

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 11/2017**

**Ataluren para o tratamento da distrofia  
muscular de Duchenne**

**Belo Horizonte**

**Março - 2017**

Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)

UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS



2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Wallace Breno Barbosa  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Translarna™ (ataluren).

**Indicação na bula:** Translarna™ é indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação *nonsense* (DMDmn) no gene distrofina, em pacientes com capacidade de marcha e com idade igual ou superior a cinco anos. A eficácia não foi demonstrada em doentes sem capacidade de marcha<sup>(6)</sup>.

**Pergunta:** o ataluren é eficaz e seguro para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne?

**Evidências:** foi analisado um ensaio clínico randomizado que avaliou o ataluren em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, comparado com placebo. A diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos entre o ataluren e o placebo, o desfecho primário avaliado, não foi estatisticamente significativa entre todos os indivíduos randomizados. Os resultados foram favoráveis ao ataluren quanto a alteração na função muscular proximal e a alteração na força exercida durante a flexão e a extensão do joelho, comparado com o placebo. O ataluren foi geralmente bem tolerado. Não houve descontinuações do estudo devido a eventos adversos e, em sua maioria, os eventos adversos foram leves ou moderados. O ensaio clínico selecionado foi patrocinado pela empresa titular da autorização de introdução do ataluren no mercado.

**Conclusões:** 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. Considerando a incerteza dos benefícios clínicos relevantes do ataluren na prática clínica, há que se buscar uma relação custo/benefício que seja favorável para o seu financiamento. O ataluren demonstrou ser bem tolerado, apresentando eventos adversos leves ou

moderado, em sua maioria. O ataluren não tem registro de comercialização no Brasil.

## CONTEXTO

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma forma rapidamente progressiva de distrofia muscular. É causada por uma alteração (mutação) em um gene, chamado gene de DMD, responsável por codificar a proteína muscular distrofina, que pode ser herdado nas famílias de forma recessiva, ligada ao X, e ocorre frequentemente nas pessoas sem uma história familiar conhecida. Indivíduos que têm DMD têm perda progressiva da função muscular e fraqueza, por não produzirem a distrofina em seus músculos<sup>(1)</sup>.

A DMD é diagnosticada de várias maneiras<sup>(1)</sup> e deve ser realizado por um especialista neuromuscular, que possa avaliar o indivíduo clinicamente e rapidamente acessar e interpretar as investigações apropriadas no contexto da apresentação clínica<sup>(2)</sup>. Um diagnóstico clínico pode ser feito quando um indivíduo tem fraqueza muscular progressiva simétrica. Os sintomas apresentam-se antes dos cinco anos de idade e têm frequentemente níveis extremamente elevados de creatina quinase<sup>1</sup>, que podem ser detectados a partir de um exame de sangue e é uma medida de danos musculares. Níveis elevados pode ser o resultado de múltiplas razões, incluindo lesão muscular aguda, ou condição crônica, como a DMD<sup>(1)</sup>.

Uma biópsia muscular pode ser feita para procurar níveis anormais de distrofina no músculo. A proteína distrofina pode ser visualizada pela coloração da amostra muscular com um corante especial. Um músculo que tem quantidades médias de distrofina aparecerá com a técnica de coloração. Um paciente com DMD não apresentará esta coloração ao redor das células musculares. Alguns indivíduos podem ter uma quantidade intermediária da proteína distrofina e muitas vezes são classificados como tendo distrofia muscular Becker<sup>(1)</sup>.

Testes genéticos em uma amostra de sangue para mudanças no gene DMD podem ajudar a estabelecer o diagnóstico de DMD, sem realizar uma biópsia muscular. Os testes genéticos estão em constante mudança, mas os métodos

---

<sup>1</sup>Uma enzima que está presente normalmente em altas concentrações nas células musculares do corpo. Durante o processo de degeneração ou ruptura muscular, as células musculares são quebradas e seus conteúdos encontram migram para a corrente sanguínea.

atualmente em uso procuram grandes alterações no gene (supressão/duplicação) ou examina os aminoácidos que explicam as instruções encontradas no gene DMD (sequenciamento). Juntos, estes dois métodos podem detectar a doença causando alterações em cerca de 95% dos pacientes. Aqueles indivíduos que não apresentam uma alteração detectada no gene DMD e que são diagnosticados com DMD por biópsia, ainda têm uma mudança no seu gene, mas são em áreas do gene que não são detectadas por estas técnicas. No entanto, os resultados do teste genético podem não ser conclusivos de um diagnóstico de DMD, e apenas a biópsia muscular pode dizer o nível de proteína distrofina<sup>(1)</sup>.

