Nota Técnica 352613

Data de conclusão: 23/05/2025 14:49:34

Paciente

Idade: 13 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Porto Vera Cruz/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 C do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352613

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: G71.0 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: Givinostat 8.86mg/mL - 280ml por mês. Dar 5ml (31mg), via oral, de 12/12h

Posologia: Givinostat 8.86mg/mL - 280ml por mês. Dar 5ml (31mg), via oral, de 12/12h

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: Efetividade, eficácia e segurança:
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.
Custo:
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. 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 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/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 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.
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. 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: Trata-se de paciente de 11 anos de idade diagnosticado com distrofia muscular de Duchenne. O paciente apresenta fraqueza muscular e dificuldades de locomoção, além de quedas frequentes. Não foram fornecidas mais informações sobre o quadro clínico do paciente. Conforme exame genético anexado em processo (Evento 1, OUT7, Página 1), foi detectada deleção em hemizigose dos exons 48 a 54 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).