Nota Técnica 387737

Data de conclusão: 09/08/2025 10:01:22

Paciente

Idade: 9 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Gravataí/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 387737

CID: G71.0 - Distrofia muscular

Diagnóstico: G71.0 - 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: Uso oral: 1) Atalureno (Translarna) sachê 250mg - contínuo. Tomar 1 sachê pela manhã, 1 sachê depois do almoço e 2 sachês à noite, deve-se dissolver o sachê em 30ml de líquido ou alimentos pastosos.

Uso contínuo? -

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.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ATALURENO

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ATALURENO

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ATALURENO

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
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-though 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 14 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 significante 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 significante 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 estatistica 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, diarréia, 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).

Outro ensaio clínico de fase 3 (Estudo 019) (8), multicêntrico e aberto, avaliou a eficácia e segurança do atalureno em pacientes com idade entre 2 e 28 anos, portadores de DMD com mutação sem sentido, que haviam recebido atalureno (combinado com terapia paliativa e corticosteróides) em estudos anteriores, patrocinados pela indústria farmacêutica. Esse grupo foi comparado a uma coorte externa de história natural (CINRG DNHS) (9), composta por pacientes que receberam apenas terapia paliativa e corticosteróides. Foi realizado o pareamento por escore de propensão para identificar pacientes com características semelhantes em relação a preditores de progressão da doença. O desfecho primário avaliado foi a segurança do uso de atalureno. Dos 94 pacientes incluídos no estudo 019, 91 (96,8%) apresentaram um total de 1.282 eventos adversos emergentes do tratamento, sendo 33% eventos graves - apenas um deles considerado pelo investigador como relacionado ao uso do atalureno. Esses dados de segurança, no entanto, não foram comparados com os da coorte externa.

Ainda, foram analisados dois desfechos secundários: a idade na perda da deambulação e no declínio da função respiratória. Cabe destacar que o desfecho relacionado à perda da deambulação foi mensurado de forma distinta entre os grupos. No Estudo 019, ela foi definida como a idade em que a progressão da doença para perda de deambulação foi relatada como um evento, ou como a idade da primeira de duas visitas consecutivas em que o paciente levou mais de 30 segundos para correr/caminhar 10 metros. Já na coorte CINRG DNHS, a perda da deambulação foi definida como a idade em que o paciente relatou passar a utilizar cadeira de rodas em tempo integral. O tratamento com atalureno associado à terapia paliativa foi relacionado a um atraso significativo de aproximadamente 2,2 anos na idade da perda da deambulação, em comparação com a terapia paliativa isolada (15,5 anos vs. 13,3 anos; p = 0,0006). Quanto ao desfecho de declínio respiratório — definido como capacidade vital forçada (CVF) < 60% —, apenas pacientes não deambulantes foram incluídos na análise. Destes, o tratamento com atalureno mais terapia paliativa resultou em um atraso de 3,0 anos na queda da capacidade vital forçada, em comparação com a terapia paliativa isolada (18,1 anos vs. 15,1 anos, p = 0,0004) (8). Esse estudo apresenta limitações metodológicas relevantes, como potenciais vieses na aferição e no relato dos desfechos.

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
Atalureno	250 MG GRAN49 SUS OR CT 30 ENV AL		R$ 38.998,14	R$ 1.910.908,86

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

A tabela acima foi construída em consulta à tabela CMED, em julho de 2025, e de acordo com a prescrição médica, estimando o custo para um ano de tratamento.

O atalureno é produzido e comercializado pelo laboratório farmacêutico PTC Therapeutics, sob nome comercial de TranslarnaTM. Trata-se de uma tecnologia, previamente aprovada sob regime condicional, ou seja, carecendo de dados que sustentem sua efetividade, pela agência sanitária europeia (EMA - European Medicines Agency) no ano de 2014. Sua aprovação na agência sanitária brasileira se deu em 2019, com indicação restrita aos pacientes com dois anos ou mais, que apresentem distrofia muscular de Duchenne e confirmação molecular de mutação sem sentido, concedida sob regime de avaliação acelerada, visto sua aplicação no tratamento de uma condição rara. Este regime permite que uma tecnologia possa ser legalmente comercializada mesmo quando os estudos que demonstrem sua eficácia tenham sido realizados considerando desfechos substitutos ao invés de desfechos clínicos, ou existam incertezas quanto à sua eficácia e segurança mesmo quando avaliados desfechos clínicos, como é o caso do atalureno (10).

