

Eteplirsena (Exondys[®])

Indicação: Distrofia Muscular de Duchenne

NATS UNIFESP-Diadema

São Paulo, abril de 2020

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Eteplirsena para Distrofia Muscular de Duchenne.

Local e data: São Paulo, abril de 2020

Nome do NATS elaborador do PTC: NATS UNIFESP-D (Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unifesp, Campus Diadema)

Potenciais conflitos de interesse: Os autores e os colaboradores do NATS UNIFESP-Diadema relatam não ter nenhum conflito de interesse para elaboração desse Parecer Técnico-Científico (PTC).

RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O Eteplirsena é eficaz e seguro para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD)?

Contextualização sobre a doença: A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença genética relacionada ao cromossomo X. Trata-se de um distúrbio raro que afeta principalmente homens, tendo como principal característica a fraqueza muscular progressiva, que evolui para a perda da capacidade de deambulação, progredindo para quadros mais graves de morbimortalidade precoce. A DMD é causada por mutações no gene que codifica a proteína distrofina, resultando em sua ausência ou quantidade reduzida. A distrofina é essencial ao bom funcionamento e sobrevivência das células musculares.

Caracterização da tecnologia:

Eteplirsena é um oligonucleotídeo antisense, indicado para o tratamento da DMD, que ligar-se ao *exon 51* do pré-mRNA do gene que codifica a distrofina, o que permitiria a produção de distrofina endógena. Até a data de conclusão deste PTC, o eteplirsena não possuía registro na Anvisa. O medicamento tem registro nos Estados Unidos mas teve seu registro negado pela agência sanitária europeia.

Comparadores: Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento de manutenção ou placebo.

Avaliações prévias da tecnologia: Até o momento não existem relatórios da Conitec avaliando o uso do eteplirsena, nem protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas deste mesmo órgão norteando o processo de cuidado da DMD.

Neste Parecer Técnico-Científico (PTC), são apresentadas informações quanto ao uso do eteplirsena especificamente em casos de DMD, devendo-se alertar que a avaliação do eteplirsena para outras indicações extrapola o escopo (pergunta PICO) e a busca de evidências deste PTC.

Busca e análise de evidências científicas: Busca nas bases *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), DARE, MEDLINE, Embase e LILACS. Para inclusão foram considerados ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliaram a eficácia e/ou a segurança do eteplirsena no tratamento da DMD. A qualidade metodológica dos ECRs foi avaliada pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

Estudos incluídos: Este PTC identificou um ECR (Mendell et al 2013), com 12 participantes que receberam eteplirsena 30 mg/kg (n=4), eteplirsena 50 mg/kg (n=4) e placebo (n=4). Embora o medicamento tenha aumentado a porcentagem de distrofina muscular, esse é um desfecho substituto e ainda não é possível determinar a relevância clínica desse achado.

Este ECR apresentou um risco de viés incerto em relação à randomização e alto risco de viés de relato seletivo de desfecho pois não apresentou os resultados referentes a avaliação de qualidade de vida apesar de ter sido mensurada. Ainda não foram publicados os resultados de um segundo estudo (ECR fase 3) já finalizado.

Breve justificativa para a recomendação: A limitação tanto em relação a disponibilidade de estudos quanto ao número de pacientes avaliados e o risco de viés observado para o ECR incluído no PTC leva a conclusão de que é grande a incerteza sobre a eficácia e segurança do eteplirsena no tratamento da DMD.

Conclusão: A evidência é insuficiente para embasar qualquer conclusão, sendo a recomendação INCERTA.

Observação: A equipe técnica do Projeto fará o monitoramento de novas tecnologias para a mesma situação analisada neste PTC, que será atualizado caso haja evidências científicas que o justifiquem.

Sumário

Contexto.....	7
Pergunta estruturada	8
INTRODUÇÃO	9
Descrição da condição.....	9
Descrição da tecnologia.....	12
Descrição de tecnologias alternativas (comparadores).....	13
METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS	14
Critérios de inclusão de estudos	14
Critérios de exclusão de estudos	14
Busca por estudos.....	14
Seleção dos estudos.....	15
Avaliação crítica dos estudos incluídos.....	15
Apresentação dos resultados	15
RESULTADOS	15
Resultados da busca.....	15
Caracterização e resultados dos estudos incluídos	16
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	19
A Figura 1 mostra o resultado da avaliação do risco de viés para o ECR incluído nessa revisão.	19
Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados.....	19
Considerações gerais relacionadas à eficácia	19
Considerações gerais relacionadas à segurança.....	21
Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo.....	22
CONCLUSÕES	23
REFERÊNCIAS.....	23
ANEXO A	27
ANEXO B	28

Lista de Abreviaturas e Siglas

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CADTH: *Canadian Agency of Drugs and Technology in Health*

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

CPK: Creatioquinase (enzima)

DAE: Descontinuação devido a Evento Adverso

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne

EAM: Evento Adverso a Medicamento

EMA: *European Medicine Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OR: *Odds ratio* (razão de chance)

RoB: Risk of Bias tool (tabela de risco de viés)

Contexto

O Parecer Técnico-Científico (PTC) é o documento inicial do processo de avaliação da incorporação de tecnologias em um sistema de saúde. Este documento responde, de modo preliminar, às questões clínicas sobre os potenciais efeitos de uma intervenção. Pode assim resultar em (a) conclusões suficientes para indicar e embasar cientificamente a tomada de decisão ou, de modo contrário, (b) apenas identificar que as evidências disponíveis são insuficientes (em termos de quantidade e/ou qualidade) e sugerir que estudos apropriados sejam planejados e desenvolvidos.

