

Nota Técnica 358911

Data de conclusão: 15/07/2025 15:58:20

Paciente

Nome: DAVI LUIZ PELLIZZARI RODRIGUES

Data de Nascimento: 11/05/2018

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Canelinha/SC

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Número do Processo: 5005895-35.2025.4.04.7208

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Vara Saúde

Tecnologia 358911

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: Distrofia muscular de Duchenne (DMD)

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Relatório médico anexado ao processo

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Produto

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Descrição: Delandistrogene moxeparvovec-rokl (ELEVIDYS)

O produto está inserido no SUS? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: Delandistrogene moxeparvovec-rokl (ELEVIDYS)

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Corticosteróides, suporte clínico e acompanhamento multidisciplinar.

A Anvisa concedeu o registro do Elevidys® (*delandistrogene moxeparvovec*) para a empresa Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A em dez/2024, em caráter excepcional, válido até dezembro de 2029, e sua renovação dependerá do cumprimento de requisitos específicos pela empresa. Atualmente, é o único medicamento de terapia gênica aprovado no Brasil para tratar crianças deambulantes (que ainda conseguem caminhar) de 4 a 7 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD).

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Delandistrogene moxeparvovec-rokl (ELEVIDYS)

Custo da tecnologia: ANVISA

FABRICA: R\$ 15.131.032,50

PMVG: R\$ 11.873.321,20

PMVC: NÃO HÁ

Fonte do custo da tecnologia: CMED

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Delandistrogene moxeparvovec-rokl (ELEVIDYS)

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: A distrofia muscular de Duchenne é uma doença genética rara, neurodegenerativa e progressiva que leva a perda progressiva da força muscular global, com perda da capacidade da marcha, redução da capacidade funcional pulmonar e sobrevida reduzida.

O tratamento padrão envolve o uso de corticóides, com benefícios comprovados. Estudos demonstram eficácia moderada com o tratamento com prednisona, com ganhos funcionais motor e pulmonar, além de redução no início e evolução da escoliose e cardiopatia. A eficácia é considerada moderada por não atuar na etiologia da patologia base, mas com benefício nos sintomas-alvo.

ELEVIDYS é uma terapia gênica de dose única prescrita usada para tratar crianças deambulantes de 4 a 7 anos de idade, em ambiente ambulatorial, com distrofia muscular de Duchenne (DMD) que apresentam uma mutação confirmada no gene da distrofina. Previamente aprovada pelo FDA, recebeu aprovação pela ANVISA em 29/11/2021. O registro foi concedido em caráter excepcional, conforme o artigo 30 da Resolução da Diretoria

Colegiada (RDC) 505/2021, devido à gravidade da DMD, uma doença rara e debilitante, e à ausência de alternativas terapêuticas para os pacientes.

O medicamento está sob avaliação em estudos clínicos, incluindo SRP-9001-101, SRP-9001-102, SRP-9001-103 e SRP-9001-305.

O estudo ENDEAVOR (ensaio clínico randomizado) de fase 1/2 (vale ressaltar que este foi o estudo inicial de fase clínica e descrevemos adiante os resultados sugeridos nesta fase), que avaliou a segurança a longo prazo e resultados funcionais, demonstrou que o tratamento nesta coorte foi bem tolerado, sugerindo um perfil de segurança favorável. As melhorias funcionais são sustentadas ao longo de 4 anos, sugerindo que o medicamento pode alterar positivamente a progressão da doença. Neste estudo, o desfecho primário de eficácia foi a alteração na pontuação total da escala North Star Ambulatory Assessment (NSAA) entre o início do estudo e a semana 52. Os principais desfechos secundários foram: 1) a quantidade de expressão da proteína microdistrofina na semana 12, avaliada por Western blot; 2) a mudança no "tempo para subir do chão" desde a linha de base até a semana 52; e 3) a mudança no "tempo do teste cronometrado de 10 metros" desde a linha de base até a semana 52. A expressão da proteína microdistrofina na semana 12, medida por Western blot, foi de 34,29% no braço SRP-9001 e abaixo do limite de quantificação no braço placebo. A diferença do LSM na mudança no "tempo para subir do chão" entre o início e a semana 52 foi de -0,64 (IC 95%: -1,06, -0,23), e no "tempo do teste cronometrado de 10 metros" foi de -0,42 (IC 95%: -0,71, -0,13).

