

NOTA TÉCNICA Nº 1605/2022 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Botucatu – TRF3
- 1.3. Processo nº: 5000591-88.2020.4.03.6131
- 1.4. Data da Solicitação: 21/07/2022
- 1.5. Data da Resposta: 03/08/2022

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/09/1998 – 23 anos
- 2.2. Sexo: M
- 2.3. Cidade/UF: Botucatu/SP
- 2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), com mutação do gene da Distrofina – CID 10 G71.0

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: medicamento
Translarna® (Ataluren) - 2 sachês de 250mg de manhã, 3 sachês de 250mg meio-dia e 1 sachê de 125mg à 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:

O tratamento da distrofia muscular é principalmente sintomático, com fisioterapia, e medicamentos fornecidos pelo SUS:

- 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 (Relatório da CONITEC, 2017).

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

4.7.4. Apresentação:

- 250 MG GRAN SUS OR CT 30 ENV AL

- 125 MG GRAN SUS OR CT 30 ENV AL

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo:

- Sachês de 250mg: R\$ 25.525,77

- Sachês de 125mg: R\$ 18.431,10

4.7.6. Preço máximo de venda ao Consumidor:

- Sachês de 250 mg (30 envelopes): R\$ 62.526,87

- Sachês de 125mg (30 envelopes): R\$ 31.263,43

4.8. Tratamento mensal:

4.8.1. Dose diária recomendada: 2 sachês de 250mg de manhã, 3 sachês de 250mg meio-dia e 1 sachê de 125mg à noite.

4.8.2. Preço máximo dose mensal de venda ao Governo: R\$ 146.059,95

4.8.3. Preço máximo dose mensal de venda ao Consumidor: R\$ 343.897,78

4.9. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência julho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Não há recomendação do CONITEC, apenas monitoramento do horizonte tecnológico do Atalureno para doença de Duchenne, de dezembro de 2018, com evidências de melhora de alguns sintomas da doença:

“Abordagens para o tratamento específico da DMD também estão sendo exploradas, tornando o panorama terapêutico para crianças mais promissor. Entre essas abordagens está o medicamento oral atalureno (Translarna®), que atua na leitura de códons de parada introduzidos prematuramente por mutações sem sentido (nonsense) – presentes em 10-15% dos pacientes com DMD. Através desse mecanismo, o medicamento permite a produção de maiores quantidades de distrofina funcional.”

O atalureno recebeu registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em abril de 2019 (Registro: 15770000) e seu uso foi aprovado para pacientes pediátricos com idade a partir de 5 anos, deambulantes, do sexo masculino, com DMD resultante de uma mutação nonsense no gene da distrofina. Em 2021 o uso foi ampliado para crianças com mais de 2 anos.”

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Estudos evidenciam alguma melhora e retardo de progressão da distrofia muscular em uso do Ataluren, porém não são resultados muito satisfatórios e demonstram principalmente melhora da marcha dos pacientes. O ataluren demonstrou ser bem tolerado, apresentando eventos adversos leves ou moderado, em sua maioria.

O estudo Stride com Ataluren mostra alguma melhora em função cardíaca dos pacientes comparado ao tratamento convencional sozinho, porém os achados não foram estatisticamente significantes.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da marcha e retardo na evolução da distrofia dos pacientes.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O Ataluren é recomendado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne em pessoas com idade igual ou superior a cinco anos, que conservam a capacidade da marcha. Essa recomendação da ANVISA foi ampliada, em 2021 para crianças com mais de dois anos. A distrofia muscular de Duchenne não tem cura e o seu tratamento se baseia na terapia sintomática. O Ataluren é recomendado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne em pessoas com idade igual ou superior a cinco anos, que conservam a capacidade da marcha. O ataluren demonstrou ser bem tolerado no ensaio clínico, apresentando eventos adversos leves ou moderado, em sua maioria. O NICE recomenda o ataluren para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne, mas reforça a necessidade de se buscar uma relação custo/benefício favorável para o seu financiamento, considerando a incerteza dos benefícios clínicos relevantes na prática clínica.

A maior parte dos estudos feitos sobre Ataluren e distrofia muscular de Duchenne, avaliam marcha e capacidade pulmonar, e vários estudos mostram boa tolerabilidade do medicamento e eficácia promissora em retardar a deterioração da doença.

Quando os sintomas e a deterioração muscular já está instalada há tempos, os estudos sugerem melhora, mas não tem resultados estatisticamente significantes e a avaliação do ritmo de deterioração não é conclusivo.

As datas de início dos sintomas, da diminuição da capacidade pulmonar ou diminuição da força miocárdica parecem ser importantes para determinar essa melhora ou diminuição da progressão da doença. Não temos esses dados no relatório médico. Pela falta de eficácia clara do medicamento no quadro do paciente em questão, consideramos desfavoravelmente à solicitação.

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:

Monitoramento horizonte tecnológico, março 2022. Medicamentos para tratamento da distrofia muscular de duchenne. Disponível em:

http://conitec.gov.br/images/pdf/2022/20220505_InformeMHT_DistrofiaMuscularDuchenne.pdf

Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, Gordish-Dressman H, Jiang J, Trifillis P, Zhu J, Kristensen A, Santos CL, Henricson EK, McDonald CM, Desguerre I; STRIDE; CINRG Duchenne Natural History Investigators. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res.* 2020 Apr;9(5):341-360. doi: 10.2217/cer-2019-0171. Epub 2020 Jan 30. PMID: 31997646; PMCID: PMC7610147.

Michael, E., Sofou, K., Wahlgren, L. *et al.* Long term treatment with ataluren—the Swedish experience. *BMC Musculoskelet Disord* **22**, 837 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04700-z>

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), “Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Ataluren para Distrofia Muscular

de Duchenne.” 2018, [Online]. Disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Radar/alerta_MHT_04_Atalureno_Duchenne.pdf.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubMed - NCBI - Duchenne Muscular Dystrophy. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

www.conitec.gov.br: Síntese de evidências 2017: Ataluren, distrofia muscular de Duchenne

National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Learning About Duchenne Muscular Dystrophy. National Human Genome Research Institute (NHGRI). April 18, 2013. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/>. Acesso em: 04 abr. 2017.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group.. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):77-93. doi:10.1016/S1474-4422(09)70271-6.

National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Duchenne and Becker muscular dystrophy. Genetics Home Reference (GHR). February 2012. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/duchenne-and-becker-muscular-dystrophy#statistics>. Acesso em: 04 abr. 2017.

Haldeman-Englert C. Duchenne muscular dystrophy. *MedlinePlus*. February 3, 2014; April 18, 2013. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000705.htm>. Acesso em: 04 abr. 2017.

Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group.. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):177-89. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70272-8.

Almac Pharma Services. Translarna™. EPAR: Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. 08 Mar. 2017. Disponível em:

<http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf>. Acesso em: 03 abr. 2017.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Published: 20 July 2016. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense-mutation-in-the-dystrophin-gene-1394899207621>>. Acesso em: 03 abr. 2017.

Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, Connolly AM, Day JW, Flanigan KM, Goemans N, Jones KJ, Mercuri E, Quinlivan R, Renfroe JB, Russman B, Ryan MM, Tulinius M, Voit T, Moore SA, Lee Sweeney H, Abresch RT, Coleman KL, Eagle M, Florence J, Gappmaier E, Glanzman AM, Henricson E, Barth J, Elfring GL, Reha A, Spiegel RJ, O'donnell MW, Peltz SW, Mcdonald CM; 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.

5.6. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP