

Nota Técnica 262010

Data de conclusão: 16/09/2024 11:03:58

Paciente

Idade: 12 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Camaquã/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 262010-A

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: Distrofia muscular.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: givinostat

Via de administração: VO

Posologia: givinostat suspensão oral 8,86 mg/mL - 5 mL a cada 12 horas, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: givinostat

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteróides, como a prednisona, e tratamento farmacológico sintomático e de manejo das complicações, destacando-se os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), a exemplo do captopril, betabloqueadores para cardiomiopatia, como o propranolol e metoprolol e diuréticos como a hidroclorotiazida; todos disponíveis a partir do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva é dos municípios. Também encontram-se disponíveis tratamentos não farmacológicos como oxigenoterapia domiciliar para insuficiência cardíaca congestiva, transplante cardíaco se cardiomiopatia dilatada grave, órteses e cirurgias para correção da escoliose, além de outras intervenções multidisciplinares como atendimento fonoaudiológico e fisioterapêutico que podem ser indicados conforme o quadro clínico do paciente.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: givinostat

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: givinostat

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: givinostat

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O givinostat é um inibidor da enzima histona desacetilase (HDACs). As HDACs são enzimas que regulam a expressão de proteínas. Sua expressão nos músculos esqueléticos sugerem atividade associada à proteína distrofina, motivo pelo qual o uso de inibidores desta enzima passou a ser estudado enquanto alternativa terapêutica para o tratamento das distrofinopatias, a exemplo da DMD (7). O mecanismo de ação do givinostat ainda não é completamente esclarecido. Seu uso em humanos vem sendo estudado depois que o mesmo demonstrou potencial de aumento na área de miofibras, redução da atividade anti-inflamatória e prevenção de cicatrizes fibróticas em estudos pré-clínicos, realizados em camundongos (8). Sendo assim, a premissa para o seu uso é de que este seja capaz de inibir a perda e estimular a regeneração muscular dos pacientes diagnosticados com DMD.

A eficácia e segurança do givinostat no tratamento de DMD foi avaliada em apenas um ensaio clínico, de fase 3, multicêntrico (realizado em 11 países) e controlado por placebo - denominado EPIDYS (9). Foram incluídos 179 pacientes com 6 anos de idade ou mais e confirmação de DMD por teste genético; ainda, para serem incluídos no estudo os indivíduos deveriam cumprir com os seguintes critérios: subir quatro degraus duas vezes em tempo médio de 8 segundos ou menos; levantar-se da posição deitado em tempo entre 3 e 10 segundos; estar em tratamento com corticosteróides sistêmicos em dose estável por pelo menos 6 meses. Os pacientes incluídos foram randomizados para receber givinostat (n = 118) ou placebo (n = 61). O tempo de seguimento foi de 72 semanas.

O desfecho primário foi a mudança no tempo para subir quatro degraus após 72 semanas, aferida pela média dos mínimos quadrados. Quando medida em segundos, a diferença alcançada pelo grupo que recebeu givinostat foi de 1,25 (variando entre 0,31 e 2,18 segundos), e de 3,03 (1,67 a 4,39) no grupo placebo. Quando comparados, observa-se que o grupo givinostat alcançou um declínio de 1,78 segundos em relação ao placebo; contudo, quando se observam os limites inferiores e superiores observa-se que aqueles do grupo placebo e grupo tratamento se sobrepõem, sugerindo não existir diferença entre os grupos. Quando os resultados foram transformados para a escala logarítmica e expressos pela sua razão tem-se que a diferença entre os grupos foi de 0,86 (intervalo de confiança de 95% 0,75 - 0,99). Embora os autores apontem para a significância estatística do achado ($p=0,03$), há de se considerar tratar-se de medida limítrofe, haja vista o limite superior do intervalo estar próximo ao valor 1, que representa nulidade, ou ausência de diferença. De fato, o desfecho tempo para subir pode ser entendido como um desfecho substituto (medição laboratorial, imagem radiográfica, sinal físico ou outra medida que se pensa prever o benefício clínico, mas que não é em si uma medida do benefício clínico), já que não mede, diretamente, a melhora da força ou resistência muscular dos pacientes. É reconhecido pela ciência que desfechos substitutos representam importante fragilidade nos estudos, uma vez que sugerem benefício, porém não demonstram, ou comprovam os mesmos. Desta forma, sendo este o único estudo que se dedicou a avaliar a

eficácia comparada do givinostat e o fato de que esta avaliação se pautou em desfecho substituto, e não de eficácia clínica, é possível afirmar que trata-se de tecnologia experimental, ou seja: cujo benefício clínico ainda não foi demonstrado.

