Nota Técnica 54158

Data de conclusão: 17/11/2021 22:19:01

Paciente

Idade: 18 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeirinha/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 Federal da 2ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 54158

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: casimersen

Via de administração: IV

Posologia: casimersen 100mg/2mL, diluir 27 ml de 14 frascos ampola de 100mg/2ml em 150

ml de soro fisiológico. Inverter a solução 2 a 3x, sem chacoalhar e administrar lentamente em 1 hora 1 vez por semana por tempo indeterminado. Serão usados 14 frascos ampola de 100mg/2ml semanalmente.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: casimersen

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteróides e terapias de reabilitação não-farmacológicas estão disponíveis para o tratamento da condição em tela. Contudo, não estão disponíveis alternativas ao casimersena no que se refere à sua classe farmacológica e alvo terapêutico.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: casimersen

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 8.880,00

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: casimersen

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: casimersen

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O fármaco casimersena é um oligômero antisenso que permite que a produção da proteína distrofina não seja interrompida ao encontrar uma mutação. Este mecanismo é conhecido como salto de éxon, ou éxon skipping e, no caso do uso da casimersena, o éxon a ser saltado é o 45. Assim, com o uso do produto a sequência gênica é rearranjada permitindo a produção de de distrofina, embora esta mais curta do que aquela produzida por genes não mutados (3).
O casimersen foi avaliado em um estudo clínico de fase II, denominado ESSENCE, cujos resultados foram publicados em junho de 2021. A fase III deste mesmo estudo encontra-se em andamento, com data prevista para divulgação dos resultados no ano de 2024 (4,5).
O estudo de fase II ESSENCE caracteriza-se como um ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que teve objetivo de avaliar a segurança e a tolerabilidade do casimersena. Envolveu 12 participantes com idades entre 7 e 21 anos, do sexo masculino, com diagnóstico de DMD e mutação sensível ao pulo de éxon 45. Os participantes tinham função cardíaca e pulmonar estáveis e apresentavam deambulação limitada (menos 300 metros no teste de caminhada de 6 minutos) ou não andavam, caracterizando doença em estágio avançado. A titulação de dose para avaliação da tolerabilidade foi realizada de forma duplo-cega por 12 semanas, quando os pacientes foram randomizados na proporção 2:1 para infusões semanais de casimersena em doses crescentes de 4, 10, 20 e 30 mg/kg (≥2 semanas por dose), ou placebo. O desfecho secundário foi a análise da concentração sérica do fármaco após aplicação intravenosa (4).
Os participantes randomizados para casimersena eram ligeiramente mais velhos (idade média de 14,4 anos e Desvio Padrão/DP de 3,3 versus 13,6 anos e DP 3,1) e tinham tempo médio mais longo desde o diagnóstico de DMD (136,1 meses e DP 47,9 versus 121,3 e DP 47,4), e distância média de teste de caminhada de 6 minutos mais curta do que o grupo placebo (0,9 metros e DP 2,5 versus 39,1 e DP 90), caracterizando doença mais avançada em relação aos participantes do grupo placebo. Em relação à segurança, ao final das 12 semanas todos os participantes relataram, ao menos, um evento adverso, sendo que aqueles relacionados ao tratamento foram relatados na mesma frequência para os participantes dos grupos casimersena (2 de 8 participantes, 25%) e placebo (1 de 4 participantes, 25%); não foi observada relação entre gravidade do evento e dose do medicamento. Os eventos adversos relacionados ao medicamentos mais frequentemente relatados foram dor durante o procedimento (n=4, 33,3%), dor de cabeça (n=4, 33,3%) e vômito (n=4, 33,3%) no grupo casimersen (n=8). Também foi observado um caso de deficiência de ferro moderada e um caso de rubor leve em dois participantes tratados com casimersena, e dermatite de contato leve em um participante que recebeu placebo (4).
No site do laboratório fabricante consta uma recomendação de segurança, qual seja: Embora a toxicidade renal não tenha sido observada no estudo clínico, esta (incluindo glomerulonefrite potencialmente fatal), foi observada após a administração de alguns oligonucleotídeos antisense. Motivo pelo qual a função renal deve ser monitorada nos pacientes que estejam em

