NOTA TÉCNICA Nº 0842/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

1.1. Solicitante: [redacted]
1.2. Processo nº 5001770-35.2021.4.03.6127
1.3. Data da Solicitação: 17/02/2025
1.4. Data da Resposta: 25/02/2025

2. Paciente

2.1. Data de Nascimento/Idade: 16/08/2013 – 11 anos
2.2. Sexo: Masculino
2.3. Cidade/UF: Mogi-Guaçu/SP
2.4. Histórico da doença: Distrofia Muscular Duchenne (CID G71)

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

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;
Sim.

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;
Não.

(c) Comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;
Não.

(d) Imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;
Não.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
TRANSLARNA – ATALURENO 250MG	atalureno	1577000010028	não	• corticosteroides (prednisona e fosfato sódico de prednisolona), com a finalidade de retardar a progressão da perda de força e função da musculatura esquelética, • 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, • antagonista dos receptores histamínicos H2 (cloridrato de ranitidina), para os pacientes com refluxo gastroesofágico, (Componente Básico da Assistência Farmacêutica)	não
TRANSLARNA - ATALURENO 1000MG	atalureno	1577000010036	não		não

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	Preço Máximo de venda ao Governo	Dose diária	Custo Anual
TRANSLARNA 250 MG	TRANSLARNA	PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.	250 MG GRAN SUS OR CT 30 ENV AL	R$ 31.548,21	1 saqueta de 250 mg diluída em 30 ml de água pela manhã e no horário do almoço.	R$ 757.157,04
TRANSLARNA 1000 MG	TRANSLARNA	PTC FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA.	1000 MG GRAN SUS OR CT 30 ENV AL	R$ 126.193,37	1 saqueta de 1000mg diluída em 50 ml de água, à noite.	R$ 1.514.320,44
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO						**R$ 2.271.477,48**
MÉDICO PRESCRITOR			**SAÚDE SUPLEMENTAR**			

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência fevereiro/2025.
4.3. Recomendações da CONITEC: Não foi avaliado pela CONITEC o uso do atalureno para incorporação pelo SUS. A CONITEC publicou documento, em dezembro de 2018, citando-o no rol de monitoramento do horizonte tecnológico, com possibilidade de melhora apenas 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.

O ataluren permite a leitura ribossômica do RNAm que contém um códon de parada prematuro (que ocasiona a doença ao terminar a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo), o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo. A atividade de ataluren é seletiva para a leitura do códon de terminação prematura, sem afetar os códons de terminação normal; acredita-se que esta seletividade é resultante de diferenças na estrutura do RNAm e no ambiente na proximidade de um códon de terminação normal versus um códon de terminação prematura.

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 (Δ = 29,7metros; 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 (Δ = 31,3metros; 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 significante. 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 atalureno. 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 atalureno 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: atalureno 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).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida.

5.3. Parecer
( ) Favorável
(x) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação pleiteada 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. Ensaios clínicos devem ser encorajados para determinar o seu potencial benefício.

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:

https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/radar/2018/alerta_mht_04_atalureno_duchene.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., … Zanoteli, E. (2017). Brazilian consensus on duchenne muscular dystrophy. Part 1: Diagnosis, steroid therapy andperspectives. 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, Vílchez 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/cer-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.

6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.
A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteada pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:
» Componente Básico da Assistência Farmacêutica: destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.
» Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica: financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.
» Componente Especializado da Assistência Farmacêutica: este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT

estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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