Quanto à sua segurança, os resultados do EPIDYS mostram que os eventos adversos mais comuns com o uso do givinostat foram diarreia (36%) e vômitos (29%), cuja ocorrência foi cerca de duas vezes àquela apresentada pelo grupo que recebeu placebo (18 e 13%, respectivamente). Também chama a atenção a ocorrência de trombocitopenia (32%), que levou à necessidade de redução de dose e foi inexistente no grupo placebo, bem como a da hipertrigliceridemia (23%), presente em apenas 7% daqueles do grupo placebo, e que levou à descontinuação do tratamento. As duas últimas são destacadas tanto pelo FDA quanto pela fabricante do produto como eventos adversos graves e que requerem vigilância.

Por tratar-se de uma tecnologia não registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a vamorolona não pode ser comercializada no Brasil e tampouco está sujeita à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial em que seja possível estimar seu custo. Tampouco foram recuperadas compras governamentais para o item em busca realizada no Banco de Preços em Saúde.

Dada a inexistência de registro, a tecnologia pleiteada demandará importação de algum dos países onde a mesma detenha registro e, portanto, direito de comércio nacional. O givinostat encontra-se apenas registrado junto à agência sanitária americana - FDA (do inglês, Food and Drug Administration) para uso no tratamento da DMD a partir de 6 anos de idade. As agências britânica - MHRA (do inglês, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) - e europeia - EMA (do inglês, European Medicines Agency) encontram-se em processo de avaliação da tecnologia.

Conforme anúncio da ITF Therapeutics - escritório americano da italiana Italfarmaco® - farmacêutica fabricante do givinostat, a comercialização do referido produto nos Estados Unidos foi iniciada em 25 de julho. O acesso ao tratamento se dá unicamente a partir da PantheRx®, um serviço de farmácia especializado no cuidado de pessoas com doenças raras, que oferece junto ao produto um conjunto de serviços clínicos e apoio administrativo para a solicitação de reembolso junto às seguradoras de saúde americanas.

Em 14 de agosto de 2024 foi tentado contato com a ITF Therapeutics por meio do formulário eletrônico disponível no sítio <https://www.duvyzat.com/>, com o intuito de conhecer o preço pelo qual o givinostat é comercializado nos Estados Unidos. Até o dia de hoje, 22 de agosto, não recebemos resposta ao contato realizado. Sendo assim, e haja vista não ter sido anexado orçamento aos autos processuais, não foi possível estimar o custo do tratamento pleiteado.

O que se pode informar é que o givinostat é comercializado na forma farmacêutica de suspensão oral, em frascos de 140 mL na concentração de 8,86 mg/mL. Sendo assim, e considerando a posologia prescrita (10 mL ao dia), serão necessários 26 frascos do produto para satisfazer um ano de tratamento. Cabe destacar que este seria a quantidade mínima, já que considerou-se que a posologia manter-se-á mesma pelo período calculado, e é de conhecimento que a dose prescrita é calculada em relação ao peso do paciente.

Em busca realizada na ferramenta Google, no dia 22 de agosto de 2024, encontrou-se reportagem publicada pelo sítio americano formulary watch® em 25 de julho do mesmo ano, onde se lê que o custo médio anual do tratamento com givinostat é estimado em U\$ 700.000,00. Conforme descrito, o valor teria sido informado pela própria ITF Therapeutics.

Considerando o referido valor e taxa de câmbio de R\$ 5,59 divulgada pelo Banco Central no dia 22/08/2024, o custo anual do tratamento poderia ser estimado em R\$ 3.914.680,00. Cumpre informar que não foram consideradas as taxas alfandegárias e demais despesas de importação ao valor apresentado.