Para os demais indivíduos, uma combinação de achados clínicos, história familiar, concentração de creatina quinase no sangue e biópsia muscular com estudos de distrofina confirmam o diagnóstico<sup>(1)</sup>. O objetivo do cuidado em torno do diagnóstico é fornecê-lo de forma precisa e rápida, permitindo o início das intervenções apropriadas, o apoio e a educação contínuos, minimizando a duração e o impacto de um processo de diagnóstico potencialmente prolongado<sup>(2)</sup>.

### **1-População acometida:**

Com uma condição recessiva ligada ao cromossomo X, a chance de passar a cópia alterada do gene para uma criança é diferente para homens e mulheres. A DMD ocorre principalmente em meninos, no entanto, estudos recentes têm mostrado que algumas meninas portadoras, aproximadamente 20%, apresentarão sintomas de DMD, incluindo fraqueza muscular e anormalidades cardíacas. Os sintomas geralmente aparecem em meninos de um a seis anos e, entre seis e 11 anos, há um declínio constante na força muscular. Até a idade de 10 anos, aparelhos podem ser necessários para andar. Se não tratada, os meninos afetados tornam-se dependentes de cadeira de rodas antes dos 13 anos de idade. Sendo uma desordem hereditária, os riscos incluem uma história familiar de DMD<sup>(1)</sup>.

### **2-Prevalência/Incidência:**

A DMD afeta aproximadamente um em 3.500 nascimentos masculinos em todo o mundo<sup>(1)</sup>. Entre 400 e 600 meninos nos Estados Unidos nascem com DMD e distrofia muscular de Becker a cada ano<sup>(3)</sup>.

### 3-Curso da doença:

Normalmente, o primeiro sintoma perceptível é o atraso de marcos motores, incluindo sentar e ficar de forma independente. A média de idade para andar em indivíduos com DMD é de 18 meses. Há fraqueza muscular progressiva das pernas e músculos pélvicos, que está associada a uma perda de massa muscular. Os músculos da panturrilha inicialmente aumentam e este tecido muscular é eventualmente substituído por gordura e tecido conjuntivo (pseudo-hipertrofia). Contrações musculares ocorrem nas pernas, tornando os músculos inutilizáveis porque as fibras musculares se encurtam e a fibrose ocorre no tecido conjuntivo. Ocasionalmente, pode haver dor nas panturrilhas. Esta fraqueza muscular causa uma marcha *waddling*<sup>2</sup> e dificuldade em subir escadas<sup>(1)</sup>.

A fraqueza muscular também ocorre nos braços, pescoço e outras áreas, mas não tão severamente ou tão cedo quanto na metade inferior do corpo. Os ossos desenvolvem anormalmente, causando deformidades esqueléticas da coluna vertebral e outras áreas. Fraqueza muscular e deformidades esqueléticas frequentemente contribuem para distúrbios respiratórios<sup>(1)</sup>.

Cardiomiopatia (coração aumentado) ocorre em quase todos os casos, começando no início da adolescência em alguns, e em todos após a idade de 18 anos. Esta forma de doença cardíaca enfraquece o coração, impedindo-o de bombear o sangue eficientemente. Mais tarde, o músculo cardíaco torna-se ampliado e os problemas cardíacos se desenvolvem em uma condição conhecida como miocardiopatia dilatada. Sinais e sintomas de cardiomiopatia dilatada podem incluir batimentos cardíacos irregulares (arritmia), falta de ar, cansaço extremo (fadiga) e inchaço das pernas e pés. Esses problemas cardíacos pioram rapidamente e tornam-se fatais, na maioria dos casos. Complicações respiratórias e cardiomiopatia são causas comuns de morte<sup>(1)</sup>.

---

<sup>2</sup> Transtorno da marcha, marcha bamboleante (miopática); marcha anserina, marcha de pato.

