

# Nota Técnica 18450

Data de criação: 24/09/2020 10:10:41

Data de conclusão: 24/09/2020 10:22:20

## Paciente

---

**Idade:**

6 anos

**Sexo:**

Masculino

**Cidade:**

Erechim/RS

## Dados do Processo

---

**Vara/Serventia:**

1ª Vara Federal de Erechim

## Diagnóstico

---

**Diagnóstico:**

Distrofia Muscular.

**CID:**

G71.0 - Distrofia muscular

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):**

Laudo médico e resultados de investigação laboratorial, molecular e de imagem.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:**

Medicamento

**Princípio Ativo:**

Golodirsén

**Via de administração:**

INTRAVENOSA

**Posologia:**

Vyondys 53TM 615 mg (equivalente a 30 mg por quilo), 1 vez por semana via intravenosa, uso contínuo.

**Uso contínuo?**

Sim

**Duração do tratamento:**

(Indeterminado)

**Registro na ANVISA?**

Não

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?**

Não

**Oncológico?**

Não

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?**

Não

**O medicamento está disponível no SUS?**

Não

---

**Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:**

Golodirsen

**Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:**

Corticosteróides e terapias de reabilitação não-farmacológicas.

**Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:**

O medicamento não está previsto na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA, portanto, não existem genéricos e similares previstos na lista supracitada.

---

**Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:**

Golodirsen

**Laboratório:**

Serepta Therapeutics

**Marca Comercial:**

Vyondys 53TM

**Apresentação:**

Frasco ampola com solução concentrada de 100mg de Golodirsen em 2mL (50mg/mL)

**Preço de Fábrica:**

-

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-  
**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

## **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:**

Golodirsen

**Dose Diária Recomendada:**

VER POSOLOGIA\*

**Preço Máximo de Venda ao Governo:**

-

**Preço Máximo ao Consumidor:**

-

**Fonte do custo da tecnologia:**

Orçamento de importação juntado ao processo. Não existem registros brasileiros para a realização de pesquisa orçamentária da medicação pleiteada.

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:**

Golodirsen

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

O golodirsen é um oligômero antisense que permite que a produção da proteína distrofina não seja interrompida ao encontrar com uma mutação. Este mecanismo é conhecido como salto de éxon, ou éxon skipping e, no caso do uso do golodirsen, o éxon a ser saltado é o 53. Assim, com o uso do golodirsen a sequência gênica é rearranjada permitindo a produção de de uma distrofina mais curta do que aquela produzida por genes não mutados (3).

O golodirsen foi avaliado em um único estudo clínico, pivotal, desenvolvido em duas partes, que incluiu pacientes com distrofia muscular de Duchenne portadores de deleção em intervalos de éxons que incluíram o éxon 53, com idade média de 8 anos e que estavam em tratamento com doses estáveis de corticoesteróides por, pelo menos, seis meses. A primeira parte, duplo-cega e controlada por placebo, teve como objetivo a avaliação da segurança e farmacocinética do produto. Já a segunda parte, não controlada, objetivou a avaliação da eficácia biológica do golodirsen (4).

Na primeira parte (estudo de fase 1) foram incluídos 12 pacientes com idade média de 8 anos, que foram randomizados em dois grupos: que recebeu golodirsen (n=8) e que recebeu placebo (n=4). A dose de golodirsen foi administrada semanalmente, sendo que durante as seis primeiras semanas eles receberam 4, 8 e 16 mg/Kg a cada duas semanas, chegando a dose desejada de 30 mg/Kg de golodirsen a partir da sétima semana de seguimento. Foi avaliada a segurança do tratamento a partir dos eventos adversos e tolerabilidade. Todos os pacientes relataram a presença de, ao menos, um evento adverso, mas nenhum foi identificado como grave. As reações adversas mais comuns (incidência  $\geq$  20% e superior ao placebo) foram cefaleia, hiperpirexia, queda, dor abdominal, nasofaringite, tosse, vômitos e náuseas. A

tolerabilidade mostrou-se satisfatória uma vez que nenhum dos pacientes interrompeu o tratamento e todos eles participaram da segunda parte do estudo (4).