tratamento com o fármaco (6).
As análises de concentração sérica do fármaco mostram que sua concentração é dose-dependente a partir de 4mg/Kg até 30mg/Kg, e que os parâmetros cinéticos como tempo de meia-vida e tempo até a concentração máxima se mantém apesar do aumento de dose (4).
Uma vez concluídas as 12 semanas de acompanhamento, uma estratégia de recrutamento complementar de participantes foi iniciada a fim de se realizar um estudo de fase III, no qual são avaliadas a eficácia e a segurança do fármaco. Conforme consta no protocolo deste estudo, os participantes do grupo casimersena devem receber o fármaco na dose de 30mg/kg aplicado uma vez por semana e serão avaliados quanto à segurança e eficácia do fármaco por um período de até 132 semanas. O desfecho primário trata-se da mudança na distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos, em relação à distância aferida ao recrutamento. Já os desfechos secundários incluem outras medidas clínicas como habilidade de sentar sozinho e também a avaliação dos níveis musculares de distrofina, um desfecho substituto, supostamente associado ao benefício clínico (5).
Dados preliminares (interinos) do estudo de fase III, constantes no relatório de aprovação sanitária do fármaco junto à agência americana FDA (Food and Drug Administration), mostram resultados de eficácia observados às 48 semanas de seguimento, obtidos a partir da biópsia muscular dos participantes para quantificação dos níveis de distrofina em um total de 43 participantes (n=27 no grupo casimersena e n=16 no grupo placebo). Os resultados foram apresentados considerando a quantidade observada ao início do estudo e às 48 semanas de seguimento, e tratam-se do percentual de distrofina encontrado em relação ao percentual esperado em um indivíduo não portador de DMD. O percentual médio de distrofina ao início do seguimento era de 0,5 (DP=0,79) no grupo placebo, e de 0,93 (DP=1,67) no grupo casimersena, variando para 0,76 (DP=1,15) e 1,74 (DP=1,97), respectivamente, na semana 48. Sendo assim, foi observado aumento médio de 0,22% (DP=0,49) na quantidade muscular de distrofina no grupo placebo (P=0,09, sem significância estatística), e de 0,81% (DP=0,70) no grupo casimersena (P<0,001); já quando comparados os percentuais de distrofina muscular entre os dois grupos às 48 semanas, observou-se diferença de 0,59% (P=0,004) (7).
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 (8). 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 casimersena, 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 do casimersena, 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 (9).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: =Aumento no percentual de distrofina muscular, ainda sem dados que demonstrem que este aumento represente qualquer melhora clínica.

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

Conclusão

Tecnologia: casimersen

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: As evidências que sustentam o benefício do casimersena limitam-se à sua eficácia biológica, ou seja, à sua atividade enquanto exon skipping, que permite que o gene DMD com mutação nos éxons 46 ao 55 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, sendo este ainda considerado um tratamento experimental.
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 obtivesse descontos e incentivos para a execução de estudos de fase 3 e 4. Acredita-se que os resultados dos estudos de fase 3 e fase 4, bem como os demais estudos que poderão surgir, podem trazer resultados que permitam, finalmente, a avaliação do impacto clínico do uso da tecnologia pleiteada. Contudo, é importante trazer luz ao fato de que a aprovação do eteplirsena, por exemplo, se deu em 2016 e, em 2021, 5 anos depois, estes resultados ainda são inexistentes.
Além da ausência de evidências clínicas, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com eteplirsena está estimado em, aproximadamente 9 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 sete anos, pode ser grosseiramente estimado em 207 milhões de reais, se incluídas despesas de importação. 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..
Em suma, trata-se de uma tecnologia experimental que carece de evidência de benefício clinicamente relevante, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, compelindo 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: 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-feat

ures-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 51 (eteplirsen) injection, for intravenous use - Initial U.S. Approval in 2016. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov

4 Wagner KR, Kuntz NL, Koenig E, East L, Upadhyay S, Han B, Shieh PB. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of casimersen in patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 45 skipping: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration trial. Muscle Nerve. 2021 Sep;64(3):285-292. doi: 10.1002/mus.27347. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34105177.

5 U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials.gov. Study of SRP-4045 and SRP-4053 in Participants With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (ESSENCE), Identifier: NCT02500381 [Internet]. Acesso em novembro de 2021. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02500381

6 Sarepta Therapeutics. Sarepta Therapeutics Announces FDA Approval of AMONDYS 45™ (casimersen) Injection for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) in Patients Amenable to Skipping Exon 45. 25 de fevereiro de 2021 [Internet]. Acesso em novembro de 2021. Disponível em: https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-fda-approval-amondys-45tm

7 USA. Food and Drug Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION OF AMONDYS 45 (casimersen) injection, for intravenous use. Disponível em: https://amondys45.com/Amondys45_(casimersen)_Prescribing_ Information.pdf

8 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

9 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.

10 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

11 Agboola F, Lin GA, Fluetsch N, Walton SM, Rind DM, Pearson SD. The Effectiveness and Value of Deflazacort and Exon-Skipping Therapies for the Management of Duchenne Muscular Dystrophy. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Apr;26(4):361-366. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.4.361. PMID: 32223597.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O paciente, hoje com quinze anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne, uma vez identificada deleção, em homozigose, dos exons 46 ao 55 do gene DMD. Atualmente apresenta restrição motora (membros inferiores e superiores) e ventilatória, além de miocardiopatia moderada. Encontra-se em uso de cadeira de rodas e de ventilação não invasiva noturna. Frente ao quadro foi prescrito o fármaco casimersena, pleiteado em processo, com o objetivo de conquistar maior força muscular, retardando a progressão da condição.

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 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, este último pleiteado pela parte autora (1).