Os efeitos de uma tecnologia podem ser avaliados em relação aos aspectos de eficácia, efetividade, eficiência e segurança. Eficácia refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições ideais. Efetividade refere-se aos benefícios de uma tecnologia, quando aplicada em condições próximas ou similares ao mundo real¹. Eficiência refere-se à melhor forma de alocação dos recursos disponíveis (financeiros, equipamentos, humanos) para a maximização dos resultados em saúde². Na avaliação da segurança, possíveis malefícios causados por uma tecnologia, tais como eventos adversos de medicamentos e complicações pós-operatórias, são mensurados.

O objetivo do presente PTC foi identificar, avaliar e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a efetividade e a segurança do eteplirsena para tratamento de distrofia muscular de Duchenne (DMD). Para tal, buscas sistematizadas da literatura foram realizadas para localizar evidências científicas sobre os efeitos (benefícios e riscos) do eteplirsena quando comparado a qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis ou placebo. Neste PTC, são apresentadas informações relacionadas à eficácia, efetividade e segurança do Eteplirsena especificamente para DMD, devendo considerar-se que a avaliação do eteplirsena para outras doenças extrapola o escopo (pergunta PICO) deste PTC.

Este PTC foi desenvolvido de acordo com as recomendações contidas nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-científicos, do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde³.

Pergunta estruturada

O eteplirsena é eficaz e seguro para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne?

Tal pergunta pode ser mais bem compreendida quando estruturada no formato PICO (acrônimo para População ou Problema, Intervenção, Controle e “*Outcomes*” ou desfechos), de acordo com o exposto abaixo:

P – Pacientes com distrofia muscular de Duchenne

I – Eteplirsena

C – Qualquer uma das opções terapêuticas disponíveis (ênfase nos medicamentos incorporados no SUS) ou placebo

O – Eficácia (sobrevida, qualidade de vida, mudança na distância percorrida durante o teste dos “6 minutos de caminhada” (6MWT), níveis de distrofina muscular) e segurança (eventos adversos a medicamentos - EAM))

INTRODUÇÃO

Descrição da condição

Definição

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária, de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X - portanto afeta mais os indivíduos do sexo masculino⁴⁻⁶. Sua manifestação clínica pode ser de atividade motora levemente atrasada até quadros mais graves, embora a maioria seja incapaz de correr e pular adequadamente devido à fraqueza muscular. O diagnóstico geralmente ocorre próximo aos 5 anos de idade, quando sua capacidade física diverge do esperado para essa faixa etária. Quando não tratada, a força muscular se deteriora e os indivíduos necessitam do uso de uma cadeira de rodas antes da adolescência. Também surgem complicações respiratórias, ortopédicas e cardíacas. Sem intervenção, a idade média do óbito é de cerca de 19 anos⁴.

A DMD é resultado de várias mutações (especialmente deleções) no gene que codifica a proteína distrofina, o gene DMD. Essas mutações levam a ausência da produção ou produção defeituosa da proteína distrofina, resultando em degeneração muscular progressiva⁴. Em geral, ocorre perda de deambulação independente por volta dos 13 anos de idade⁴.

Apesar de rara, a DMD também pode acometer mulheres. Aproximadamente 10%⁴ das mulheres portadoras da mutação mostram algumas manifestações da doença que podem incluir ou afetar exclusivamente a função cognitiva e/ou cardíaca⁴⁻⁶. Embora a progressão da doença no sexo feminino seja geralmente mais branda, alguns casos têm gravidade semelhante ao observado em meninos afetados. Além de alguns casos associados a rearranjos cromossômicos, supõe-se que a maioria das meninas seja afetada como resultado da inativação distorcida do cromossomo X⁴. Estima-se também que mães portadoras da mutação apresentam 50% de probabilidade de terem filhos com DMD e 50% de risco de suas filhas também serem portadoras da mutação⁵.

Aspectos epidemiológicos

A incidência de DMD varia de 1: 3.802 a 1: 6.291 em recém-nascidos do sexo masculino e é considerada a distrofia muscular mais comum durante a infância⁶. Sua prevalência varia entre 15,9 e 19,5 por 100.000 nascimentos globalmente⁷. No Brasil, estima-se que ocorram cerca de 700 novos casos por ano⁸.