Até o momento, não foram encontradas avaliações econômicas que tenham considerado o

cenário brasileiro. Tampouco internacionais. A agência NICE (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence), do Reino Unido, está desenvolvendo a avaliação desta tecnologia, porém nenhuma versão preliminar foi publicada.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: trata-se de tecnologia experimental, cujo benefício clínico ainda não foi demonstrado e que apresenta eventos adversos graves que devem ser estritamente monitorados.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: givinostat

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A conclusão desfavorável ao pleito encontra respaldo nos seguintes argumentos:

- (i) trata-se de tecnologia não registrada junto à ANVISA,
- (ii) sem demonstração de benefício clínico até o momento,
- (iii) de alto custo - estimado em, aproximadamente, 4 milhões de reais,
- (iv) destinada ao tratamento de uma condição para a qual não há cura e
- (v) com demonstração de eventos adversos graves que devem ser estritamente monitorados.

Ademais, a tecnologia pleiteada não representa potencial de cura da doença. A DMD tem prognóstico reservado, o qual é determinado pelo seu curso natural. Até o momento, nenhuma tecnologia demonstrou potencial de mudança no curso da condição. Sendo assim, o não uso da tecnologia pleiteada não torna a doença fatal ou mais grave; o prognóstico tampouco será piorado pela não oferta do tratamento pleiteado. De fato, seu uso incorre em riscos, como trombocitopenia e hipertrigliceridemia, eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Por fim, e apesar da escassez de estudos de custo-efetividade, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: [1. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico - Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne \[Internet\]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf.](https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf)
[2. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® \[Internet\]. Seattle \(WA\): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/)
[3. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, van Ommen G-JB, Kunkel LM. The](#)

- [Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2015;16:281–308. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025003. Cited: in: : PMID: 26048046.](#)
4. [Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. Mol Basel Switz. 2015;20:18168–18184. doi: 10.3390/molecules201018168. Cited: in: : PMID: 26457695.](#)
5. [Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health. 2015;51:759–764. doi: 10.1111/jpc.12868. Cited: in: : PMID: 25752877.](#)
6. [Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC dos, Marques ER. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará / Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy in Ceará. Braz J Dev. 2020;6:69591–69603. doi: 10.34117/bjdv6n9-416.](#)
7. [Sandonà M, Cavioli G, Renzini A, Cedola A, Gigli G, Coletti D, McKinsey TA, Moresi V, Saccone V. Histone Deacetylases: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications for Muscular Dystrophies. Int J Mol Sci. 2023;24:4306. doi: 10.3390/ijms24054306. Cited: in: : PMID: 36901738.](#)
8. [Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, Germani M, Fiorentini F, Del Bene F, Rocchetti M, Leoni F, Monzani V, Mascagni P, et al. Preclinical Studies in the mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy with the Histone Deacetylase Inhibitor Givinostat. Mol Med. 2013;19:79–87. doi: 10.2119/molmed.2013.00011. Cited: in: : PMID: 23552722.](#)
9. [Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, Müller-Felber W, Niks EH, Schara-Schmidt U, Bertini E, et al. 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;23:393–403. doi: 10.1016/S1474-4422\(24\)00036-X. Cited: in: : PMID: 38508835.](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora, atualmente com 10 anos de idade, foi diagnosticada com Distrofia Muscular de Duchenne em 2022 (Evento 1, LAUDOPERIC9). O diagnóstico foi confirmado por investigação genética (Evento 1, EXMMED8). É descrito, pela médica assistente, que a parte encontra-se bem e que, a despeito da perda de força, mantém deambulação e funções cardíaca e respiratória normais. Não é informado se a parte faz uso de algum medicamento ou está em vigência de outros tratamentos, incluindo alternativas não farmacológicas. Frente ao exposto, foi prescrito uso de vamorolona e givinostat, tecnologias pleiteadas em processo. A presente nota técnica versa sobre o pleito de givinostat.

As distrofias musculares são um grupo de desordens caracterizadas por fraqueza e atrofia muscular de origem genética que ocorre pela ausência, ou formação inadequada, de proteínas essenciais para o funcionamento da célula muscular; em termos clínicos, tal situação representa o enfraquecimento progressivo da musculatura esquelética, prejudicando os movimentos (1).

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), em específico, caracteriza-se pela mutação do gene DMD, responsável pela codificação da proteína distrofina. Este gene, uma vez mutado, produz maior quantidade de distrofina não funcional, e menor quantidade de distrofina funcional. Desta forma, a integridade muscular é comprometida e o tecido passa a ser danificado mesmo quando executadas atividades cotidianas de baixo esforço. Trata-se de uma forma grave de distrofia que apresenta, além do comprometimento motor, complicações cardíacas e

respiratórias (2). Acredita-se que a progressão da doença esteja também relacionada à causas inflamatórias, já que foi observada ativação da via do fator nuclear pró-inflamatório-κB (NF-κB) nos músculos de pacientes com DMD desde o seu nascimento (3).