Contudo, em março de 2025, a autorização condicional de comercialização do atalureno na União Europeia não foi renovada pela Comissão Europeia, seguindo a recomendação do Comitê de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA. A decisão se baseou no fato de que a eficácia do medicamento não foi confirmada em estudos clínicos, mesmo nas subpopulações mais promissoras. Os dados apresentados, incluindo análises exploratórias e registros comparativos, foram considerados insuficientes e metodologicamente fracos, e os efeitos sobre a produção de distrofina foram mínimos. Apesar da necessidade terapêutica, a EMA concluiu que os benefícios do atalureno não superam os riscos, levando ao fim da sua autorização de uso no tratamento da distrofia muscular de Duchenne causada por mutações nonsense (11)

Cabe ainda destacar que o atalureno, apesar de já ter sido submetido à apreciação da agência sanitária americana (FDA, do inglês Food and Drug Administration), não conquistou autorização para comercialização dentro do país, nem em regime de avaliação acelerada. A agência justifica a negativa no fato de que os resultados de eficácia não apresentaram incremento clinicamente relevante no tratamento da distrofia muscular de Duchenne causada por mutações nonsense. (12)

Em 2023, o National Institute for Health and Care Excellence, do governo britânico, recomendou o atalureno para pessoas com 2 anos ou mais, com distrofia muscular de Duchenne causada por mutação do tipo nonsense no gene da distrofina, desde que ainda consigam andar. Essa recomendação está condicionada à oferta do medicamento pela empresa dentro de um acordo comercial específico. Evidências do mundo real indicam que o atalureno pode retardar a progressão da doença e adiar a perda da capacidade de andar. No entanto, os benefícios em fases mais avançadas e na sobrevida são incertos. Apesar das limitações nos dados e incertezas no modelo de custo-efetividade, o acordo comercial firmado

tornou o uso do atalureno aceitável dentro dos critérios do NICE para tecnologias altamente especializadas, e por isso ele foi recomendado (13)
O Canada's Drug Agency (CDA-AMC), órgão regulatório do Canadá, iniciou e, posteriormente, cancelou a avaliação do medicamento atalureno, em 2019 (14). Desde então, não identificamos novas análises com este medicamento.

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

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. Em verdade, à luz das evidências disponíveis, a tecnologia foi equivalente ao placebo em testes motores.
Sua aprovação de comercialização condicional pela agência sanitária europeia, e o subsequente estabelecimento de um programa de acesso ao tratamento pelo governo inglês, representam 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 largo período de tempo. No entanto, em março de 2025, a autorização condicional de comercialização do atalureno não foi renovada pela Comissão Europeia, diante da ausência de comprovação de eficácia clínica do medicamento, mesmo nas subpopulações mais promissoras. Contudo, apesar dos benefícios serem incertos, acredita-se que os resultados dos 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 mais de 1,9 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 oito anos, supera 40 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 provimento jurisdicional da tecnologia pleiteada no 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://bvsms.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]. Walthman (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, 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.

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. McDonald CM, Muntoni F, Penematsa V, Jiang J, Kristensen A, Bibbiani F, Goodwin E,

Gordish-Dressman H, Morgenroth L, Werner C, Li J, Able R, Trifillis P, Tulinius M; Study 019 investigators. Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients. J Comp Eff Res. 2022 Feb;11(3):139-155. doi: 10.2217/cer-2021-0196. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34791888; PMCID: PMC8787621.

9. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Han JJ, Escolar DM, Florence JM, Duong T, Arrieta A, Clemens PR, Hoffman EP, Cnaan A; Cinrg Investigators. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study--a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: design of protocol and the methods used. Muscle Nerve. 2013 Jul;48(1):32-54. doi: 10.1002/mus.23807. Epub 2013 May 16. PMID: 23677550; PMCID: PMC4147958.

10. 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

11. European Medicines Agency (EMA). Translarna: EMA re-confirms non-renewal of authorisation for Duchenne muscular dystrophy medicine [Internet]. Amsterdam: EMA; 2025 Mar 28 [cited 2025 Jul 31]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/news/translarna-ema-re-confirms-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine

12. FDA Briefing Document. Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting. September 28, 2017. NDA 200896 - Ataluren.

13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene: Highly specialised technologies guidance (HST22) [Internet]. London: NICE; 2023 Feb 22 [cited 2025 Jul 31]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/hst22/chapter/1-Recommendations

14. Canada's Drug Agency. Ataluren [Internet]. 2019 [cited 2025 Jul 31]. Available from: https://www.cda-amc.ca/ataluren

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatório de médica geneticista (Evento 1, OUT6), emitido em 20/01/2025, a parte autora, com 8 anos de idade, é portadora de distrofia muscular de Duchenne. Foi encaminhada para avaliação genética por apresentar fraqueza muscular, quedas da própria altura, sinal de Gowers positivo e CPK aumentada (7456 U/L). Realizou painel genético para distrofias musculares, que identificou uma mutação nonsense no gene DMD, o que confirma o diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (Evento 1, EXMMED12). Não há, contudo, informações sobre o quadro atual do paciente e informações

sobre tratamentos já empregados nos autos do processo. Neste contexto, pleiteia o provimento jurisdicional de atalureno (Evento 1, RECEIT9).

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).