O estudo EMBARK (ensaio clínico randomizado) de fase 3 (visando a replicar/comprovar os resultados de fase 1/2 anteriores em número (N) maior de pacientes) teve como objetivo avaliar a eficácia e a segurança do delandistrogene moxeparvovec em pacientes com distrofia muscular de Duchenne (DMD). Meninos ambulatoriais com DMD, com idades entre 4 e 7 anos, foram randomizados e estratificados por faixa etária e pontuação na avaliação North Star Ambulatory Assessment (NSAA) para receber uma infusão intravenosa única de delandistrogene moxeparvovec ($1,33 \times 10^{14}$ genomas de vetor por quilograma; n = 63) ou placebo (n = 62). Na semana 52, o desfecho primário, a alteração na pontuação NSAA em relação ao valor basal, não foi alcançado (média dos mínimos quadrados de 2,57 (delandistrogene moxeparvovec) contra 1,92 (placebo); diferença entre os grupos, 0,65; intervalo de confiança (IC) de 95%, -0,45 a 1,74; P = 0,2441). Os desfechos secundários de eficácia incluíram a expressão média de microdistrofina na semana 12: 34,29% (tratados) contra 0,00% (placebo). Outros desfechos secundários de eficácia na semana 52 (diferenças entre os grupos, IC de 95%) foram: Tempo para Levantar (-0,64 (-1,06, -0,23)), Caminhada/Corrida de 10 metros (-0,42 (-0,71, -0,13)), velocidade de passada no percentil 95 (0,10 (0,00, 0,19)), Caminhada/Corrida de 100 metros (-3,29 (-8,28, 1,70)), tempo para subir 4 degraus (-0,36 (-0,71, -0,01)), PROMIS Mobilidade e Extremidades Superiores (0,05 (-0,08, 0,19); -0,04 (-0,24, 0,17)) e número de habilidades NSAA adquiridas/melhoradas (0,19 (-0,67, 1,06)). No total, 674 eventos adversos foram registrados com delandistrogene moxeparvovec e 514 com placebo. Não houve mortes, descontinuações ou eventos adversos mediados por complemento clinicamente significativos; 7 pacientes (11,1%) apresentaram 10 eventos adversos graves relacionados ao tratamento. Delandistrogene moxeparvovec não resultou em uma melhoria significativa na pontuação NSAA na semana 52. Alguns desfechos secundários favorecem numericamente o tratamento, embora nenhuma diferença estatisticamente significativa tenha sido observada. A segurança foi gerenciável e consistente com os resultados

de ensaios anteriores de delandistrogene moxeparvovec.

Em outubro de 2023, há um press release da indústria demonstrando os resultados iniciais de eficácia do estudo Embark, em fase III, que avaliou 124 participantes com idade entre 4 e 7 anos. Os resultados iniciais mostram que, um ano após o tratamento, a pontuação funcional geral (escala NSAA) foi melhor para o grupo tratado (2,6) do que para o grupo placebo (1,6), mas a diferença não foi estatisticamente significativa. As crianças tratadas com SRP-9001 se levantaram um pouco mais rápido do que as que tomaram placebo (-0,64 segundos) e foram mais rápidas para caminhar 10 metros (-0,42 segundos), ambas diferenças significativas.

Em 20 junho de 2024, FDA expandiu a aprovação para indivíduos deambulantes e não deambulantes com 4 anos de idade ou mais com DMD e uma mutação confirmada no gene DMD, exceto naqueles com qualquer deleção no exon 8 e/ou exon 9 no gene DMD, nos quais seu uso é contraindicado. Há dados insuficientes de segurança disponíveis atualmente para apoiar o uso do Elevidys em indivíduos com menos de 4 anos de idade. Segundo o FDA: "Embora o grande estudo randomizado do Elevidys não tenha conseguido atingir seu endpoint primário estatístico de melhora versus placebo na NSAA, o FDA considerou que as observações sobre os endpoints secundários e endpoints exploratórios eram convincentes e indicavam benefício clínico em comparação ao placebo. Esses endpoints incluem melhorias no tempo para levantar do chão, caminhada/corrida de 10 metros, tempo para subir quatro degraus e níveis de CPK", todos estes desfechos secundários.

Além disso, as análises realizadas por diversos revisores do FDA e estatísticos foram unânimes ao demonstrar que o desfecho primário não foi atingido, assim como a grande maioria dos desfechos secundários. Além disso, não ficou claro se houve uma correlação entre a alteração na expressão da proteína microdistrofina na semana 12 e as consequências clínicas desse achado.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Os benefícios do Elevidys no tratamento de pacientes com DMD, deambulantes, com idade de 4 a 7 anos de idade, demonstram uma melhora em funções essenciais, como a capacidade de ficar em pé, caminhar e subir escadas. Esses benefícios superam os riscos associados ao tratamento em estudos de fase 1/2 e fase 3. Entretanto, estes resultados não foram replicados em outros estudos, não sendo possível comprovar de maneira inequívoca o seu benefício. Após essa faixa etária, os benefícios não são claros.

