

## **NOTA TÉCNICA Nº 509/2023 - NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 25ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5023389-68.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: 14/02/2023
- 1.5. Data da Resposta: 23/02/2023

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 20/09/2014 – 08 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular de Duchenne – CID10 G71.0.

### **3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)**

#### **(3) Aos especialistas do NATJ-US/SP:**

**3.1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento da doença de que padece o autor e com que resultados?**

Sim.

O atalureno foi registrado no Brasil em abril de 2019.

**3.2. O medicamento tem registro na Anvisa? Está incorporado ao SUS? Houve proposta da Conitec de incorporação que tenha sido recusada pelo Ministério da Saúde, ou proposta de não incorporação?**

Sim.

Não está disponível no SUS.

Há um ALERTA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO elaborado pelo Ministério da Saúde com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

**3.3. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?**

Não. O tratamento disponível no SUS é sintomático: corticosteroides (prednisona e fosfato sódico de prednisolona), com a finalidade de retardar a progressão da perda de

força e função da musculatura esquelética; os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, maleato de enalapril), os betabloqueadores (succinato e tartarato de metoprolol, atenolol, cloridrato de dobutamina e cloridrato de propranolol), os diuréticos (acetazolamida, espironolactona e furosemida) e os anticoagulantes (heparina sódica e varfarina sódica), para auxiliar na função cardiovascular, e o antagonista dos receptores histamínicos H2 (cloridrato de ranitidina), para os pacientes com refluxo gastroesofágico, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. 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

**3.4. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?**

Não há.

**3.5 A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?**

Não, é um granulado para suspensão oral, administrado em três doses ao dia

**3.6 O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento?**

Não

**3.7 O que seria mais custoso ao Erário, o medicamento pretendido ou aqueles fornecidos pelo SUS? Segundo o critério custo-efetividade, qual o mais indicado? Por quê?**

Não foram realizados estudos de custos.

**3.8 Outros esclarecimentos julgados pertinentes.**

#### **4. Descrição da Tecnologia**

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

- Ataluren (Translarna) – 40 mg/Kg/dia - primeira dose (6hr) – 1 sachê de 250 mg; segunda dose (12hr) – 1 sachê de 250 mg a tarde; terceira dose (18hr) – 1 sachê de 250 mg a noite.

4.2. Princípio Ativo: Atalureno

4.3. Registro na ANVISA: 1577000010028

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: corticosteroides (prednisona e fosfato sódico de prednisolona), com a finalidade de retardar a progressão da perda de força e função da musculatura esquelética; os inibidores da enzima de

conversão da angiotensina (captopril, maleato de enalapril), os betabloqueadores (succinato e tartarato de metoprolol, atenolol, cloridrato de dobutamina e cloridrato de propranolol), os diuréticos (acetazolamida, espironolactona e furosemida) e os anticoagulantes (heparina sódica e varfarina sódica), para auxiliar na função cardiovascular, e o antagonista dos receptores histamínicos H2 (cloridrato de ranitidina), para os pacientes com refluxo gastroesofágico, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica. 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.

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: Atalureno

4.7.2. Laboratório: PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.

4.7.3. Marca comercial: Translarna

4.7.3. Apresentação: 250 MG GRAN SUS OR CT 30 ENV AL

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 45.654,41

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 62.526,87

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED.

Referência fevereiro/2023. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>

4.9. Recomendações da CONITEC: Ainda não existe PCDT publicado para a distrofia muscular de Duchenne. O teste genético para comprovação de mutação sem sentido está disponível no SUS (Portaria SAS/MS 199/2014). Não há recomendação do CONITEC, apenas monitoramento do horizonte tecnológico do Ataluren para doença de Duchenne, de dezembro de 2018, com evidências de melhora de alguns sintomas da doença.

## **5. Discussão e Conclusão**

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária, de caráter recessivo, ligada ao cromossomo X - portanto afeta mais os indivíduos do sexo masculino. 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. Ocorrem também complicações respiratórias, ortopédicas e cardíacas. 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 progressiva. Em geral, ocorre perda de deambulação independente por volta dos 13 anos de idade.

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

Dentre os possíveis medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento sintomático das manifestações da DMD, encontram-se os corticosteroides (prednisona e fosfato sódico de prednisolona), com a finalidade de retardar a progressão da perda de força e função da musculatura esquelética; os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (captopril, maleato de enalapril, succinato e tartarato de metoprolol), os betabloqueadores (atenolol, cloridrato de dobutamina e cloridrato de propranolol), os diuréticos (acetazolamida, espironolactona e furosemida) e os anticoagulantes (heparina sódica e varfarina sódica), para auxiliar na função cardiovascular, e o antagonista dos receptores histamínicos H2 (cloridrato de ranitidina), para os pacientes com refluxo gastroesofágico, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica Terapias de suporte como fisioterapia, fornecimento de órteses, cadeiras de rodas e ventiladores mecânicos para uso em domicílio.

#### 5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Atalureno é destinado ao tratamento apenas dos pacientes portadores da mutação sem sentido no gene distrofina, que corresponde a um percentual pequeno (13%) dentre os portadores de DMD. Os pacientes sem mutação sem sentido (nonsense) não devem usar o atalureno. Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorizados regularmente, a cada 6 ou 12 meses, devido ao risco de lesões nos rins. Atalureno aumenta a nefrotoxicidade dos antibióticos intravenosos da classe aminoglicosídeos. Portanto deve-se evitar o uso concomitante desses medicamentos.

Bushby et al (2014) conduziram um ECR, de fase IIb, multicêntrico, duplo-cego, comparando a eficácia e a segurança de ataluren com placebo, em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. Foram incluídos 174 pacientes do sexo masculino, com idade igual ou superior a cinco anos, dos quais 57 foram direcionados para placebo, 57 para ataluren em uma dose diária de 40mg/kg e 60 para ataluren em uma dose diária de 80mg/kg. Dos

174 pacientes, 124 (71%) estavam recebendo glicocorticoides, as alterações nos regimes destes medicamentos foram mínimas e nenhum paciente interrompeu o uso de glicocorticoides durante o estudo. O desfecho primário foi a distância de caminhada de 6 minutos (6MWD). Os desfechos secundários medidos foram à alteração na função muscular proximal e alteração na força exercida durante a flexão e extensão do joelho. Além da qualidade de vida, avaliada pelo Inventário de Qualidade de Vida Pediátrica (PedsQL). Observaram-se declínios médios na 6MWD em 48 semanas de 42,6 e 12,9 metros para o placebo e para o ataluren 40mg/kg/dia, respectivamente ( $\Delta = 29,7$ metros;  $p = 0,149$ ). A hipótese do estudo era que a mudança média na 6MWD da linha de base para 48 semanas seria 30 metros melhor em pelo menos um braço de ataluren versus placebo. Na população ITT corrigida, em uma análise post hoc, foram observados declínios médios na 6MWD na semana 48 de 44,1 e 12,8 metros para o placebo e para o ataluren 40mg/kg/dia, respectivamente ( $\Delta = 31,3$ metros;  $p = 0,056$ ). A diferença na variação média na 6MWD desde a linha de base até a semana 48 entre placebo e ataluren na dose de 80mg/kg/dia não foi significativa. Os desfechos secundários (testes de função temporizada) mostraram diferenças significativas entre ataluren 40mg/kg/dia e placebo. As medidas de desfecho secundárias não relacionadas ao funcionamento físico não mostraram diferença entre o ataluren e o placebo.

Ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou eficácia e segurança do ataluren. Realizado em 230 pacientes de 7 a 16 anos de idade, portadores da distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido confirmada por exame genético. O principal desfecho foi a capacidade do ataluren retardar a progressão da doença, avaliado pela diferença entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) no dia da triagem e após 48 semanas de tratamento. Resultados: ataluren 40 mg/Kg/dia x placebo: Tempo para subir 4 degraus =  $-1,4s$  ( $p = 0,058$ ); Tempo para descer 4 degraus =  $-2,0s$  ( $p = 0,012$ ); Correr/andar 10 m:  $-1,1 s$  ( $p = 0,117$ )

### 5.3. Parecer

- ( ) Favorável  
( X ) Desfavorável

### 5.4. Conclusão Justificada:

A medicação é uma droga ainda pouco estudada. Diante das evidências atuais, não há avaliação da função pulmonar ou cardíaca, pontos extremamente relevantes na evolução da doença. Apesar do possível benefício marginal apontado pela terapêutica, não parece

um medicamento fundamental ao tratamento da doença em questão, não sendo recomendado seu uso levando em consideração as evidências científicas atuais.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

( ) SIM, com potencial risco de vida

( ) SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

( X ) NÃO

#### 5.5. Referências bibliográficas:

[http://conitec.gov.br/images/Sintese\\_Evidencias/2017/SE\\_037\\_Ataluren\\_DistrofiaMuscularDuchenne.pdf](http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2017/SE_037_Ataluren_DistrofiaMuscularDuchenne.pdf)

Araujo, A. P. Q. C., De Carvalho, A. A. S., Cavalcanti, E. B. U., Saute, J. A. M., Carvalho, E., França Junior, M. C., ... Zanuteli, E. (2017). Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 1: Diagnosis, steroid therapy and perspectives. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 75(8), 589–599. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170112>

Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanigan KM, et al. PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477-87. doi: 10.1002/mus.24332.

MCDONALD CM, CAMPBELL C, TORRICELLI RE, FINKEL RS, FLANIGAN KM, GOEMANS N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 23 de 2017;390(10101):1489–98.

BUSHBY K, FINKEL R, WONG B, BAROHN R, CAMPBELL C, COMI GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. outubro de 2014;50(4):477–87

Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Iannaccone ST, Jones KJ, Kirschner J, Mah JK, Mathews KD, McDonald CM, Mercuri E, Nevo Y, Péréon Y, Renfroe JB, Ryan MM, Sampson JB, Schara U, Sejersen T, Selby K, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wei LJ, Wong BL, Elfring G, Souza M, McIntosh J, Trifillis P, Peltz SW, Muntoni F; PTC124-GD-007-DMD Study Group; ACT DMD Study Group; Clinical Evaluator Training Groups. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res*. 2020 Oct;9(14):973-984. doi: 10.2217/ce-2020-0095. Epub 2020 Aug 27. PMID: 32851872.



Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Mesas AE, Pozuelo-Carrascosa D, Martínez-Vizcaíno V. Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020 Sep;7(9):1738-1752. doi: 10.1002/acn3.51149. Epub 2020 Aug 10. PMID: 33325654; PMCID: PMC7480922.

**Considerações NAT-Jus/SP:** A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

**Equipe NAT-Jus/SP**