

Nota Técnica 73826

Data de conclusão: 27/04/2022 16:57:17

Paciente

Idade: 7 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Montenegro/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 5ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 73826

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? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: ATALURENO

Via de administração: VO

Posologia: atalureno 250mg, 1 sachê 3x ao dia, uso contínuo

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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: ATALURENO

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 atalureno, no que se refere à sua classe farmacológica e alvo terapêutico.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ATALURENO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 32.081,16

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ATALURENO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ATALURENO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O atalureno é um composto denominado ‘não aminoglicosídeo’ capaz de promover a leitura ribossomal de mutações sem sentido que, quando não identificadas pelo ribossomo, levam à produção de uma proteína distrofina encurtada e não funcional. Esse mecanismo é conhecido como read-through of nonsense mutations leading to premature termination codons (RT-PTC) que, em tradução livre, pode ser lido como “promoção da leitura ribossomal de mutações sem sentido que levam a códons de terminação prematura” (3). Assim, pode-se dizer que, em pacientes que apresentam DMD com mutação sem sentido, o uso do atalureno diminui o impacto da referida mutação, permitindo a produção de um quantitativo de proteína distrofina de tamanho normal e, portanto, funcional.

Em pesquisa ao ClinicalTrials.gov, serviço de registro e acompanhamento de estudos clínicos do governo americano, foram identificados 11 ensaios clínicos de fases 2 e 3 que tiveram o uso do atalureno em pacientes com DMD como objeto de análise. Desses, destacamos um estudo de fase 3 (4), uma vez que este apresenta resultados consonantes aos apresentados pelos estudos de fase 2 que pautaram a aprovação sanitária do atalureno (5,6).

O supracitado ensaio clínico de fase 3 (4) tratou-se de um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, que avaliou eficácia e segurança do atalureno em 230 pacientes com idade entre 7 e 16 anos, portadores de DMD com mutação sem sentido confirmada por investigação genética. Os pacientes foram randomizados na proporção 1:1, sendo 115 designados ao grupo que recebeu o atalureno, enquanto os outros 115 receberam placebo. Para a randomização foi considerada a idade, o tempo de uso prévio de corticoesteróides e a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) ao recrutamento. O principal desfecho foi a capacidade do atalureno retardar a progressão da doença, avaliado pela diferença entre a TC6M inicial e aquela aferida após 48 semanas de tratamento. Às 48 semanas, a alteração média observada no TC6M foi de -47,7 metros (Desvio Padrão/DP 9,3 metros) para pacientes tratados com atalureno e -60,7 metros (DP 9,3 metros) para pacientes tratados com placebo, não sendo identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos (diferença média de 13 metros entre os grupos, DP 10,4 metros, IC95% -7,4 a 33,4; P=0,213), demonstrando não superioridade do atalureno frente ao tratamento placebo para este desfecho. Diferença estatisticamente significativa foi observada apenas no subgrupo de pacientes que apresentaram TC6M entre 300 e 400 metros no recrutamento (diferença média de 42,9 metros entre os grupos, DP 15,9 metros, IC95% 11,8 a 74,0; P=0,007). Contudo, há de se considerar o largo intervalo de confiança, demonstrando incremento em termos de distância percorrida que variou entre 11 a 74 metros. Esta observação é importante na medida em que é considerada clinicamente relevante uma diferença de, pelo menos, 30 metros (7). Nas análises de subgrupos de pacientes com TC6M de menos de 300m ou de mais de 400m no recrutamento tampouco foram identificadas mudanças significativas (4).

Ainda sobre o mesmo estudo, foi considerado como desfecho secundário de função muscular proximal as diferenças nos seguintes testes de função: tempo para subir 4 degraus, tempo para descer 4 degraus e tempo para correr/andar 10 metros. De maneira similar ao observado nos resultados do desfecho primário, não foram observadas diferenças estatística ou clinicamente significantes, uma vez que estas variaram entre 1 e 2 segundos apenas. Os pacientes também

foram avaliados quanto suas habilidades motoras e funcionais, a partir da aplicação da escala NSAA (do inglês North Star Ambulatory Assessment), a cada 8 semanas durante o seguimento, sem que tenha sido identificada diferença nos escores apresentados pelos grupos que receberam o tratamento e o placebo (4).

Quanto à segurança, o tratamento pleiteado foi bem tolerado e os eventos adversos observados foram de gravidade leve a moderada, incluindo vômito, diarreia, dor abdominal/nos membros/costas/cabeça e infecções respiratórias. Oito (3%) pacientes (n=4 por grupo) relataram eventos adversos graves; todos, exceto um evento no grupo placebo (função hepática anormal considerada possivelmente relacionada ao tratamento) foram considerados não relacionados ao tratamento (4).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: quando comparado ao placebo, não foram observadas diferenças estatísticas ou clinicamente significantes.