Os resultados preliminares e dados parciais do estudo ajudaram a fundamentar a aprovação acelerada do Elevidys pelo **FDA** para o tratamento de DMD, mas mais dados de acompanhamento de longo prazo continuam sendo necessários para entender completamente os benefícios e os riscos do tratamento.

Em 15 de janeiro de 2025, a Roche submeteu à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) o pedido de incorporação do *Elevidys*, etapa necessária para a oferta do medicamento no Sistema Único de Saúde (SUS). A Conitec está analisando a solicitação.

Em nota publicada no portal Gov.br em 29/01/25, o "Ministério da Saúde adianta que, em respeito à capacidade técnica e à abrangência assistencial do Sistema Único de Saúde (SUS), as infusões do medicamento *Elevidys*, bem como o acompanhamento pré e pós-tratamento dos

pacientes com DMD, serão realizados em unidades hospitalares públicas do SUS, em serviços de referência em doenças raras, conforme previsto na Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras."

A Pauta da 139ª Reunião Ordinária CONITEC - Comitê de Medicamentos - Pós Reunião dia 2 publicada em 04/04/2025 concluiu: "Apreciação inicial do delandistrogeno moxeparvoveque para o tratamento de pacientes pediátricos deambuladores com idade entre 4 e 7 anos, diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne e mutação confirmada no gene DMD, sem deleção nos éxons 8 e/ou 9 e que possuem título de anticorpos < 1:400. **Recomendado o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável.**"

A Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM) também se posicionou a respeito do tema: "A SBGM entende que a raridade da DMD, a heterogeneidade clínica da apresentação da doença e a variabilidade nos desfechos primários tornam difícil identificar populações de controle bem pareadas, grandes o suficiente para fornecer o poder estatístico necessário para detectar efeitos de tratamento clinicamente importantes em ciclos de tempo relativamente curtos. E dada a necessidade médica não atendida, a natureza grave, progressiva e irreversível da doença com início na primeira infância, entendemos que é razoável aceitar menos certeza sobre a eficácia do que em outras circunstâncias. Entendemos que valorizar desfechos secundários nestas circunstâncias, muitas vezes é necessário. Mas, mesmo cientes das dificuldades e obstáculos das pesquisas clínicas para drogas órfãs, no atual grau de evidência científica apresentada do ELEVIDYS, entendemos que a balança de segurança/efetividade/custo ainda não viabiliza a sua aplicação comercial no Brasil."

Outro ponto a ser considerado e que está ressaltado nesse documento é que, ao receber uma terapia gênica com um vetor adenovírus-associado, o paciente desenvolve anticorpos contra esse vetor. Isso significa que, no futuro, a possibilidade de administrar outra terapia gênica utilizando o mesmo vetor seria improvável, devido à resposta imunológica contra ele.

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

Conclusão

Tecnologia: Delandistrogene moxeparvovec-rokl (ELEVIDYS)

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: CONSIDERANDO o diagnóstico de DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE (DMD) em paciente com 7 anos, conforme dados médicos acostados ao processo.

CONSIDERANDO-SE que a FDA expandiu a idade de tratamento para pacientes com 4 anos ou mais, com aprovação tradicional para os deambulantes e aprovação acelerada para os não deambulantes, com recente restrição aos pacientes não deambulantes devido a efeitos colaterais.

CONSIDERANDO-SE que os resultados da terapia com o ELEVIDYS ainda são incipientes (Fase 3), apesar dos resultados positivos, não foram replicados em coortes maiores e não consta como recomendação de tratamento nos guidelines atuais de tratamento da doença.

CONSIDERANDO-SE o posicionamento emitido pela Sociedade Brasileira de Genética Médica (SBGM): "o atual grau de evidência científica apresentada do ELEVIDYS, entendemos que a balança de segurança/efetividade/custo ainda não viabiliza a sua aplicação comercial no Brasil".

CONSIDERANDO a Pauta da 139ª Reunião Ordinária CONITEC - Comitê de Medicamentos - Pós Reunião dia 2 publicada em 04/04/2025 sobre a apreciação inicial do delandistrogeno

moxeparvoveque (ELEVIDYS) recomendando o encaminhamento à consulta pública com parecer desfavorável pela CONITEC.

CONSIDERANDO-SE que essa terapia foi aprovada pela ANVISA em situações clínicas específicas, mas que a avaliação inicial da mesma pela CONITEC foi desfavorável e também não é citada no Informe 03/2022, referente aos "Medicamentos para tratamento da Distrofia Muscular de Duchenne".