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico de DMD é baseado no quadro clínico do paciente, na história familiar e também em exames complementares, tais como bioquímicos, genéticos ou biopsia muscular⁶.

Na pesquisa de parâmetros bioquímicos, busca-se dosar os níveis séricos da enzima creatinoquinase (CPK), que se encontram elevados na DMD devido a degeneração muscular. Pacientes com DMD apresentam níveis de CPK entre 5.000 e 150.000 IU/L, enquanto o normal seriam valores abaixo de 200 IU/L⁵.

O diagnóstico molecular envolve o sequenciamento dos 79 éxons do gene DMD identificar mutações. Éxons são sequências de DNA a serem transcritas e traduzidas durante a produção de proteínas. A depleção de um ou mais éxons resulta na ausência da produção ou produção de proteína inativa ou menos ativa que o esperado.

A maioria das mutações na DMD são deleções, geralmente abrangendo vários éxons⁹. A mutação mais comum no gene DMD (gene da distrofina) é a exclusão de um ou mais éxons, ocorrendo em 65% dos casos, enquanto a duplicação é responsável de 6% a 10% dos casos. Os casos restantes (aproximadamente 25%) são resultado de pequenas mutações (variações sem sentido e de junção) e pequenos rearranjos (inserções / deleções e/ou pequenas inversões)¹⁰.

A biopsia muscular também é usada no diagnóstico de DMD - este é um estudo quantitativo e qualitativo da distrofina, especialmente nos casos em que os exames genéticos não identificam as alterações mais frequentes no gene da distrofina^{5,6}.

Aspectos prognósticos

A DMD possui um prognóstico ruim quando não identificada e tratada em seu início. Como é uma doença que não tem cura, seu tratamento é baseado no manejo de sintomas. Se os sintomas não são tratados, a doença não apenas progride, mas suas manifestações tendem a ser agravadas, sobretudo resultando em distúrbios ósseos, pulmonares e cardiovasculares⁴.

Tratamento

Não há protocolo clínico no SUS para tratamento de DMD, portanto não há um posicionamento do Ministério da Saúde e a escolha do tratamento fica sob responsabilidade do médico e instituição onde o paciente está sendo tratado. Na saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) também não se posicionou sobre o tratamento de DMD, tampouco sobre a indicação do uso de eteplirsena para esta condição.

O tratamento considerado padrão-ouro, no mundo todo, para DMD é o uso de corticosteroides. Os dois principais corticosteroides utilizados no tratamento da DMD são prednisona/prednisolona e deflazacorte, administrado por dois regimes comuns: diário e intermitente. Os regimes de uso mais comum são (1) 0,75 mg/dia de prednisona, (2) 0,9 mg/kg/ dia de deflazacort e (3) 0,75 mg/kg/ dia de prednisona por 10 dias e 10 dias de 'descanso' ¹⁰. Sua escolha se deve ao fato de seu efeito anti-inflamatório e o aumento da força em músculos esqueléticos¹⁰.

Além dos corticosteroides, existem outras terapias para o tratamento da Duchenne como mostrado no **Quadro 1**^{10,11}.

Quadro 1. Terapias disponíveis para o tratamento da síndrome de Duchenne

Droga	Mecanismo de ação
Atalureno	Promove um “ <i>readthrough</i> ” ribossômico do RNAm que contém o códon prematuro, resultando na produção de uma proteína de

	comprimento completo
Uzutromida	Modula positivamente a produção de mRNA da utrofina (análoga da distrofina) e estimula a substituição da distrofina por utrofina nas células musculares.
Givinostate	Possui ação anti-inflamatória que pode estar associada na ajuda do rebalço da regeneração muscular, aumentando o reparo do músculo e diminuindo a formação de tecido fibroso. Promove também a transcrição de folistatina, intimamente ligada a regeneração muscular.
Idebenona	Modulação da produção de ATP, mantendo balanço energético positivo em células musculares e promovendo proteção contra estresse oxidativo.

Descrição da tecnologia

Eteplirsena é um oligonucleotídeo antisense da subclasse fosforodiamidato morfolino oligômero (FMO). Os FMOs são moléculas sintéticas nas quais os anéis de ribofuranosil de cinco membros encontrados no DNA e RNA naturais são substituídos por um anel morfolino de seis membros. O eteplirsena foi desenvolvido para ligar-se ao exon 51 do pre-mRNA da distrofina, resultando assim na exclusão deste exon específico durante o processamento do mRNA, permitindo a produção de distrofina endógena truncada, mas funcional^{4,6,12}. Esse medicamento seria elegível para uso em 10 a 15% dos pacientes com DMD¹³.

As reações adversas mais comumente apresentadas ($\geq 20\%$) durante o uso de eteplirsena nos estudos clínicos foram: vômito (38%), desequilíbrio (38%) e dermatite de contato (20%). Contusão, escoriação, artralgia, erupção cutânea, dor no local do cateter e infecção do trato respiratório superior também foram reações adversas apresentadas em estudos clínicos, em $\geq 10\%$ dos pacientes¹².