O quadro clínico da doença é caracterizado por atraso no desempenho motor grosso, anormalidades na marcha, hipertrofia da panturrilha, dificuldade de se levantar da posição deitada ou sentada e quedas frequentes (2). Os sinais da doença não estão presentes no nascimento, no entanto, ainda na primeira infância (por volta dos 4 anos), os pacientes começam a apresentar perda motora, comumente levando à necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção, o que ocorre por volta dos 13 anos de idade. Além disso, costumam surgir complicações respiratórias e cardíacas, que incluem cardiomiopatia dilatada, arritmias, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória. A expectativa de vida é de, aproximadamente, três décadas (4,5). O quadro é mais prevalente em homens. No Brasil, estimativas mostram uma prevalência de 0,9:100.000 homens na cidade de Fortaleza e 0,44:100.000 homens no estado do Ceará, por exemplo (6).

Não há cura para a DMD, e as intervenções são baseadas na prevenção e tratamento das complicações decorrentes da condição. O tratamento requer acompanhamento por equipe multiprofissional, com foco em terapia de reabilitação e manejo dos sinais e sintomas clínicos. Enquanto terapias farmacológicas é recomendado o uso de corticosteróides, como a prednisona - disponível no sistema público de saúde - haja vista a presença de vias de inflamação muscular ativadas nos pacientes com DMD (4).

Tecnologia 262010-B

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: Distrofia muscular.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Não

Nome comercial: -

Princípio Ativo: vamorolona

Via de administração: VO

Posologia: vamorolona suspensão oral 40 mg/mL - 5,5 mL uma vez ao dia, uso contínuo.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não sabe

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: vamorolona

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteróides, como a prednisona, e tratamento farmacológico sintomático e de manejo das complicações, destacando-se os inibidores da enzima conversora da angiotensina (iECA), a exemplo do captopril, betabloqueadores para cardiomiopatia, como o propranolol e metoprolol e diuréticos como a hidroclorotiazida; todos disponíveis a partir do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), cuja responsabilidade executiva é dos municípios. Também encontram-se disponíveis tratamentos não farmacológicos como oxigenoterapia domiciliar para insuficiência cardíaca congestiva, transplante cardíaco se cardiomiopatia dilatada grave, órteses e cirurgias para correção da escoliose, além de outras intervenções multidisciplinares como atendimento fonoaudiológico e fisioterapêutico que podem ser indicados conforme o quadro clínico do paciente.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: vamorolona

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: vamorolona

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: vamorolona

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: De particular interesse em pacientes com doenças musculoesqueléticas (como a DMD), o tratamento com corticosteróides cursa com a diminuição da densidade mineral óssea, o que aumenta a taxa de osteoporose e o risco de fraturas vertebrais e de ossos longos (7). Ademais, o aumento do catabolismo protéico através de vias androgênicas causado por esta classe farmacológica provoca fraqueza muscular, podendo levar à atrofia em situações de uso crônico em doses elevadas (8). Enquanto estratégia para lidar com estes efeitos potenciais, destaca-se o uso de diferentes regimes posológicos, alternância entre os regimes e até o rodízio de diferentes fármacos pertencentes à mesma classe farmacológica (8,9).

A vamorolona é um antiinflamatório esteroide (corticosteróide) que se difere dos demais antiinflamatórios esteroidais pela sua característica dissociativa. Explica-se: trata-se de um corticosteróide que, diferente dos seus precursores cujo mecanismo de ação para o efeito antiinflamatório é o mesmo que leva à exacerbação de efeitos secundários - tem efeito associativo, consegue dissociar o efeito antiinflamatório dos demais efeitos produzidos, de modo a evitá-los. Isso se dá devido a uma diferença na sua estrutura química, que faz com que sua interação com o receptor de glicocorticóides (GR) seja ligeiramente diferente daquela apresentada pelos demais corticosteróides (10). Desta forma a vamorolona é um fármaco corticosteróide que pretende uma menor expressão de efeitos secundários típicos, em especial daqueles relacionados ao enfraquecimento ósseo e muscular.

