Nota Técnica 351868

Data de conclusão: 22/05/2025 13:42:04

Paciente

Idade: 17 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Picada Café/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo D do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 351868

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 8,86mg/ml - Uso oral e contínuo. Dar 5ml, via oral, de 12h/12h.

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 sobrepõe, 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.
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), o givinostat não pode ser comercializada no Brasil e tampouco está sujeita à regulação de preços, conforme Lei nº 10.742/2003. Na?o existe, portanto, base oficial em que seja possi?vel 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 européia - 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 de 2024. 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.
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, sendo 5ml a cada 12 horas), 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 a mesma pelo período calculado, e é de conhecimento que a dose prescrita é calculada em relação ao peso do paciente. Na parte inicial do processo, o tratamento é estimado em R$ 5.765.295,77 (Evento 1, INIC1, Página 30).
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: benefício clínico limítrofe, avaliado por tempo para subir quatro degraus, e possivelmente inexistente, considerando diferença entre os grupos no limiar da significância estatística. Evidência frágil.

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) demonstração de benefício clínico de pequena magnitude e significância estatística limítrofe;

(iii) de alto custo - estimado em, aproximadamente, 5,7 milhões de reais;
(iv) destinada ao tratamento de uma condição para a qual não há cura
(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_distrofiamusculardduchene.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/.
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. 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: Trata-se de paciente de 16 anos de idade diagnosticado com distrofia muscular de Duchenne (CID 10 G71.0). Conforme Laudo Médico, o paciente apresenta fraqueza muscular, quedas frequentes, dificuldade de correr, pular, subir e descer escadas e se levantar do chão (Evento 1, INIC1, Página 6). Não foram fornecidas mais informações sobre o quadro clínico do paciente. Conforme exame genético anexado em processo (Evento 1, INIC1, Página 5), foi detectada variante patogênica do no início do intron 26 (logo após o final do exon 26) do gene DMD, compatível com o diagnóstico. Neste contexto, é pleiteado 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-?B (NF-?B) nos músculos de pacientes com DMD desde o seu nascimento (3).
O quadro clínico da doença é caracterizado por atraso no desempenho motor, 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).