Aspectos regulatórios

O eteplirsena (Exondys®) tem aprovação na *Food and Drug Administration* (FDA), agência regulatória dos Estados Unidos, para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD) em pacientes com uma mutação confirmada do gene DMD que é passível de “pular” o exon 51. O pedido de registro do medicamento eteplirsena foi recusado pela agência sanitária europeia (*European Medicine Agency* (EMA)¹⁴. O medicamento não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Informações econômicas

Não há informações sobre o custo da terapia com eteplirsena no Brasil, uma vez que não há registro sanitário no país. Entretanto, segundo a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH; agência de avaliação de tecnologias em saúde do Canadá), o custo do tratamento seria de cerca de U\$300.000 por paciente por ano¹¹, o que corresponderia a mais de um milhão e seiscentos mil reais considerando a cotação do dólar em 03/04/2020.

Disponibilidade no SUS

O eteplirsena (Exondys®) não faz parte do rol de medicamentos disponibilizados no SUS.

Disponibilidade na Saúde Suplementar

O eteplirsena (Exondys®) não faz parte do rol de medicamentos da ANS.

Descrição de tecnologias alternativas (comparadores)

Não há comparadores. O tratamento com corticosteroides, disponível hoje no SUS, é apenas para tratar os sintomas e não para retardar ou evitar a progressão da doença.

METODOLOGIA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Critérios de inclusão de estudos

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR) reportando resultados referentes aos desfechos de eficácia (sobrevida, qualidade de vida, diferença na distância percorrida no teste 6MWT e porcentagem de distrofina) e segurança (eventos adversos ao medicamento - EAM) para pacientes com DMD. Devido à escassez de estudos, foram incluídos todos os ECRs, independentemente do comparador.

Critérios de exclusão de estudos

Não foram incluídos ensaios clínico não randomizados, estudos observacionais ou relatos de caso, nem aqueles que avaliassem o medicamento para qualquer distrofia e não apenas DMD. Também foram excluídas revisões narrativas.

Busca por estudos

Bases de dado

Foram identificadas estudos nas bases *Cochrane Central Register of Controlled Trials*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR), DARE, MEDLINE (via PubMed), Embase e LILACS (via Biblioteca Virtual em Saúde, BVS) em 30/03/2020. Não foi realizada busca manual.

Estratégias de Busca

As estratégias de busca usadas para cada base de dados eletrônica, tal qual ela foi rodada, são apresentadas no **Anexo A**.

Seleção dos estudos

A elegibilidade dos estudos foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. As divergências, quando necessário, foram discutidas até atingir um consenso. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, também realizada por dois revisores independentes.

Avaliação crítica dos estudos incluídos.

O risco de viés dos ECRs incluídos foi avaliado por meio da ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (Cochrane Risk of Bias tool)¹⁵, usando o programa Revman.

Apresentação dos resultados

Os resultados foram apresentados para os desfechos sobrevida, qualidade de vida, diferença na distância percorrida no teste 6MWT e a porcentagem de distrofina, incluindo também a população estudada, tempo de acompanhamento e observações que auxiliam a interpretação dos resultados.

RESULTADOS

Resultados da busca

Foram identificados 412 registros inicialmente. Após a exclusão das duplicatas (n = 97) e triagem pela leitura de títulos e resumos, apenas quatro publicações foram consideradas potencialmente elegíveis. Após a leitura do texto completo, três registros foram excluídos:

- Mendell *et al* 2015¹⁶ por ser uma extensão do ensaio clínico já incluído, que comparou resultados com série histórica de pacientes com DMD;
- Kinalli *et al* (2009)¹⁷ e Cirak *et al* (2011)¹⁸ devido ao tipo de estudo.

Dessa forma, um ensaio clínico randomizado foi incluído nesse PTC (Mendell et al 2013¹⁹) – como pode ser observado no fluxograma, apresentado no **Anexo B**.

Caracterização e resultados dos estudos incluídos

O estudo de Mendell et al. (2013)¹⁹ foi conduzido com apenas 12 participantes do sexo masculino, com idade entre 7 e 13 anos, portadores de DMD, em tratamento prévio com corticosteroides e estáveis do ponto de vista clínico com a capacidade de locomoção preservada. Os participantes foram alocados de forma aleatória em três grupos: placebo (n=4), 30 mg/kg de eteplirsena (n = 4) ou 50 mg/kg de eteplirsena (n =4). Os participantes foram monitorados e receberam a intervenção durante 24 semanas. Após esse período, o grupo placebo foi extinto e seus quatro participantes foram realocados nos grupos de intervenção de 30 ou 50 mg/kg de eteplirsena. Assim na segunda fase do estudo (fase aberta), depois da realocação, ficaram seis participantes no grupo 30 mg/kg de eteplirsena e seis participantes no grupo 50 mg/kg de eteplirsena. Os participantes foram acompanhados por mais 24 semanas, totalizando 48 semanas de seguimento.