A deficiência intelectual pode ocorrer, mas não é inevitável e não piora à medida que a doença progride. Poucos indivíduos com DMD vivem além de seus 30 anos<sup>(1)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Translarna™

**2-Princípio ativo:** ataluren

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Citar:

Não.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim       Não

EMA

Sim       Não

Indicação: tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação *nonsense* (DMDmn) no gene distrofina, em pacientes com capacidade de marcha e com idade igual ou superior a cinco anos. A eficácia não foi demonstrada em doentes sem capacidade de marcha.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Não há nenhuma cura conhecida para a DMD. O tratamento visa controlar os sintomas para melhorar a qualidade de vida do indivíduo<sup>(4)</sup>. Desta forma, o paciente e a família devem se engajar ativamente com o profissional médico que coordena os cuidados clínicos. Dependendo das circunstâncias, há a necessidade da participação de outros especialistas no tratamento, como neurologista ou neurologista pediátrico, especialista em reabilitação, neurogeneticista, pediatra ortopedista, pediatra e médicos da atenção primária. A entrada de diferentes especialistas e a ênfase das intervenções mudarão à medida que a doença progride<sup>(2)</sup>.

O efeito mais devastador da DMD é sobre a musculatura esquelética, com a consequente perda de força e função. As intervenções farmacológicas, como os esteroides (prednisona, prednisolona e deflazacorte), podem retardar a perda de força muscular e podem ser iniciados quando a criança é diagnosticada ou quando a força muscular começa a diminuir<sup>(4)</sup>. As intervenções de fisioterapia envolvendo o uso de exercícios e atividades suaves e o manejo do sistema musculoesquelético para prevenir/minimizar contratura e deformidade, buscam amenizar esta situação<sup>(5)</sup>. No entanto, o uso de esteroides e a falta de atividade física podem levar ao ganho de peso excessivo. Além disso, a inatividade pode tornar a doença muscular pior, reforçando a necessidade da atividade física e da fisioterapia para manter a força muscular e a função<sup>(4,5)</sup>.

Suplementos como coenzima Q10, creatina, carnitina, aminoácidos (glutamina, arginina), e anti-inflamatórios/antioxidantes (óleo de peixe, extratos de chá verde, vitamina E) estão sendo utilizados, no entanto, os efeitos destes tratamentos não foram comprovados<sup>(2,4)</sup>. A ciclosporina tem sido utilizada e tem melhorado a função clínica em crianças, mas o seu uso é controverso devido à miopatia induzida por este medicamento<sup>(4)</sup>.

Potenciais drogas modificadoras de doenças, como a pentoxifilina, vários agentes herbáceos ou botânicos<sup>(2)</sup>, células estaminais e a terapia genética podem ser utilizadas no futuro, mas são necessárias pesquisas adicionais<sup>(2,4)</sup>.

Outros tratamentos podem incluir a cirurgia para tratar as contraturas severas e a escoliose, o manejo agressivo da cardiomiopatia dilatada (incluindo o transplante cardíaco em casos graves), medicamentos para ajudar a função cardíaca (tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, betabloqueadores, diuréticos e anticoagulantes), ventilação assistida (utilizada durante o dia ou a noite), aparelhos ortopédicos (como chaves e cadeiras de rodas) para melhorar a mobilidade, inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores histamínicos H<sub>2</sub> (para pessoas com refluxo gastroesofágico)<sup>(4,5)</sup>. A prática comum é prescrever bloqueadores ácidos em crianças com corticoterapia ou bifosfonatos orais para evitar complicações como a gastrite e para prevenir a esofagite por refluxo<sup>(5)</sup>.

Os laxantes e estimulantes são necessários se o paciente tiver constipação aguda ou impactação fecal, e o uso de enemas pode ser necessário, ocasionalmente. O uso diário de laxantes, como leite de magnésia, lactulose ou polietilenoglicol, é necessário se os sintomas persistirem. No caso de constipação persistente, a adequação da ingestão de líquido livre deve ser determinada e abordada. A suplementação com fibra dietética para constipação crônica ou severa pode piorar os sintomas, particularmente se a ingestão de líquidos não for aumentada<sup>(5)</sup>.

Para o tratamento eficaz da dor, exige-se uma determinação precisa da causa. As intervenções para o tratamento da dor incluem fisioterapia, correção postural, órteses adequadas e individualizadas, reforços de cadeiras de rodas e leitos e abordagens farmacológicas (como relaxantes musculares e medicamentos anti-inflamatórios). As intervenções farmacológicas devem levar em conta possíveis interações com outros medicamentos (como os esteroides e os anti-inflamatórios não esteroides) e seus efeitos colaterais, particularmente aqueles que podem afetar negativamente a função cardíaca ou respiratória<sup>(5)</sup>.

