Nota Técnica 384350

Data de conclusão: 01/08/2025 17:01:37

Paciente

Idade: 16 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Arvorezinha/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

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

Tecnologia 384350

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: Produto

Registro na ANVISA? Não

Descrição: Givinostat

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Givinostat

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: corticosteroides, 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.

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Givinostat

Custo da tecnologia: -

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 histona desacetilase, que, de acordo com estudos pré-clinicos e de fase 2, poderia contrapor os efeitos da deficiência de distrofina. A deficiência dessa proteína leva à substituição da fibra muscular por tecido adiposo e fibrose, provocando atrofia muscular, com consequente perda da capacidade de deambulação e morte. A neutralização desses efeitos poderia promover a formação muscular e redução de fibrose, gordura e inflamação. Aprovado pelo FDA (Food and Drugs Administration) dos EUA para o tratamento de DMD em pacientes com seis anos de idade ou mais, representa um tratamento não esteroidal independente da variante genética patogênica. (3,4).
Em pesquisa ao ClinicalTrials.gov, serviço de registro e acompanhamento de estudos clínicos do governo americano, foram identificados 4 ensaios clínicos concluídos de fases 2 e 3 que tiveram o uso do givinostat em pacientes com DMD como objeto de análise. Desses, destacamos um estudo de fase 3 (4), uma vez que este apresenta resultados que pautaram a aprovação sanitária do givinostat nos EUA.
Este ensaio clínico de fase 3 (4) tratou-se de um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou eficácia e segurança do givinostat em 179 pacientes do sexo masculino, com idade ? 6 anos no início do estudo, portadores de DMD confirmada por investigação genética, que concluíram duas avaliações de subida de quatro degraus com uma média de 8 segundos ou menos, e que receberam corticoides sistêmicos por pelo memos 6 meses. Os pacientes foram randomizados na proporção 2:1, (givinostat: placebo), 118 para receber givinostat e 61 para receber placebo, estratificados pelo uso concomitante de esteróides. Os participantes foram estratificados em dois grupos: A e B. No grupo A, estavam os participantes com fração de gordura do vasto lateral basal >5% e ?30%, enquanto no grupo

B era composto por participantes com ?5% e > 30%.
O desfecho primário avaliou a função muscular por meio da avaliação da subida de quatro degraus, observando a variação entre o início do estudo e a 72ª semana. Embora os resultados tenham piorado em ambos os grupos, no grupo A o declínio foi menor no grupo givinostat do que no placebo; a razão média dos mínimos quadrados geométricos foi de 1,27 (IC 95% 1,17–1,37) para meninos que receberam givinostat e 1,48 (1,32–1,66) para aqueles que receberam placebo (razão 0,86, IC 95% 0,745–0,989; p=0,035). Utilizando dados não transformados em logaritmo, as alterações médias foram de 1,25s (0,31 a 2,18) no grupo givinostat e 3,03 s (1,67 a 4,39) no grupo placebo, com diferença média dos mínimos quadrados –1,78 s [IC 95% –3,46 a –0,11]; p = 0,037 (4)
Com relação aos desfechos secundários, os pacientes também foram avaliados quanto suas habilidades motoras e funcionais, a partir da aplicação da escala NSAA (do inglês North Star Ambulatory Assessment), perda cumulativa de função da NSAA, tempo de repouso, teste de caminhada de 6 minutos, extensão do joelho, flexão do cotovelo e fração de gordura do vasto lateral. Dentre os principais desfechos secundários, não foram observadas diferenças estatística ou clinicamente significantes (4).
Quanto à segurança, os eventos adversos mais comumente observados incluíram vômito (29%) e diarréia (36%). Outros eventos adversos foram destacados, levando a redução de dose devido a diminuição da contagem de plaquetas e descontinuação do tratamento devido a hipertrigliceridemia. A ocorrência de trombocitopenia ocorreu apenas no grupo givinostat, enquanto a hipertrigliceridemia foi de 23% no grupo givinostat e 7% no grupo placebo (4). O uso de givinostat também foi associado a prolongamento do intervalo QTc, o que pode aumentar o risco de arritmias cardíacas (5).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Givinostat	8,86mg/ml ORAL 140ML	SUS12	R$ 424.011,00	R$ 5.088.132,00