A segunda parte (estudo de fase 2) consistiu em estudo aberto de 168 semanas que avaliou a capacidade de produção da proteína distrofina com o uso do golodirsén (eficácia biológica) às 48 semanas. Foram incluídos os 12 participantes da primeira parte e outros 13 pacientes virgens de tratamento, que também receberam 30 mg/Kg de golodirsén semanalmente, totalizando 25 pacientes com possível salto do éxon 53. A eficácia biológica foi avaliada comparando o nível de proteína distrofina no início do seguimento àquele presente na semana 48 (medido como % do nível de distrofina em indivíduos saudáveis, ou seja, % do normal), aferido a partir de biópsias musculares. Os níveis médios de distrofina aumentaram de 0,095% (DP 0,068%), variando de 0,02% a 0,31% do normal na linha de base, para 1,019% (DP 1,033%), variando de 0,09% a 4,30% do normal na Semana 48. O motivo da variabilidade na taxa de resposta não foi estabelecido, mas os autores comentam tratar-se de uma variabilidade individual. Não foi encontrada associação entre uma maior expressão de distrofina e o maior tempo de uso do golodirsén, quando comparado resultados dos pacientes incluídos na parte 1 àqueles incluídos unicamente na parte 2 (4).

Às 144 semanas de seguimento serão testados algum biomarcadores para avaliação da eficácia clínica. Estes resultados serão comparados aos resultados de um grupo de pacientes com diagnóstico de distrofia de Duchenne e delação não sensível ao efeito do golodirsén, caracterizando um estudo de fase 3. Estes dados ainda não foram publicados (4).

Estudos pré-clínicos sugerem que, para proteger o músculo contra a lesão induzida por contração excêntrica, são necessários níveis de distrofina de, aproximadamente, 15% do normal. Já para a normalização da produção da força muscular são necessários níveis mais altos da proteína, em torno de 40% do normal (5). Estes resultados, embora oriundos de ensaios em modelos animais e considerando a distrofina produzida por um gene não mutado, suscitam questionamentos quanto a estabilidade da distrofina produzida a partir do uso do golodirsén, ou seja, se é estável o suficiente para promover efeito acumulado que permita chegar a títulos superiores àqueles conquistados após 48 semanas de uso da tecnologia, e quanto a funcionalidade desta distrofina, se esta é funcional e leva a resultados clínicos nos mesmos níveis da distrofina produzida por genes não mutados ou se precisaremos de títulos maiores desta proteína para alcançar os mesmos resultados clínicos.

Em uma revisão narrativa publicada em 2016, que discutiu os avanços do tratamento farmacológico para distrofia muscular de Duchenne, os autores discutem que a produção de uma distrofina mais curta, a exemplo daquela produzida a partir do uso de golodirsén, poderia converter a distrofia de Duchenne para a distrofia de Becker, um fenótipo que, apesar de ser clinicamente muito similar à distrofia de Duchenne, é dito mais brando, uma vez que leva a necessidade de uso de cadeira de rodas para locomoção por volta dos 16 anos de idade (6).

#### **Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Ver benefícios no item anterior.

#### **Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:**

Não avaliado

---

## **Conclusão**

#### **Conclusão Justificada:**

Não favorável

**Conclusão:**

As evidências que sustentam o benefício do golodirsên limitam-se à sua eficácia biológica, ou seja, à sua atividade enquanto exon skipping, que permite que o gene DMD com mutação no éxon 53 possa sintetizar a proteína distrofina. Entretanto, ainda não está claro para a comunidade científica qual a eficácia clínica conferida pelo uso da tecnologia, ou seja, se a distrofina produzida a partir do uso da tecnologia é realmente estável e funcional, capaz de provocar melhora substancial nos sintomas motores e mesmo respiratórios dos pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, tornando prematura a assunção de que esta é uma tecnologia eficaz quando considerados desfechos clínicos.

Sua aprovação pela agência sanitária americana representa a oportunidade de um entendimento mais amplo quanto à sua segurança, eficácia e eficiência clínicas, uma vez que torna a tecnologia disponível e permitiu que a farmacêutica Serepta, fabricante do golodirsên, desenhasse um estudo de fase 4, controlado por placebo (estudo post marketing) que tem expectativa de conclusão em 2024. Acredita-se que os resultados dos estudos de fase 3 e fase 4 que estão sendo organizados pela Serepta, bem como os demais estudos que poderão surgir, podem trazer resultados que permitam, finalmente, a avaliação do impacto clínico do uso da tecnologia pleiteada.