O **Quadro 2** apresenta as principais características e resultados do ECR incluído nesse PTC.

Quadro 2. Resultados do Ensaio Clínico Randomizado sobre Eficácia e Segurança do Eteplirsena no tratamento de Distrofia Muscular de Duchenne

ECR	População	Resultados	Interpretação e Observações
<p>Mendell, 2013¹⁹</p> <p><i>Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com duração de 24 semanas + 24 semanas de acompanhamento</i></p>	<p>Meninos com idade de 7 a 13 anos tratados previamente (e estáveis) com regime de corticosteroides</p> <p>Regime</p> <p>Coorte 1 (n=4): 30mg/kg por semana</p> <p>Coorte 2 (n=4): 50mg/kg por semana</p> <p>Coorte 3 (n=4): placebo (infusão salina)</p> <p>Após 24 semanas, pacientes tratados com placebo foram randomizados e receberam 30mg/kg (n=2) e 50mg/kg (n=2) por mais 24 semanas.</p>	<p>Desfechos de eficácia:</p> <p>Sobrevida Não avaliado</p> <p>Qualidade de vida Não avaliado</p> <p>Mudança na distância percorrida no Teste dos "6 minutos de caminhada" (6MWT)</p> <p>24 semanas: placebo: -25.8m (±30,6m) 30mg/kg: -128, 2m (±31,6m) 50mg/kg: -0,3m (±31,2m)</p> <p>48 semanas: <i>média ajustada pré-tratamento</i> placebo: -64.8 (±37,6m) 30mg/kg: -153, 2m (±38,7m) 50mg/kg: 21m (±38,2m)</p> <p>Presença de distrofina muscular</p> <p>12 semanas: 50mg/kg vs placebo: 0.8% (-9,3% a 7.4%) p≥0,005</p> <p>24 semanas: 30mg/kg vs placebo: 22.9% (-15.9% a 29%) p≤0.002</p> <p>48 semanas:</p>	<p>Nas primeiras 24 semanas de avaliação, a coorte que utilizou a dosagem de 50mg/kg apresentou a menor diminuição na capacidade locomotora. Entretanto, este resultado não pôde ser comprovado estatisticamente dado o tamanho da população analisada.</p> <p>Após 48 semanas de avaliação, a coorte que utilizou a dosagem de 50mg/kg também demonstrou um perfil melhor, entretanto, na média, os pacientes andaram 21M a mais do que andavam na avaliação pré-tratamento. Não é possível fazer relação-causa com o medicamento, pois da 24ª semana para frente, os pacientes da coorte placebo foram realocados para receberem o medicamento, fazendo com que da metade do estudo para frente, não houvesse grupo controle/comparador.</p> <p>Em relação a presença de distrofina muscular, nas primeiras 12 semanas de avaliação, só foram apresentados os dados da coorte de 50mg/kg. Estes dados mostram que houve um aumento mínimo médio na distrofina muscular em relação ao placebo.</p> <p>Já após 24 semanas, os dados apresentados foram apenas os da coorte de 30mg/kg, demonstrando um aumento relativo na porcentagem de distrofina muscular quando comparado com placebo.</p> <p>Após as 48 semanas, a presença de distrofina foi</p>

		<p>Pacientes tratados 30 mg/kg e 50 mg/kg: 47,3% (29,8% a 60,3%) $p \leq 0.001$ em relação ao pré-tratamento.</p> <p>Pacientes tratados com placebo: Após 24 semanas foram tratados com 30 mg/kg (n=2) e 50 mg/kg (n=2) = 37.7%, (28,4 a 55,1%). $p \leq 0,008$</p> <p>Desfechos de segurança:</p> <p>Eventos Adversos a Medicamento (EAM)</p> <p>Durante as 48 semanas do estudo, não foram relatados eventos adversos relacionados ao tratamento. Não foram observadas mudanças nos sinais vitais ou no exame físico, incluindo local de infusão, eletrocardiograma, ecocardiograma. Também Não se observou mudanças nos parâmetros bioquímicos, hematológicos, de coagulação, renal ou hepático.</p>	<p>avaliada em braço único, ou seja, sem comparador, pois o grupo placebo foi realocado para utilizar uma das duas doses de Eteplirsena. Esse fato pode ser considerado um fato de confusão que pode ter interferido na confiabilidade do resultado estatístico.</p> <p>O perfil de segurança não foi um desfecho analisado neste ensaio clínico. Os pacientes foram apenas acompanhados para verificar se havia mudança ou não no estado de saúde pré-tratamento e pós-tratamento. Apesar de não ter sido relatado nenhum evento adverso relacionado ao tratamento, podemos considerar que esta informação não é totalmente segura devido ao tamanho pequeno da população.</p>
--	--	---	---

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

A **Figura 1** mostra o resultado da avaliação do risco de viés para o ECR incluído nessa revisão.