* Conforme orçamento anexado ao processo

O givinostat é registrado pelo laboratório farmacêutico Italfarmaco SpA, sob nome comercial de DuvyzatTM. Trata-se de uma tecnologia nova no mercado, com aprovação na agência sanitária americana (FDA, do inglês Food and Drug Administration) e na agência reguladora do Reino Unido (MHRA, do inglês Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) em março 2024 e dezembro de 2024, respectivamente, conquistando autorização para comercialização dentro desses países, com indicação restrita aos pacientes com seis anos ou mais, que apresentem distrofia muscular de Duchenne.
Considerando o orçamento juntado aos autos, estima-se que o custo para um ano de tratamento seja de R$5.088.132,00. No entanto, o custo pode elevar-se se houver a necessidade de aumentar a quantidade de uso diário.
Até a presente data não foram encontrados avaliações econômicas para givinostat publicados pela CONITEC ou agências internacionais.
Em avaliação de monitoramento do horizonte tecnológico publicada pela CONITEC em março de 2022, acerca dos potenciais medicamentos para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne, uma vasta gama de tratamentos emergentes foram identificados, incluindo terapias com estudos avançados, de fase III e IV, sugerindo importante investimento e interesse da indústria farmacêutica na pesquisa e desenvolvimento de tratamentos para a DMD (6).

Contudo, cabe destacar que algumas tecnologias que previamente se mostraram promissoras para tratamento de DMD, a exemplo dos inibidores de miostatina (7) e dos inibidores de NF-?B (8), tiveram seus estudos interrompidos em fase III, haja vista seus resultados não terem demonstrado o benefício clínico que se esperava. Outro caso emblemático é o do atalureno, um oligonucleotídeo antisense destinados ao tratamento da DMD que teve registro sanitário aprovado em regime acelerado por ter demonstrado aumento na expressão de distrofina após seu uso, porém não renovado por falta de benefício clínico aferida nos estudos complementares realizados pela fabricante, sugerindo serem precipitadas as assunções de que o restabelecimento dos níveis desta proteína seriam suficientes para oportunizar melhora funcional ou desacelerar a progressão da doença (9) .

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: quando comparado ao placebo, menor declínio no tempo de subida de quatro degraus, com uma diferença de –1,78 s

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

Conclusão

Tecnologia: Givinostat

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: No Brasil, o tratamento pleiteado pode ser considerado experimental, pois não foi aprovado pela ANVISA, responsável por avaliar eficácia e segurança de intervenções terapêuticas no Brasil. Ainda, não está claro para a comunidade científica qual a eficácia clínica conferida pelo uso da tecnologia, ou seja, se a contraposição da deficiência de distrofina produzida a partir do uso da tecnologia é realmente estável e funcional, sendo capaz de provocar melhora substancial nos sintomas motores dos pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne. Na verdade, à luz das evidências disponíveis, a tecnologia foi equivalente ao placebo na maioria dos testes motores, sem demonstração de benefício clinicamente relevante até o momento. Ainda que houvesse benefício clínico, é preciso também ponderar sobre a sua segurança, dado seu perfil de efeitos adversos.
Outrossim, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com givinostat está estimado em mais de 5 milhões de reais. Se identificado que, para obter o benefício clínico, será necessário uso contínuo do produto e, considerando que a sobrevida destes pacientes é de, aproximadamente, 30 anos, o preço do tratamento calculado para um paciente como o do caso em tela, com início de tratamento aos quinze anos, supera 75 milhões de reais. Ou seja, seu preço é uma cifra alta que torna imperativa a correspondência robusta entre a magnitude do preço do tratamento e da relevância dos desfechos clínicos - e estes, infelizmente, ainda não estão comprovados. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões de custo e custo-efetividade, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.
Em suma, trata-se de uma tecnologia não aprovada pela ANVISA, que carece de benefício clinicamente relevante, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, compelindo à conclusão desfavorável ao provimento jurisdicional da tecnologia pleiteada no caso em tela.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Distrofia muscular. 8 Jan 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/dicas-em-saude/2194-distrofia-muscular

