



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS FEDERAL Nº 0556/2019

Rio de Janeiro, 17 de junho de 2019.

Processo nº 5036860-76.2019.4.02.5101
ajuizado por [REDACTED]

[REDACTED] neste ato representado por [REDACTED]

O presente parecer visa atender a solicitação de informações técnicas do **15º Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Atalureno** (Translama™).

I – RELATÓRIO

1. Para a elaboração deste Parecer foram considerados os documentos médicos acostados ao Processo, mais recentes e com maior relevância, pois são suficientes para apreciação do quadro clínico e plano terapêutico instituído.
2. Em Evento1_COMP2_páginas 20-23 há documentos médicos do Centro de Ciências da Saúde – Instituto de Neurologia Deolindo Couto da Universidade Federal do Rio de Janeiro preenchido em 30 de maio de 2019 pela neurologista [REDACTED] que descreve que o Autor, de 15 anos e 6 meses, está sendo acompanhado na Instituição desde 21 de fevereiro de 2017. Nascido de parto cesárea a termo foi reinternado em UTI pediátrica nos primeiros dias de vida por ter apresentado vôlvo intestinal (torção das alças intestinais), não necessitando de correção cirúrgica. A mãe observava que o bebê era hipotônico e não se sustentava sentado. Apresentou atraso nas etapas de desenvolvimento psicomotor vindo a andar apenas aos 3 anos. Por volta dos 5 anos apresentava marcha digitígrada, com quedas frequentes, hiperlordose lombar e cansaço fácil. Foi submetido à biópsia do fígado por apresentar aumento de enzimas hepáticas e encaminhado pela ortopedia para gastroenterologista. Essa profissional ao observar a sua marcha, por volta dos 9 anos, solicitou avaliação neurológica e aventou a suspeita de doença neuromuscular procedendo-se assim as investigações. Apresentava a enzima muscular CPK muito elevada e aos 9 anos tornou-se restrito a cadeiras de rodas. Realizou biópsia muscular com imunohistoquímica que evidenciou fraca reação para proteína Distrofina (rod domain). O exame genético de biologia molecular, através de sequenciamento de nova geração (SNG), evidenciou uma variante patogênica cuja mutação de ponto (c.3196G>T) com código de parada prematuro (stop códon-nonsense) para produção da proteína, no gene da Distrofina (Xp21). Esta alteração genética leva o indivíduo a apresentar deficiência na produção de uma proteína (Distrofina), proteína que, junto com outras, forma um complexo importante que liga o citoesqueleto da fibra muscular à matriz extracelular, através da membrana celular, sendo responsável pela proteção e sustentação da fibra e pela força muscular. Este desarranjo na estrutura por deficiência da Distrofina acarreta a **Distrofia Muscular de Duchenne/ Becker (DMD/B)**. É descrito que a DMD/B é a forma mais comum das distrofias musculares na infância, acometendo cerca de 1 em 3500 nascimentos do sexo masculino. Está ligada ao cromossoma X sendo uma doença degenerativa, grave, progressivamente incapacitante de cunho genético. Clinicamente se caracteriza por fraqueza e atrofia muscular que se inicia