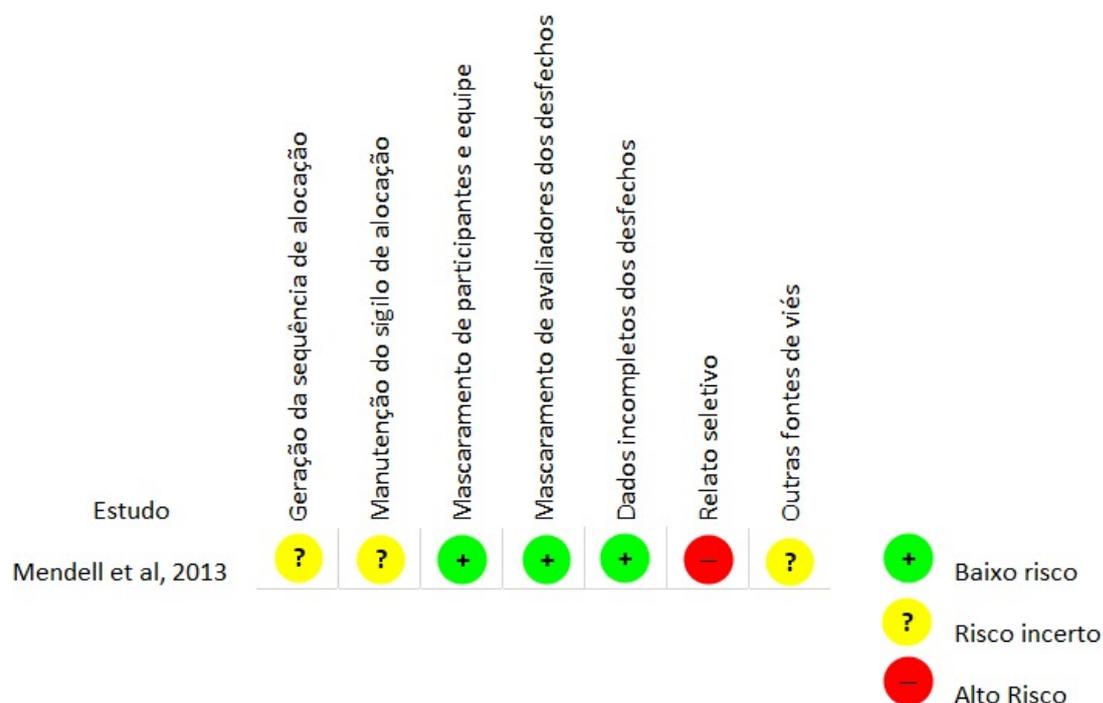


Figura 1: Qualidade do Ensaio Clínico Randomizado incluído nesse Parecer Técnico- Científico, segundo a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (*Cochrane Risk of Bias tool*)¹⁵ - Revman.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos encontrados

Foi identificada apenas um ECR, conduzido por Mendell et al.(2013)¹⁹, com risco de viés considerado incerto devido à ausência de informações sobre o processo de randomização, o cegamento dos avaliadores e alto risco de relato seletivo de desfecho porque, apesar de ter sido descrito que foi realizada a avaliação de qualidade de vida, esse dado não foi publicado.

Considerações gerais relacionadas à eficácia

O único ECR incluído nesse PTC não apresentou resultados referentes a sobrevida e qualidade de vida. A sobrevida não foi avaliada e

tendo em vista o tempo de seguimento do estudo isso seria esperado, mas os autores relatam ter avaliado qualidade de vida sem que apresentassem esses resultados, o que inclusive foi apontado na avaliação de risco de viés do ECR.

O desfecho relativo à mudança na distância percorrida no teste dos “6 minutos de caminhada” (6MWT) apresenta algumas limitações na avaliação clínica da DMD. De fato, o 6MWT é um teste que mede a distância que um paciente pode percorrer rapidamente em uma superfície plana e dura em um período de 6 minutos. O teste avalia as respostas globais e integradas de todos os sistemas envolvidos durante o exercício, incluindo os sistemas pulmonar e cardiovascular, circulação sistêmica, circulação periférica, sangue, unidades neuromusculares e metabolismo muscular. Contudo, ele não fornece informações específicas sobre a função de cada um dos diferentes órgãos e sistemas envolvidos no exercício²⁰. Este teste é indicado para a avaliação da resposta de intervenções médicas em pacientes com doenças cardíacas e pulmonares em estágios moderados a graves²⁰. Posteriormente, o teste foi adaptado para avaliação da resposta clínica de pacientes com DMD²¹. As principais limitações do teste na avaliação da DMD são a diferença de desempenho com a idade (em geral, pacientes mais jovens possuem desempenho superior em relação aos pacientes mais velhos), a perda da capacidade de deambulação que pode interferir na avaliação do 6MWT ao excluir durante o andamento do estudo participantes que perder ou reduzir a capacidade de locomoção. Como consequência dessas limitações, os dados podem não ser normalmente distribuídos, o que pode ter importantes ramificações analíticas²². Essa limitação na interpretação de seus resultados pode ser ainda maior nesse cenário de análise com apenas 12 participantes, 4 em cada grupo.