2. Darras BT, Patterson MC, Firth H, Dashe JF. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis [Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 24 Jul 2020. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy-clinical-features-and-diagnosis?search=distrofia%20muscular&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

3. Basil T Darras, MD. Duchenne and Becker muscular dystrophy: Glucocorticoid and disease-modifying treatment. UpToDate Jeremy M Shefner, MD, PhD: UpToDate. 2025

4. Mercuri E, et al; EPIDYS Study Group. 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 Apr;23(4):393-403. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00036-X. Erratum in: Lancet Neurol. 2024 Jun;23(6):e10. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00172-8. Erratum in: Lancet Neurol. 2024 Aug;23(8):e12. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00257-6. PMID: 38508835.

5. U.S. Food and Drug Administration. (2024, March 21). FDA Approves Nonsteroidal Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy [Press release]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-nonsteroidal-treatment-duchenne-muscular-dystrophy

6. 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.

7. Hoffmann-La Roche. A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of RO7239361 in Ambulatory Boys With Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020. Report No.: NCT03039686. Available from: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03039686.

8. Finkel RS, Finanger E, Vandenborne K, Sweeney HL, Tennekoon G, Shieh PB, Willcocks R, Walter G, Rooney WD, Forbes SC, et al. Disease-modifying effects of edasalonexent, an NF-?B inhibitor, in young boys with Duchenne muscular dystrophy: Results of the MoveDMD phase 2 and open label extension trial. Neuromuscul Disord NMD. 2021;31:385–396. doi: 10.1016/j.nmd.2021.02.001. Cited: in: : PMID: 33678513.

9. Schneider A-FE, Aartsma-Rus A. Developments in reading frame restoring therapy

approaches for Duchenne muscular dystrophy. Expert Opin Biol Ther. 2021;21:343–359. doi: 10.1080/14712598.2021.1832462. Cited: in: : PMID: 33074029.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta documentos médicos informando realizar acompanhamento com neurologista infantil devido a diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, confirmada por investigação genética (Evento 1, PRECATORIA1, Página 7). Não há relato de uso de medicamentos ou outros tratamentos, incluindo alternativas não farmacológicas. Nesse contexto, pleiteia tratamento com 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 fisiologia da célula muscular, cuja característica principal é o enfraquecimento progressivo da musculatura esquelética, prejudicando os movimentos (1). A distrofia muscular de Duchenne caracteriza-se pela mutação do gene DMD, responsável pela codificação da proteína distrofina. Este gene, uma vez mutado, produz uma distrofina de tamanho inferior, não funcional. Desta forma, a integridade muscular é comprometida e o tecido passa a ser danificado mesmo quando executadas atividades cotidianas de baixo esforço. É uma forma grave de distrofia que apresenta, além do comprometimento motor, complicações cardíacas, respiratórias e cognitivas. É mais prevalente em homens e a perda da capacidade motora é notável logo aos primeiros anos de vida, levando à necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção por volta dos 13 anos de idade, com expectativa de vida de, aproximadamente, três décadas (2).
A distrofia muscular de Duchenne é uma condição rara, cuja prevalência na Europa e América do Norte varia de 1,3 a 2,1/10.000 homens. O tratamento requer acompanhamento por equipe multiprofissional, com foco em terapia de reabilitação e manejo das complicações clínicas. É recomendado o uso de corticoesteróides. Nas últimas décadas os laboratórios farmacêuticos têm investido em terapias gênicas para a DMD, a exemplo dos medicamentos golodirsena, eteplirsena e casimersena cujo mecanismo é conhecido como salto de exon; o atalureno, tecnologia reconhecida como read-through; e o givinostat, um inibidor da histona desacetilase (1,3).