A eficácia da vamorolona no tratamento de pacientes com DMD foi avaliada em dois ensaios clínicos não randomizados que compararam o uso da vamorolona com o uso de outros glicocorticóides (11,12).

O primeiro, publicado em 2019 (11), avaliou a relação dose-resposta da vamorolona (0,25; 0,75; 2,0 e 6,0 mg/Kg/dia) no desfecho velocidade para levantar (TTSTAND velocity) após 24 semanas de uso da tecnologia. Os participantes eram meninos com DMD e idade entre 4 e 7 anos que não haviam sido previamente tratados com glicocorticóides (n=48; n=12 por grupo de dose). Os resultados alcançados foram comparados com aqueles de indivíduos de 4 a 8 anos participantes de uma coorte histórica (estudos que acompanharam os indivíduos ao longo do tempo) e que não fizeram uso de corticosteróides - grupo controle. A mediana da velocidade para levantar foi aferida em 0,19 e 0,20 eventos/segundo naqueles que receberam 2 e 6 mg/Kg de vamorolona, e em 0,21 naqueles do grupo controle. Após 24 semanas de tratamento, as medianas foram aferidas em 0,23, 0,24 e 0,21, representando um aumento médio de 0,05 (DP 0,06), 0,04 (DP 0,05) e 0,01 (DP 0,07) eventos/segundo, respectivamente. É digno de nota que, para ser considerada uma diferença clinicamente significativa, ou seja, que repercuta em benefício percebido pelo paciente, aquela de pelo menos 0,05 eventos/segundo (13). Desta forma, por mais que tenha sido evidenciado pelos pesquisadores que existe diferença estatisticamente significativa entre a velocidade para levantar daqueles que receberam a vamorolona em relação à coorte controle após 24 semanas de acompanhamento, deve-se atentar ao fato de que esta diferença não representa uma melhora clínica. De fato, o desfecho velocidade para levantar pode ser entendido como um desfecho substituto (medição laboratorial, imagem radiográfica, sinal físico ou outra medida que se pensa prever o benefício clínico, mas que não é em si uma medida do benefício clínico), já que não mede, diretamente, a melhora da força ou resistência muscular dos pacientes. É reconhecido pela ciência que desfechos substitutos representam importante fragilidade nos estudos, uma vez que sugerem benefício, porém não demonstram, ou comprovam os mesmos.

O referido estudo também executou análise de segurança com o uso da vamorolona, comparando a incidência de eventos adversos (EA) daqueles que receberam vamorolona com uma outra coorte histórica (grupo controle), desta vez, de meninos com DMD e idade entre 4 e 8 anos que faziam uso de prednisona - um corticosteróide sistêmico disponível no sistema único de saúde. A incidência de eventos adversos foi similar nos 4 grupos de diferentes dosagens de vamorolona e grupo controle. Contudo, pacientes submetidos ao uso de 2 e 6 mg/kg apresentaram eventos adversos comumente observados com terapia glicocorticóide de longo prazo: comportamento anormal (1 paciente), hipertricose (2 pacientes), ansiedade, nível aumentado de cortisol no sangue, hábito cushingóide e mudança de personalidade (1 paciente cada). Quando considerados os eventos de incidência maior ou igual a 5% observou-se incidência de EA em aproximadamente 80% daqueles que receberam 0,25 e 0,75 mg/Kg, e 90% daqueles que receberam as doses de 2 e 6 mg/Kg, bem como aqueles incluídos no grupo controle. Também foram avaliadas as dosagens séricas de osteocalcina e pró-colágeno tipo I - marcadores de formação óssea que costumam diminuir com o uso dos corticosteróides, levando ao enfraquecimento ósseo. Quando comparadas as dosagens séricas destes marcadores antes do início do tratamento e após 24 semanas de tratamento, não foi observada diferença estatisticamente significativa para o pró-colágeno tipo I entre aqueles que receberam vamorolona e prednisona; já quando avaliada a osteocalcina observou-se maior redução estatisticamente significativa no grupo controle. Frente a este resultado os autores do estudo sugerem que a vamorolona seria uma opção mais segura do que a prednisona. Contudo, mais uma vez, é importante atentar-se ao fato de que tais desfechos laboratoriais são substitutos, e não necessariamente refletem uma diferença de relevância clínica. Além disso, o tempo de estudo foi pequeno, o número de indivíduos é diminuto e as comparações foram indiretas - ou seja - o grupo de pesquisadores que acompanhou os pacientes em uso de vamorolona não acompanhou os indivíduos do grupo controle. Sendo assim, não há informações suficientes para afirmar que aqueles do grupo controle mantinham as mesmas características ou circunstâncias daqueles que receberam vamorolona, tornando frágil qualquer assunção de que as diferenças encontradas façam referência ao uso da vamorolona, e não à exposição a outros fatores desconhecidos.