Os resultados apresentados para o teste 6MWT não permitem a comprovação da eficácia do medicamento. Nas primeiras 24 semanas de avaliação, a coorte de pacientes que fizeram uso de eteplirsena 50mg/kg apresentou a menor diminuição média na capacidade locomotora, de 0,3 m ($\pm 31,2m$). Já a coorte de pacientes que utilizaram eteplirsena 30mg/kg apresentou a maior diminuição média na capacidade motora, mesmo em

relação ao placebo ((-128,2m (±31,6m) e -25.8m (±30,6m), respectivamente)). Esta discrepância na coorte de 30mg/kg é justificada pelos autores do ECR como desvio causado pela progressão acelerada da doença em dois pacientes, após inclusão no estudo¹⁹. Apesar de haver uma diminuição menor no grupo de 50mg/kg em relação aos grupos de 30mg/kg e placebo, os próprios autores do ECR afirmam que não houve diferença estatística entre a intervenção e o placebo quando performado o teste estatístico¹⁹.

A quantificação da porcentagem de distrofina muscular é um biomarcador do mecanismo de ação do eteplirsena, sendo considerada um desfecho substituto. Ainda não é conhecida a quantidade mínima de distrofina muscular necessária para retardar a progressão da DMD, se a quantidade mínima é a mesma para pacientes em estágio inicial e tardio da doença, nem se a restauração da distrofina é acompanhada de benefício clínico funcional a ponto de avaliar se o aumento seria ou não clinicamente relevante²³. Portanto, ainda que tenha sido observado aumento estatisticamente significativo deve-se avaliar esse resultado com cautela tanto pelo pequeno número de pacientes do ECR quanto pelo fato de que não há como determinar se o resultado já seria suficiente para ser traduzido em benefício clínico, sobretudo a longo prazo.

Considerações gerais relacionadas à segurança

A avaliação do perfil de segurança do eteplirsena possui muitas limitações. No único ECR incluído, foram randomizados apenas 12 participantes, onde 4 utilizaram a dose de 30 mg/kg, 4 a dose de 50 mg/kg e 4 utilizaram placebo durante 24 semanas. Após as 24 semanas, foi realizado uma nova randomização nos pacientes do grupo placebo, onde estes passaram a utilizar a droga nas concentrações de 30 e 50mg/kg¹⁹. Essas limitações estão entre as razões apontadas pela agência europeia EMA para recusar o registro do medicamento²⁴.

Situação da Tecnologia no Brasil e no mundo

O eteplirsena teve seu registro aprovado pelo FDA em 2016²⁵ utilizando-se de um processo de aprovação acelerada, específico para medicamentos desenvolvidos para o tratamento de doenças raras e outras condições médicas não atendidas²⁶. Essa via acelerada permite que o medicamento tenha seu registro concedido apresentando estudos de fase I estendido ou estudos de fase II que apresentam desfechos intermediários, ou seja, com probabilidade razoável de prever benefício clínico²⁷. Estes estudos de fase I estendido e fase II são realizados com menor número de pacientes, o que pode levar a não detecção de reações adversas, colocando em dúvida a real segurança da terapia aprovada²⁸. Entretanto, a aprovação por via acelerada é concedida com a condicional de que um estudo de fase III, que é mais robusto e realizado com uma população maior, seja apresentado. Até o momento, não foram publicados estudos de fase III que testaram eteplirsena na DMD apesar de um dos ECR fase III constar como “completo” desde 28/06/2019 no website do *clinicaltrials.gov* (NCT02255552). Existe também um protocolo de outro ECR fase III em estágio inicial de execução (NCT03992430).

Na EMA, o eteplirsena teve seu pedido de registro negado, pois segundo a avaliação da agência reguladora, a eficácia do eteplirsena não foi demonstrada e, principalmente, devido à falta de comprovação de segurança²⁴. Já no Brasil, o eteplirsena não possui registro pela Anvisa. Entretanto, não se sabe se a empresa detentora dos direitos do medicamento fez a solicitação de registro aqui no país, pois este processo é sigiloso e só vem a público após publicação de indeferimento ou deferimento pela Anvisa.

A agência de avaliação de tecnologias em saúde do Reino Unido (*The National Institute for Health and Care Excellence* - NICE) suspendeu a avaliação sobre a recomendação de uso do eteplirsena após a negativa de incorporação pela comissão de medicamentos para uso humano (CHMP), pertencente ao EMA. Já a agência canadense (*Canadian Agency for Drugs*

and Technologies in Health - CADTH) não fez uma avaliação sobre a possibilidade de incorporação do medicamento. Um consenso brasileiro sobre o cuidado na DMD, publicado em 2017, cita o eteplirsena como uma das perspectivas de tratamento futuro mas sem fazer recomendação favorável ou contra seu uso²⁹.