CONCLUI-SE que NÃO HÁ elementos técnicos suficientes para sustentar a indicação da droga na presente situação.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas: 1. Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:465.

2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251.

3. Araujo APQC, et al. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 2: rehabilitation and systemic care. *Arq Neuropsiquiatr* 2018;76(7):481-489.

4. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, Phase III trial. *Lancet* 390(10101), 1489–1498 (2017).

5. Hoy SM. Delandistrogene Moxeparvovec: First Approval. *Drugs*. 2023 Sep;83(14):1323-1329.

6. Zaidman CM, Proud CM, McDonald CM, Lehman KJ, Goedeker NL, Mason S, Murphy AP, Guridi M, Wang S, Reid C, Darton E, Wandel C, Lewis S, Malhotra J, Griffin DA, Potter RA, Rodino-Klapac LR, Mendell JR. Delandistrogene Moxeparvovec Gene Therapy in Ambulatory Patients (Aged ≥4 to <8 Years) with Duchenne Muscular Dystrophy: 1-Year Interim Results from Study SRP-9001-103 (ENDEAVOR). *Ann Neurol*. 2023 Nov;94(5):955-968.

7. Mendell JR, Sahenk Z, Lehman KJ, Lowes LP, Reash NF, Iammarino MA, Alfano LN, Lewis S, Church K, Shell R, Potter RA, Griffin DA, Hogan M, Wang S, Mason S, Darton E, Rodino-Klapac LR. Long-term safety and functional outcomes of delandistrogene moxeparvovec gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy: A phase 1/2a nonrandomized trial. *Muscle Nerve*. 2024 Jan;69(1):93-98. doi: 10.1002/mus.27955. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37577753.

8. Sarepta Therapeutics Announces Topline Results from EMBARK, a Global Pivotal Study of ELEVIDYS Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. Sarepta Therapeutics. Communiqué de presse du 30 Octobre 2023. Disponível em: <https://investorrelations.sarepta.com/news-releases/news-release-details/sarepta-therapeutics-announces-topline-results-embark-global-0>

9. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-expands-approval-gene-therapy-patients-duchenne-muscular-dystrophy>

10. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/radar/2022/informemht_distrofiamuscularduchene.pdf/view

11. <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-4.486-de-29-de-novembro-de-2024-598851375>

12. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-aprova-registro-de-primeiro-produto-de-terapia-genica-para-distrofia-muscular-de-duchenne-dmd>

12. Mendell JR, Muntoni F, McDonald CM, Mercuri EM, Ciafaloni E, Komaki H, Leon-Astudillo C, Nascimento A, Proud C, Schara-Schmidt U, Veerapandiyam A, Zaidman CM, Guridi M, Murphy AP, Reid C, Wandel C, Asher DR, Darton E, Mason S, Potter RA, Singh T, Zhang W, Fontoura P, Elkins JS, Rodino-Klapac LR. AAV gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: the EMBARK phase 3 randomized trial. *Nat Med.* 2025 Jan;31(1):332-341. doi: 10.1038/s41591-024-03304-z. Epub 2024 Oct 9. PMID: 39385046; PMCID: PMC11750718.

13. McDonald CM, Elkins JS, Dharmarajan S, Gooch K, Ciobanu T, Lansdall CJ, Murphy AP, McDougall F, Mercuri EM, Audhya I; EMBARK Study Group. Caregiver Global Impression Observations from EMBARK: A Phase 3 Study Evaluating Delandistrogene Moxeparvovec in Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurol Ther.* 2025 Feb;14(1):211-225. doi: 10.1007/s40120-024-00685-8. Epub 2024 Nov 26. PMID: 39589719; PMCID: PMC11762026.

14. https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/reuniao_conitec/2025/Pauta139Reunio_Medicamentos.rev.pdf/view

NatJus Responsável: Nacional

Instituição Responsável: Hospital Israelita Albert Einstein

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: NÃO FOI IDENTIFICADO NOS ANEXOS DOCUMENTAÇÃO COMPROBATÓRIA DE NEGATIVA ADMINISTRATIVA DE FORNECIMENTO DA TECNOLOGIA SOLICITADA POR ENTIDADE PÚBLICA VINCULADA AO SUS.

NÃO FOI IDENTIFICADO NOS ANEXOS DECLARAÇÃO DE HIPOSSUFICIÊNCIA ECONÔMICA, DESCRITA COMO TAL.

FOI IDENTIFICADA SOLICITAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA COM ANÁLISE INICIAL PELA CONITEC PARA A TECNOLOGIA SOLICITADA, COM PARECER DESFAVORÁVEL, SENDO ENCAMINHADA À CONSULTA PÚBLICA EM 04/04/2025.