK: A Phase 3 Study Evaluating Delandistrogene Moxeparvovec in

Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. Neurol Ther. 2024 Nov 26. doi: 10.1007/s40120-024-00685-8. Epub ahead of print. PMID: 39589719

[https://www.gov.br/conitec/pt-](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf)

[br/midias/radar/2022/informemht\\_distrofiamuscularduchene.pdf](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf)

## **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 CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)** - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento 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**