O segundo ensaio, publicado em 2022 [\(12\)](#), trata-se da extensão do estudo anteriormente descrito, que avaliou os 46 indivíduos incluídos no estudo por até 30 meses. Quando considerados aqueles que receberam doses de 2 ou mais mg/Kg/dia de vamorolona (n=21) versus aqueles da coorte histórica que recebeu prednisona ou outros corticoesteróides, não foi observada diferença nas velocidades para levantar apresentadas antes do início do estudo e 30 meses depois. Quanto à segurança, todos os 46 participantes apresentaram pelo menos 1 evento adverso, sendo que um quarto dos pacientes em uso de vamorolona 6 mg/Kg teve sua dose reduzida para 2 mg/Kg devido ao evento adverso de ganho de peso, que diminuiu em 60% pacientes após redução de dose. Ademais, foram contabilizados 7 eventos de fratura clínica em 6 participantes em uso de vamorolona, além de casos de pneumonia moderada (n = 1) e mioglobínúria grave (duas vezes em 1 participante); 1 participante deixou o estudo devido à fraqueza muscular moderada. Tais achados colocam em cheque a assunção de que a vamorolona seria uma alternativa mais segura do que os demais corticoesteróides disponíveis no mercado.

Considerando que estes são os únicos estudos que se dedicaram a avaliar a eficácia da vamorolona, que os mesmos são ensaios abertos, de comparação indireta, e o fato de que esta avaliação se pautou em desfecho substituto, e não de eficácia clínica, é possível afirmar que trata-se de tecnologia experimental, ou seja: cujo benefício clínico ainda não foi demonstrado.

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
------	-----------	------------	----------------	-------------

Vamarolona	Solução oral na20	€ 8.083,15*	€ 161.663,00*
	concentração de	ou	ou
	40 mg/mL em	R\$ 50.067,431	R\$ 1.001.348,631
	frasco de 100mL		

*Conforme orçamento juntado pela parte aos autos processuais (Evento1, ORÇAM13).

1Considerando taxa de câmbio de R\$ 6,19 divulgada pelo Banco Central no dia 22/08/2024.

Por tratar-se de uma tecnologia não registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), a vamorolona não pode ser comercializada no Brasil e tampouco está sujeita à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Não existe, portanto, base oficial em que seja possível estimar seu custo. Tampouco foram recuperadas compras governamentais para o item em busca realizada no Banco de Preços em Saúde.

Dada a inexistência de registro, a tecnologia pleiteada demandará importação de algum dos países onde a mesma detenha registro e, portanto, direito de comércio nacional. A vamorolona encontra-se registrada junto à agência sanitária americana - FDA (do inglês, Food and Drug Administration) - para uso no tratamento da DMD a partir dos 2 anos de idade; e também nas agências britânica - MHRA (do inglês, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) - e europeia - EMA (do inglês, European Medicines Agency) - para o tratamento da DMD a partir dos 4 anos.

Sendo assim, a tabela acima considera o orçamento juntado pela parte autora aos autos processuais, bem como a posologia prescrita (5,5 mL ao dia). Conforme demonstrado, o custo do medicamento necessário para um ano de tratamento foi estimado em aproximadamente 1 milhão de reais. Cabe destacar que este seria o custo mínimo, já que considerou-se que a posologia manter-se-á mesma pelo período calculado e que não foram adicionadas as taxas alfandegárias e demais despesas de importação ao valor apresentado.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência do Reino Unido, está desenvolvendo a avaliação da tecnologia em tela para DMD (14). Em um documento publicado como versão preliminar, o NICE não recomenda o reembolso da vamorolona para o tratamento de DMD em pessoas com 4 anos ou mais devido às incertezas nas evidências clínicas e no modelo econômico.