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

antes dos 5 anos de vida levando a alterações posturais como lordose lombar acentuada, alterações da marcha que se torna digitigrada e com bácia de quadril característica (andar de pato ou marcha anserina), com quedas frequentes. Dificuldade de subir escadas e erguer-se da cadeira. O quadro evolui com o tempo para os membros superiores, incapacitando o acometido de erguê-los, dificultando sua alimentação e atividades da vida diária. Retrações de tendões levam a andar nas pontas dos pés e com o tempo se torna cadeirante (em torno de 10 anos de idade). Há acometimento das articulações dos joelhos e quadris impedindo-se de estender os membros inferiores. A doença compromete também a musculatura cardíaca e respiratória que levam ao óbito precoce. A musculatura lisa também é acometida tornando o trânsito intestinal mais lento. A sobrevivência depois dos 20 anos de idade é possível dependendo de cuidados especiais como ventilação não invasiva, cuidados cardiorrespiratórios e fisioterapia. Aproximadamente 30% dos casos cursam com déficit cognitivo e dificuldade de aprendizado. É, portanto, uma doença devastadora gerando um impacto muito importante na qualidade de vida da criança e de seus familiares. Antes a única abordagem medicamentosa disponível para se tratar a doença era a corticoterapia propiciando um aumento no tempo de deambulação em torno de 2 anos e na capacidade cardiorrespiratória. Uma vez que ainda não existe a cura para a doença, a abordagem, além dessa citada, é feita com fisioterapia motora e respiratória, uso de órtese, ventilação não invasiva (VNI-com aparelhos Bilivel), terapia ocupacional e psicoterapia. Acompanhamento multidisciplinar com neurologista, pneumologista e cardiologista, além de nutricionista, para orientação dietética. É justificado, ainda, o porquê do Autor não ter usado corticoterapia anteriormente com base no atraso do diagnóstico. A primeira biópsia muscular com a busca pela proteína distrofina foi normal não sustentando o diagnóstico de DMD e, portanto não tendo indicação para corticoterapia. Na segunda biópsia realizada na rede Sarah, com técnica mais completa e apurada, foi possível aventar a hipótese de **Distrofia Muscular de Duchenne** ou distrofinopatia confirmada pelo estudo genético, técnica de sequenciamento de nova geração. A demora no encaminhamento e confusão diagnóstica levaram ao não uso da corticoterapia inicialmente. Posteriormente, já cadeirante e obeso, os efeitos colaterais a contraindicam. Atualmente existe o medicamento **Atalureno** (Translarna™), que beneficia vários pacientes. Atua modificando a história natural da doença, permitindo que não haja a evolução tão catastrófica em sua expressão clínica, prolongando a vida com mais qualidade para os acometidos e seus familiares. É descrito que a avaliação da resposta terapêutica do Autor será realizada na Instituição supramencionada, na qual os parâmetros já estabelecidos por protocolos médicos serão empregados e analisados. Há indicação do uso oral do fármaco **Ataluren** (Translarna™), sem interrupção, por tempo indeterminado, com o início mais rápido possível. O Autor pesa 90kg necessitando de 3.600mg em 3 doses ao dia com intervalo de 6 horas, sendo manhã e almoço, 01 sachet de 1000mg, em cada e jantar com 01 sachet de 1000mg +02 sachets de 250mg +01 sachet de 125mg.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada por diversas portarias, sendo a mais recente a Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 06 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, cuja alteração mais recente consta na Portaria nº 3.550/GM/MS, de 01º de novembro de 2018,



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE APOSSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

dispõe, também, sobre as normas para o financiamento da assistência farmacêutica, promovendo a sua organização em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado.

3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, alterada pela Portaria nº 702/GM/MS, de 21 de março de 2018, considera, inclusive, as normas de execução dos Componentes Básico e Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.

4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012, relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).

5. A Deliberação CIB-RJ nº 2.661, de 26 de dezembro de 2013 dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 3º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.

6. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. As **distrofias musculares** progressivas formam um grupo de doenças humanas caracterizadas por degeneração progressiva e irreversível da musculatura esquelética. O termo distrofia muscular se refere a um grupo de doenças genéticas degenerativas que afetam progressivamente a musculatura esquelética, sem qualquer anormalidade do neurônio motor. A **Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)** é a perda progressiva dos movimentos, afetando inicialmente os membros inferiores e posteriormente os superiores, com pseudohipertrofia progressiva dos músculos afetados, aumento significativo do tecido conjuntivo e tecido adiposo. É a doença muscular esquelética hereditária progressiva mais comum nas 2 primeiras décadas de vida tendo uma incidência de aproximadamente 1 em 3.500 nascimentos masculinos. Acomete basicamente meninos pela herança recessiva ligada ao cromossomo X. A doença é causada por uma alteração no gene da distrofina que está localizado no braço curto do cromossomo X, numa região denominada Xp21. A distrofina é uma proteína do citoesqueleto sarcolêmico que confere integridade e estabilidade membrana muscular, ligando a actina do citoesqueleto à matriz celular e promovendo a estabilidade do sarcolema. O quadro clínico geralmente só é notado quando a criança começa a andar. A criança passa muito tempo engatinhando, vindo a adquirir marcha tardiamente, após os 18 meses. A DMD é uma doença incapacitante, podendo culminar no óbito por disfunção ventilatória. Os afetados raramente sobrevivem até a terceira década¹.

DO PLEITO

1. O **Ataluren** (Translarna™) é um medicamento usado para tratar pacientes com 2 anos de idade ou mais com **distrofia muscular de Duchenne** que ainda conseguem

¹MORAES, F.M., et al. Distrofia Muscular de Duchenne: relato de caso. Revista Científica da FMC. Vol. 6, nº 2, 2011. Disponível em: <<http://www.fmc.br/revista/V6N2P11-16.pdf>>. Acesso em: 17 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURÍDICA
NÚCLEO DE APOIAMENTO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE

andar. **Atalureno** só pode ser utilizado no pequeno grupo de pacientes cuja doença for causada por um defeito genético específico (chamado *mutação nonsense*) no gene da distrofina. **Distrofia muscular de Duchenne** é uma doença rara, e **Atalureno** foi designado como medicamento órfão².