CONCLUSÕES

A evidência disponível sobre o medicamento é incipiente, proveniente de um único ECR com apenas 12 pacientes e que apresenta alto risco de viés de relato seletivo de desfecho por não apresentar resultados para a qualidade de vida. Além disso, os resultados referentes a eficácia do medicamento não são pouco expressivos e não permitem determinar a relevância clínica, sobretudo a longo prazo.

A evidência é insuficiente para embasar qualquer conclusão, sendo a recomendação INCERTA. A limitação tanto em relação a disponibilidade de estudos quanto ao número de pacientes avaliados e o risco de viés observado para o ECR incluído no PTC leva a conclusão de que é grande a incerteza sobre a eficácia e segurança do eteplirsena no tratamento da DMD.

REFERÊNCIAS

1. Gartlehner G, Hansen R, Nissman D, et al. Criteria for Distinguishing Effectiveness From Efficacy Trials in Systematic Reviews. Technical Review 12 (Prepared by the RTI-International–University of North Carolina Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290-02-0016.).
2. Palmer S, Torgerson DJ. Economic notes: definitions of efficiency. *BMJ* 1999; 318: 1136.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-*

Científicos. 4th ed. 2014. Epub ahead of print 2014. DOI:
10.1007/s13398-014-0173-7.2.

4. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol* 2010; 9: 77–93.
5. Verma S, Anziska Y, Cracco J. Review of Duchenne muscular dystrophy (DMD) for the pediatricians in the community. *Clin Pediatr (Phila)* 2010; 49: 1011–1017.
6. Wein N, Alfano L, Flanigan KM. Genetics and emerging treatments for Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Pediatr Clin North Am* 2015; 62: 723–742.
7. Ryder S, Leadley RM, Armstrong N, et al. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12: 79.
8. Freitas MM, Santos ARC, de Oliveira JVR, et al. Perfil epidemiológico e funcional de pacientes com distrofia muscular de Duchenne atendidos em clínicas de fisioterapia na cidade de Aracaju. *Interfaces Científicas -Saúde e Ambient* 2013; 1: 21–32.
9. Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat* 2015; 36: 395–402.
10. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, et al. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules* 2015; 20: 18168–18184.
11. Canadian Agency of Drugs and Technology in Health (CADTH). Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy. Disponível em <https://www.cadth.ca/dv/ieht/emerging-drugs-duchenne-muscular-dystrophy>. Acesso em 05/04/2020
12. *Exondys® label*. 2018. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206488lbl.pdf. Acesso em 05/04/2020

13. McNally EM, Wyatt EJ. Mutation-Based Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy: Antisense Treatment Arrives in the Clinic. *Circulation* 2017; 136: 979–981.
14. European Medicines Agency (EMA). Exondys, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exondys> (2018).
15. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
16. Mendell JR, Goemans N, Lowes LP, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2016; 79: 257–271.
17. Kinali M, Arechavala-Gomez V, Feng L, et al. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 918–928.
18. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet (London, England)* 2011; 378: 595–605.
19. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2013; 74: 637–647.
20. American Thoracic Society. American Thoracic Society ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111–117.
21. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in duchenne muscular dystrophy. *Muscle and Nerve* 2010; 41: 500–510.
22. Food and Drug Administration. Duchenne Muscular Dystrophy and

Related Dystrophinopathies : Developing Drugs for Treatment
Guidance for Industry Duchenne Muscular Dystrophy and Related
Dystrophinopathies : Developing Drugs for Treatment Guidance for
Industry.

23. Aartsma-Rus A. Dystrophin analysis in clinical trials. *J Neuromuscul Dis* 2014; 1: 41–53.
24. Committee for Medicinal Products for Human Use (CMPH). *Scientific conclusions and grounds for refusal presented by the European Medicines Agency*. 2017.
25. Food and Drug Administration (FDA). Approved Drugs. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Acesso em 05/04/2020
26. Food and Drug Administration (FDA). Accelerated Approval Program. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/information-healthcare-professionals-drugs/accelerated-approval-program>. Acesso em 05/04/2020
27. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, et al. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. *JAMA* 2014; 311: 368–377.
28. Moore TJ, Furberg CD. Development times, clinical testing, postmarket follow-up, and safety risks for the new drugs approved by the US food and drug administration: the class of 2008. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 90–95.
29. Araujo APQC, de Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arq Neuropsiquiatr* 2017; 75: 104–113.

ANEXO A

Estratégias de busca para as bases de dados

Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees #2 eteplirsen OR Exondys OR AVI-4658 #3 #1 AND #2
DARE	eteplirsen OR Exondys OR AVI-4658 IN DARE
MEDLINE	("Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]) AND (("eteplirsen" [Supplementary Concept]) OR avi-4658 OR exondys)
Embase	'duchenne muscular dystrophy'/exp AND ('eteplirsen'/exp OR exondys OR 'avi 4658')
LILACS	eteplirsen OR Exondys OR AVI-4658

ANEXO B

Fluxograma apresentando os resultados do processo de elegibilidade.