Até o momento, não foram encontradas avaliações econômicas que tenham considerado o cenário brasileiro.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: trata-se de tecnologia experimental, cujos estudos preliminares sugerem eficácia e segurança equivalentes aos corticosteróides sistêmicos disponíveis no sistema público de saúde.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: vamorolona

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A conclusão desfavorável ao pleito encontra respaldo nos seguintes argumentos:

- (i) trata-se de tecnologia não registrada junto à ANVISA,
- (ii) sem demonstração de benefício clínico ou segurança superiores às aquelas apresentadas pelas alternativas disponíveis na rede pública,

- (iii) de alto custo - estimado em, no mínimo, 1 milhão de reais,
- (iv) destinada ao tratamento de uma condição para a qual não há cura e
- (v) cujos tratamentos considerados como equivalentes terapêuticos - corticosteróides sistêmicos - estão disponíveis na rede pública de saúde.

Ademais, a tecnologia pleiteada não representa potencial de cura da doença. A DMD tem prognóstico reservado, o qual é determinado pelo seu curso natural. Até o momento, nenhuma tecnologia demonstrou potencial de mudança no curso da condição. Sendo assim, o não uso da tecnologia pleiteada não torna a doença fatal ou mais grave; o prognóstico tampouco será piorado pela não oferta do tratamento pleiteado.

Por fim, e apesar da escassez de estudos de custo-efetividade, é razoável estimar que a tecnologia pleiteada apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1. CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Monitoramento do Horizonte Tecnológico - Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne [Internet]. 2022. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf.
2. Darras BT, Urion DK, Ghosh PS. Dystrophinopathies. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cited 2024 Feb 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/>.
3. Guiraud S, Aartsma-Rus A, Vieira NM, Davies KE, van Ommen G-JB, Kunkel LM. The Pathogenesis and Therapy of Muscular Dystrophies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015;16:281–308. doi: 10.1146/annurev-genom-090314-025003. Cited: in: : PMID: 26048046.
4. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Mol Basel Switz*. 2015;20:18168–18184. doi: 10.3390/molecules201018168. Cited: in: : PMID: 26457695.
5. Yiu EM, Kornberg AJ. Duchenne muscular dystrophy. *J Paediatr Child Health*. 2015;51:759–764. doi: 10.1111/jpc.12868. Cited: in: : PMID: 25752877.
6. Teixeira M de SR, Martins GMA, Rodrigues JMM, Pessoa ALS, Santos ACC dos, Marques ER. Epidemiologia da Distrofia Muscular de Duchenne no Ceará / Epidemiology of Duchenne Muscular Dystrophy in Ceará. *Braz J Dev*. 2020;6:69591–69603. doi: 10.34117/bjdv6n9-416.
7. Liu X, Wang Y, Gutierrez JS, Damsker JM, Nagaraju K, Hoffman EP, Ortlund EA. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:24285–24293. doi: 10.1073/pnas.2006890117. Cited: in: : PMID: 32917814.
8. Singh A, Schaeffer EK, Reilly CW. Vertebral Fractures in Duchenne Muscular Dystrophy Patients Managed With Deflazacort. *J Pediatr Orthop*. 2018;38:320–324. doi: 10.1097/BPO.0000000000000817. Cited: in: : PMID: 27328118.
9. Hoffman EP, Reeves E, Damsker J, Nagaraju K, McCall JM, Connor EM, Bushby K. Novel approaches to corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Phys Med Rehabil*

Clin N Am. 2012;23:821–828. doi: 10.1016/j.pmr.2012.08.003. Cited: in: : PMID: 23137739.

10. Liu X, Wang Y, Gutierrez JS, Damsker JM, Nagaraju K, Hoffman EP, Ortlund EA. Disruption of a key ligand-H-bond network drives dissociative properties in vamorolone for Duchenne muscular dystrophy treatment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117:24285–24293. doi: 10.1073/pnas.2006890117. Cited: in: : PMID: 32917814.

11. Hoffman EP, Schwartz BD, Mengle-Gaw LJ, Smith EC, Castro D, Mah JK, McDonald CM, Kuntz NL, Finkel RS, Guglieri M, et al. Vamorolone trial in Duchenne muscular dystrophy shows dose-related improvement of muscle function. Neurology. 2019;93:e1312–e1323. doi: 10.1212/WNL.00000000000008168. Cited: in: : PMID: 31451516.