III – CONCLUSÃO

1. Inicialmente, cumpre informar que o medicamento pleiteado **Atalureno** (Translarna™) **não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)**, e desta forma, **não integra** nenhuma lista oficial de medicamentos (Componentes Básico, Estratégico e Especializado) para dispensação no SUS, no âmbito do Município e do Estado do Rio de Janeiro.
2. Ressalta-se que o registro de medicamentos é um dos meios estabelecidos pela Política Nacional de Medicamentos pelo qual a autoridade sanitária avalia a relevância terapêutica do medicamento, analisa sua segurança e qualidade. Medicamentos ainda sem registro não possuem diretrizes nacionais que orientem seu uso³.
3. Informa-se que o fármaco **Atalureno** (Translarna™), de acordo com a autorização de uso do medicamento prevista pela Agência Sanitária Europeia (EMA), é indicado para os acometidos pela **Distrofia Muscular de Duchenne** a partir de 2 anos de idade ainda capazes de andar². Conforme acostado no documento médico, (Evento1_COMP2_página 21), o Autor é cadeirante desde os 9 anos de idade. Sendo assim, o medicamento **Atalureno** (Translarna™) não apresenta indicação para o quadro clínico atual do Autor.
4. Destaca-se que em outubro de 2018 foi publicado Parecer Técnico Científico pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Instituto Nacional de Cardiologia, em relação a efetividade e segurança do Atalureno para tratamento de pessoas com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Foram incluídos apenas dois ensaios clínicos randomizados de alta qualidade metodológica, apenas nos portadores da mutação nonsense (13% do total de doentes com DMD). Os resultados foram negativos, com pequenos ganhos na capacidade de caminhar, sem diferença estatística e abaixo do limiar de melhora clínica pré-definida (30 metros), não recomendando o fornecimento do medicamento. Foi destacado ainda que o medicamento foi recusado para registro no FDA (agência de regulação estadunidense)⁴.
5. A **distrofia muscular de Duchenne** é uma doença rara e, nesse sentido, o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 199 de 30 de janeiro de 2014 que instituiu a **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**, aprovando as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e instituiu incentivos financeiros de custeio. Ficou estabelecido que a

²EUROPEAN MEDICINES AGENCY – EMA. Informações sobre o medicamento Atalureno (Translarna™). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/translarna-epar-medicine-overview_en.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2019.

³MASTROIANNI, P.C.; LUCCHETTA, R.C. Regulamentação Sanitária de Medicamentos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 32, n. 1, p. 127-132, 2011. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1325/1060>. Acesso em: 17 jun. 2019.

⁴CONSELHO NACIONAL DE JUSTIÇA – CNJ. Parecer Técnico Científico (PTC): Atalureno para distrofia muscular de Duchenne. NATS do Instituto Nacional de Cardiologia. Outubro de 2018. Disponível em: <https://www.cnj.jus.br/ent/jus/base_conhecimento_publica_pesquisa.php?acao=gerar_documento_pt&id_parecer_tecnico=49>. Acesso em: 17 jun. 2019.



GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
SUBSECRETARIA JURIDICA
NÚCLEO DE ACESSORIA TÉCNICA EM AÇÕES DE SAÚDE

Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras⁵ tem como objetivo reduzir a mortalidade, contribuir para a redução da morbimortalidade e das manifestações secundárias e a melhoria da qualidade de vida das pessoas, por meio de ações de promoção, prevenção, detecção precoce, tratamento oportuno, redução de incapacidade e cuidados paliativos. Contudo, a **distrofia muscular de Duchenne** não é mencionada.

6. Ainda de acordo com a referida Política, o Ministério da Saúde ficou responsável por estabelecer, através de PCDT, recomendações de cuidado para tratamento de doenças raras, levando em consideração a incorporação de tecnologias pela CONITEC, de maneira a qualificar o cuidado das pessoas com doenças raras. Na Proposta de Priorização para a elaboração de PCDT, distrofias musculares constam dentre as anomalias congênitas⁶.

7. Elucida-se ainda que, tendo em vista que o **Atalureno** não possui registro na ANVISA, o mesmo também **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC para o tratamento de **distrofia muscular de Duchenne**, quadro clínico apresentado pelo Autor⁷.

8. Por fim salienta-se que, até o momento, o Ministério da Saúde **não publicou** Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas⁸, que verse sobre a **distrofia muscular de Duchenne** – quadro clínico que acomete o Autor e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.

É o parecer.

À 15ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

LUCIANA MANHENTE DE CARVALHO SORIANO

Médica
CRM RJ 52.85062-4

RACHEL DE SOUSA AUGUSTO

Farmacêutica
CRF-RJ 8626
Mat.: 5516-0

MARCELA MACHADO DURAO

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517
ID. 4.216.255-6

FLÁVIO AFONSO BADARÓ

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁵ BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 3 de janeiro de 2014. Disponível: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html>. Acesso em: 17 jun. 2019.

⁶ CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação – Priorização de Protocolos e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Março/2015. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT_DoenasRaras_CP_FINAL_142_2015.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2019.

⁷ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao#A>>. Acesso em: 17 jun. 2019.

⁸ Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#D>>. Acesso em: 17 jun. 2019.