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

Conclusão

Tecnologia: ATALURENO

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: 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, sendo capaz de provocar melhora substancial nos sintomas motores dos pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, tornando prematura a assunção de que esta é uma tecnologia que se traduz em benefícios clinicamente relevantes. De fato, à luz das evidências disponíveis, os resultados que sustentam benefício no uso da tecnologia limitam-se à relevância estatística de apenas um subgrupo de pacientes analisados, apresentando incertezas quanto ao benefício clínico mesmo para esse subgrupo. Sua aprovação pela agência sanitária europeia, e o subsequente estabelecimento de um programa de acesso ao tratamento pelo governo inglês representa a oportunidade de um entendimento mais amplo quanto à sua segurança, eficácia e eficiência clínicas, uma vez que torna a tecnologia disponível a um conjunto de pacientes elegíveis por um longo período de tempo. Acredita-se que os resultados deste monitoramento, bem como os demais estudos que poderão surgir, podem trazer resultados que mudem o cenário atual quanto ao impacto clínico do uso da tecnologia pleiteada.

Outrossim, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com atalureno está estimado em, aproximadamente 1,2 milhões de reais. Se identificado que, para obter o benefício clínico, será necessário uso contínuo do produto e, considerando que a sobrevivência 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 cinco anos, pode ser grosseiramente estimado em 30 milhões de reais. 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. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões de custo e custo-efetividade, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos

públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Em suma, trata-se de uma tecnologia que carece 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.A

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, sendo capaz de provocar melhora substancial nos sintomas motores dos pacientes diagnosticados com distrofia muscular de Duchenne, tornando prematura a assunção de que esta é uma tecnologia que se traduz em benefícios clinicamente relevantes. De fato, à luz das evidências disponíveis, os resultados que sustentam benefício no uso da tecnologia limitam-se à relevância estatística de apenas um subgrupo de pacientes analisados, apresentando incertezas quanto ao benefício clínico mesmo para esse subgrupo.

Sua aprovação pela agência sanitária europeia, e o subsequente estabelecimento de um programa de acesso ao tratamento pelo governo inglês representa a oportunidade de um entendimento mais amplo quanto à sua segurança, eficácia e eficiência clínicas, uma vez que torna a tecnologia disponível a um conjunto de pacientes elegíveis por um longo período de tempo. Acredita-se que os resultados deste monitoramento, bem como os demais estudos que poderão surgir, podem trazer resultados que mudem o cenário atual quanto ao impacto clínico do uso da tecnologia pleiteada.

Outrossim, é importante notar que o custo para um ano de tratamento com atalureno está estimado em, aproximadamente 1,2 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 cinco anos, pode ser grosseiramente estimado em 30 milhões de reais. 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. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração dessas questões de custo e custo-efetividade, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Em suma, trata-se de uma tecnologia que carece 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:

1. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. Distrofia muscular. 8 Jan 2016. Disponível em: <http://bvsmms.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. 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

3. Namgoong JH, Bertoni C. Clinical potential of ataluren in the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2016 May 13;6:37-48. doi: 10.2147/DNND.S71808. PMID: 30050367; PMCID: PMC6053089.
4. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, Heydemann P, Kaminska A, Kirschner J, Muntoni F, Osorio AN, Schara U, Sejersen T, Shieh PB, Sweeney HL, Topaloglu H, Tulinius M, Vilchez JJ, Voit T, Wong B, Elfring G, Kroger H, Luo X, McIntosh J, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Peltz SW, Mercuri E; Clinical Evaluator Training Group; ACT DMD Study Group. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep 23;390(10101):1489-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28728956.
5. 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.
6. Bushby K, Finkel R, Wong B et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve* 50(4), 477–487 (2014).
7. MCDONALD CM, HENRICSON EK, ABRESCH RT, FLORENCE J, EAGLE M, GAPPMAIER E, et al. THE 6-MINUTE Walk Test and other Clinical Endpoints in Duchenne Muscular Dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study. *Muscle Nerve*. setembro de 2013;48(3):357–68.
8. 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
9. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (HST3). Publicado em 20 de julho de 2016.
10. NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (review of HST3); ID1642. Previsão de publicação em 25 de janeiro de 2023.

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 cinco anos de idade, apresenta laudo médico atestando diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), firmado em novembro de 2020, uma vez identificada mutação “sem sentido” (do inglês, nonsense) no gene DMD, responsável pela codificação da proteína distrofina. À época, a parte autora encontrava-se internada para investigação de alterações laboratoriais, em específico o aumento das creatinoquinas observado após episódio de síncope. Ao exame clínico apresentava cansaço para deambular médias distâncias, dores nos membros inferiores e episódios de queda; avaliação neurológica identificou fraqueza muscular nos membros inferiores, além de hiperlordose e hipertrofia das panturrilhas, levando à suspeita diagnóstica de DMD. Ainda, conforme o laudo médico, datado de maio de 2021, a parte autora iniciou tratamento com corticoterapia e teve indicação de uso do fármaco atalureno, pleiteado em processo, com objetivo de conquistar maior força muscular, retardando a progressão da condição. Não estão disponíveis maiores detalhes quanto à situação atual da parte autora.

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. Este gene, uma vez mutado, produz uma distrofina de tamanho inferior, não funcional. Desta forma, 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, cujo mecanismo é conhecido como salto de exon; e o atalureno, tecnologia reconhecida como read-through (1).