12. Mah JK, Clemens PR, Guglieri M, Smith EC, Finkel RS, Tulinius M, Nevo Y, Ryan MM, Webster R, Castro D, et al. Efficacy and Safety of Vamorolone in Duchenne Muscular Dystrophy: A 30-Month Nonrandomized Controlled Open-Label Extension Trial. JAMA Netw Open. 2022;5:e2144178. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.44178. Cited: in: : PMID: 35076703.

13. McDonald CM, Riebling P, Souza M, Elfring GL, McIntosh J, Ong T, Spiegel R, Peltz SW, Mercuri E. Use of a ≥ 5 -second threshold in baseline time to stand from supine to predict disease progression in Duchenne muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2017;21:e237. doi: 10.1016/j.ejpn.2017.04.1267.

14. Project information | Vamorolone for treating Duchenne muscular dystrophy [ID4024] | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cited 2024 Aug 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11135>.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Conforme laudo médico, a parte autora, atualmente com 10 anos de idade, foi diagnosticada com Distrofia Muscular de Duchenne em 2022 (Evento 1, LAUDOPERIC9). O diagnóstico foi confirmado por investigação genética (Evento 1, EXMMED8). É descrito, pela médica assistente, que a parte encontra-se bem e que, a despeito da perda de força, mantém deambulação e funções cardíaca e respiratória normais. Não é informado se a parte faz uso de algum medicamento ou está em vigência de outros tratamentos, incluindo alternativas não farmacológicas. Frente ao exposto, foi prescrito uso de vamorolona e givinostate, tecnologias pleiteadas em processo. A presente nota técnica versa sobre o pleito de vamorolona.

As distrofias musculares são um grupo de desordens caracterizadas por fraqueza e atrofia muscular de origem genética que ocorre pela ausência, ou formação inadequada, de proteínas essenciais para o funcionamento da célula muscular; em termos clínicos, tal situação representa o enfraquecimento progressivo da musculatura esquelética, prejudicando os movimentos (1).

A Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), em específico, caracteriza-se pela mutação do gene DMD, responsável pela codificação da proteína distrofina. Este gene, uma vez mutado, produz maior quantidade de distrofina não funcional, e menor quantidade de distrofina funcional. Desta forma, a integridade muscular é comprometida e o tecido passa a ser danificado mesmo quando executadas atividades cotidianas de baixo esforço. Trata-se de uma forma grave de distrofia que apresenta, além do comprometimento motor, complicações cardíacas e respiratórias (2). Acredita-se que a progressão da doença esteja também relacionada à causas inflamatórias, já que foi observada ativação da via do fator nuclear pró-inflamatório- κ B (NF- κ B)

nos músculos de pacientes com DMD desde o seu nascimento [\(3\)](#).

O quadro clínico da doença é caracterizado por atraso no desempenho motor grosso, anormalidades na marcha, hipertrofia da panturrilha, dificuldade de se levantar da posição deitada ou sentada e quedas frequentes [\(2\)](#). Os sinais da doença não estão presentes no nascimento, no entanto, ainda na primeira infância (por volta dos 4 anos), os pacientes começam a apresentar perda motora, comumente levando à necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção, o que ocorre por volta dos 13 anos de idade. Além disso, costumam surgir complicações respiratórias e cardíacas, que incluem cardiomiopatia dilatada, arritmias, insuficiência cardíaca e insuficiência respiratória. A expectativa de vida é de, aproximadamente, três décadas [\(4,5\)](#). O quadro é mais prevalente em homens. No Brasil, estimativas mostram uma prevalência de 0,9:100.000 homens na cidade de Fortaleza e 0,44:100.000 homens no estado do Ceará, por exemplo [\(6\)](#).

Não há cura para a DMD, e as intervenções são baseadas na prevenção e tratamento das complicações decorrentes da condição. O tratamento requer acompanhamento por equipe multiprofissional, com foco em terapia de reabilitação e manejo dos sinais e sintomas clínicos. Enquanto terapias farmacológicas é recomendado o uso de corticosteróides, como a prednisona - disponível no sistema público de saúde - haja vista a presença de vias de inflamação muscular ativadas nos pacientes com DMD [\(4\)](#).