A busca pelo bem estar psicossocial para o paciente e seus familiares compreendem o tratamento da DMD. As avaliações psicossociais são direcionadas para as áreas de ajuste emocional e enfrentamento, funcionamento neurocognitivo, desenvolvimento de fala e linguagem, a possível presença de distúrbios do espectro autista e apoio social. As intervenções psicossociais dependerão do indivíduo, mas devem estar disponíveis para atender a um amplo espectro de necessidades. A psicoterapia, as intervenções sociais, educacionais, farmacológicas e de apoio, como um coordenador de cuidados com conhecimento e experiência em doenças neuromusculares, evitam os problemas sociais e o isolamento social que ocorrem no contexto da DMD<sup>(2)</sup>.

O acompanhamento e o tratamento da DMD requer uma abordagem multidisciplinar, que incida sobre medidas preventivas e intervenções ativas para abordar todos os aspectos da doença. A implementação de estratégias de cuidados abrangentes pode alterar favoravelmente o curso natural da doença e melhorar a função, a qualidade de vida e a longevidade do paciente<sup>(5)</sup>.

## 2-Genérico

Sim

Não

## 3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

Segundo a OMS, a dose diária definida (DDD) para o medicamento ataluren é de 2.800mg/dia. Sendo administrado por via oral, todos os dias, em três doses. A primeira dose deve ser tomada de manhã, a segunda ao meio do dia e a terceira à noite. Os intervalos posológicos recomendados são de seis horas entre as doses da manhã e do meio do dia, seis horas entre as doses do meio do dia e da noite e 12 horas entre a dose da noite e a primeira dose do dia seguinte. A dose recomendada é de 10mg/kg de peso corporal de manhã, 10mg/kg de peso corporal ao meio do dia e 20mg/kg de peso corporal à noite (para a dose diária total de 40mg/kg de peso corporal)<sup>(6)</sup>.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE) na elaboração do NICE guidance intitulado: *Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene*, publicado no dia 20 de julho de 2016, considerou em sua evidência econômica o preço de 2.532 GBP da caixa com 30 sachês de ataluren 125mg. O NICE assumiu uma faixa de peso mediano de 24 a 26kg para os pacientes, gerando um custo total por pessoa e por ano de tratamento com ataluren o valor de 220.256 GBP<sup>(7)</sup>.

Convertendo GBP (Libra Esterlina) em BRL (Real Brasil), considerando a conversão do dia 10 de abril de 2017, do Banco Central do Brasil, GBP 1 = 3,8987 BRL<sup>(8)</sup>:

- ataluren 125mg, caixa com 30 sachês: 9.871,51 BRL,
- tratamento anual por pessoa: 858.712,07 BRL<sup>(8)</sup>.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros: redução na progressão da doença

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1):**03/04/2017

**Pergunta estruturada:** o ataluren é eficaz e seguro para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne?

**Base pesquisada:** PUBMED

**Data da busca (2):** 03/04/2017

**Pergunta estruturada:** o ataluren é eficaz e seguro para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne?

**Base pesquisada:** Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR), que avaliou o ataluren para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

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. Um paciente descontinuou o estudo na sexta semana, o restante completou 48 semanas. 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). De acordo com os autores, o ataluren foi geralmente bem tolerado em ambos os níveis de dose, não houveram descontinuações do estudo devido a eventos adversos e a maioria dos eventos adversos emergentes no tratamento foi leve ou moderada. As alterações nos parâmetros laboratoriais e físicos geralmente não foram clinicamente significativas. Os eventos adversos mais comuns relatados no tratamento foram: vômitos (56,1% no grupo de 40mg/kg/dia de ataluren, 45,0% no grupo 80mg/kg/dia e 38,6% no grupo placebo), dor de cabeça (38,6% no grupo de 40mg/kg/dia de ataluren, 25,0% no grupo 80mg/kg/dia e 24,6% no grupo placebo) e diarreia (19,3% no grupo de 40mg/kg/dia de ataluren, 28,3% no grupo 80mg/kg/dia e 24,6% no grupo placebo). Na população *intent-to-treat* (ITT), 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. Este estudo foi patrocinado pela empresa titular da autorização de introdução do ataluren no mercado<sup>(9)</sup>.

## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

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 H<sub>2</sub> (cloridrato de ranitidina), para os pacientes com refluxo gastroesofágico, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica<sup>(10)</sup>.