Além da ausência de evidências clínicas, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com golodirsên está estimado em, aproximadamente, 1 milhão de reais. Se desconsiderados os custos de importação, este valor é reduzido a R\$752.640,00. Se identificado que, para obter o benefício clínico, será necessário uso contínuo do golodirsên 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 seis anos, pode ser grosseiramente estimado em R\$18.063.360,00, ou R\$23.566.080,00 se incluídas despesas de importação. Ou seja, mesmo desconsiderados os custos de importação, seu preço é uma cifra alta que torna imperativa a correspondência robusta entre a magnitude e relevância dos desfechos clínicos e o preço do tratamento.

Em suma, trata-se de uma tecnologia sem evidência de benefício clinicamente relevante até o momento, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, levando à conclusão desfavorável ao deferimento da tecnologia pleiteada ao 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 [citado em 24 de agosto de 2020]. 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]. Waltham (MA): UpToDate; 24 Jul 2020 [citado em 24 de agosto de 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](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 Food and Drug Administration (FDA). FULL PRESCRIBING INFORMATION. VYONDYS 53

(golodirsen) injection, for intravenous use - Initial U.S. Approval in 2019 Reference ID: 4532753 [Internet]. FDA; Dez 2019 [citado em 24 de agosto de 2020]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov>

4 Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, Charleston JS, Sardone V, Domingos J, Dickson G, Straub V, Guglieri M, Mercuri E, Servais L, Muntoni F, on behalf of the SKIP-NMD Study Group. Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. May 26, 2020; 94 (21) e2270-e2282; DOI: 10.1212/WNL.00000000000009233

5 Godfrey C, Muses S, McClorey G, et al. How much dystrophin is enough: the physiological consequences of different levels of dystrophin in the mdx mouse. *Hum Mol Genet*. 2015;24(15):4225-4237. doi:10.1093/hmg/ddv155

6 Shimizu-Motohashi Y, Miyatake S, Komaki H, Takeda S, Aoki Y. Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: from discovery to clinical trials. *Am J Transl Res*. 2016;8(6):2471-2489. Published 2016 Jun 15.

7 Mosegui GBG, Antoñanzas F. Normatização de programas de acesso expandido e uso compassivo de medicamentos na América do Sul. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:e57. 8 Jul 2019. doi:10.26633/RPSP.2019.57

**NATS/NAT-Jus Responsável:**

NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:**

TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?**

Não

**Outras Informações:**

O paciente, hoje com seis anos de idade, nasceu prematuro (36 semanas) de parto cesáreo; a mãe apresentou descolamento de placenta aos quatro meses de gestação, permanecendo em repouso até o nascimento. Sustentado cefálico registrado aos seis meses, não engatinhou, caminhou aos 13 meses. Aos 3 anos caminhava com pés planos e iniciou fisioterapia após avaliação de ortopedista. Iniciou escola aos 3 anos e meio, apresentando dificuldades cognitivas e de interação. Aos 4 anos, visitou neurologista que diagnosticou distrofia muscular de Duchenne por exame molecular que revelou deleção em homozigose dos exons 49 ao 52 do gene DMD, com ponto de quebra c.7099 e c.7660. De acordo com laudo de médica assistente o autor encontra-se na fase inicial da doença, deambula, tem restrição motora leve e função miocárdica e pulmonar normais; é percebida progressão do déficit motor, nos últimos meses sua marcha demonstra fraqueza no quadril. Mantém acompanhamento com pediatra, neuropediatra, ortopedista, geneticista, endocrinologista, fisioterapeuta, odontólogo e psicopedagogo; encontra-se em uso de deflazacorte, metoprolol, enalapril, espironolactona e outros suplementos e vitaminas.

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. Sem distrofina 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 uso de corticoesteróides. Nas últimas décadas os laboratórios farmacêuticos têm investido em terapias gênicas para a DMD, a exemplo do medicamento golodirsen, tecnologia pleiteada pelo autor (1).