Dentre os possíveis procedimentos disponibilizados pelo SUS, compatíveis com o tratamento da DMD e registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP)<sup>(11)</sup>, destacam-se:

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
03.01.05.001-5	ACOMPANHAMENTO E AVALIACAO DOMICILIAR DE PACIENTE SUBMETIDO À VENTILAÇÃO MECANICA NÃO INVASIVA - PACIENTE/MÊS
03.01.05.006-6	INSTALACAO / MANUTENCAO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA DOMICILIAR
03.02.05.002-7	ATENDIMENTO FISIOTERAPÊUTICO NAS ALTERAÇÕES MOTORAS
03.01.07.010-5	ATENDIMENTO/ACOMPANHAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE-DIA - 15 ATENDIMENTOS-MÊS)
03.01.07.012-1	TRATAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (1 TURNO PACIENTE- DIA - 20 ATENDIMENTOS-MÊS)

---

03.01.07.013-0 TRATAMENTO INTENSIVO DE PACIENTE EM REABILITAÇÃO FÍSICA (2 TURNOS PACIENTE-DIA - 20 ATENDIMENTOS-MÊS)

---

O SUS também disponibiliza órteses, próteses e materiais especiais (grupo 07, da tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP), que possibilitam a locomoção e as atividades da vida diária dos pacientes<sup>(11)</sup>. Como por exemplo:

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
07.01.01.001-0	ANDADOR FIXO / ARTICULADO EM ALUMÍNIO COM QUATRO PONTEIRAS.
07.01.01.002-9	CADEIRA DE RODAS ADULTO / INFANTIL (TIPO PADRÃO)
07.01.01.010-0	CARRINHO DOBRÁVEL PARA TRANSPORTE DE CRIANÇA COM DEFICIÊNCIA
07.01.01.011-8	BENGALA CANADENSE REGULÁVEL EM ALTURA (PAR)
07.01.01.013-4	MULETA AXILAR TUBULAR EM ALUMÍNIO REGULÁVEL NA ALTURA (PAR)
07.01.01.022-3	CADEIRA DE RODAS MOTORIZADA ADULTO OU INFANTIL
07.01.01.024-0	CADEIRA DE RODAS PARA BANHO COM ENCOSTO RECLINÁVEL
07.01.02.019-9	ÓRTESE PELVICO-PODALICA METALICA PARA ADULTO COM OU SEM APOIO ISQUIATICO

---

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### ■ NICE

O ataluren foi recomendado pelo NICE, em 20 de julho de 2016, para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne, em pessoas com idade igual ou superior a cinco anos, que conservam a capacidade da marcha. A recomendação é condicionada à apresentação de um preço aceitável e previamente acordado entre o sistema de saúde e o fornecedor, mediante o conhecimento do paciente quanto aos critérios de inclusão, manutenção e interrupção no financiamento do tratamento. De acordo com o NICE, considerando a incerteza nos benefícios clínicos do ataluren e a necessidade de se buscar uma relação custo/benefício favorável, o paciente deverá ter ciência que o tratamento poderá não ser financiado continuamente<sup>(7)</sup>.

É válido registrar que o desfecho primário dos ECR considerados na evidência clínica do NICE *guidance*, foi a distância de caminhada de 6 minutos (6MWD). O grupo de revisão de evidências que participou da elaboração deste *guidance* concluiu que o 6MWD foi apropriado para avaliar os benefícios do tratamento com ataluren nos ensaios clínicos, mas que não era rotineiramente usado na prática clínica<sup>(7)</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distrofia muscular de Duchenne não tem cura e o seu tratamento se baseia na terapia sintomática, como a utilização dos corticosteroides no retardo da perda da função e da força muscular, a principal consequência desta doença. 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 não tem registro de comercialização no Brasil, mas possui autorização na União Europeia desde 2014. Os resultados do ensaio clínico, de acordo com os autores, foram favoráveis ao ataluren quanto à

diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos, a alteração na função muscular proximal e a alteração na força exercida durante a flexão e a extensão do joelho, comparado com o placebo. No entanto, a diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos entre o ataluren e o placebo, o desfecho primário avaliado, não foi estatisticamente significativa na população *intent-to-treat*. Esta diferença só foi estatisticamente significativa na população *intent-to-treat* corrigida. 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. De acordo com o NICE, o desfecho primário, distância de caminhada de seis minutos, foi apropriado para avaliar os benefícios do tratamento com ataluren nos ensaios clínicos, mas não era rotineiramente usado na prática clínica. O ensaio clínico selecionado foi patrocinado pela empresa titular da autorização de introdução do ataluren no mercado.

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf)>. Acesso em: 03 abr. 2017.

7. 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.
8. Banco Central do Brasil. Disponível em: <<http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>>. Acesso em: 10 abr. 2017.
9. 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.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2014 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 9. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 230 p. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/30/Rename-2014-v2.pdf>>. Acesso em: 04 abr. 2016.
11. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 04 abr. 2017.