



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

### **NOTA TÉCNICA**

#### **IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO**

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Dirceu Wallace Baroni

**PROCESSO Nº.:** 81170013023

**SECRETARIA:** Vara Única

**COMARCA:** Bonfim

#### **I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:**

**REQUERENTE:** V. C. L. O.

**IDADE:** 6 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamentos: Translarna (Atalurem)40mg/kg/dia

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** G71.0

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Tratamento de distrofia muscular de Duchenne (DMD)

**REGISTRO DO PROFISSIONAL PRESCRITOR:** CRMMG 42.988

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2017.000496

**II – PERGUNTAS DO JUÍZO:** Informações de adequação/necessidade do método: possibilidade ou não de prestação pelo SUS e existência de tratamento alternativo

#### **III- CONSIDERAÇÕES:**

Conforme relatórios médicos de 29/03 e 02/08/2017, trata-se de VCLO, 06 anos em tratamento no Hospital Infantil João Paulo II pela neurologia infantil, desde 15/03/17 diagnosticado distrofia muscular de Duchenne. Apresenta a variante ChrX:31.496.415 C>T em hemizigose no gene DMD que promove a substituição do aminoácido triptofano na posição 2915 por códon de parada p.Trp2915, que expressa a proteína distrofina, configurando uma mutação nonsense. A criança ainda é capaz de andar de forma independente com discreta retração do tendão de Aquiles e apresenta manifestações cardíacas. A despeito da história sóciofamiliar relevante, marcada de dificuldades sociais, econômicas e psicológicas, encontra-se em assistência de terapia ocupacional e fisioterapia na APAE de Crucilância, além de estar em uso de corticóides, vitamina D, carbonato de cálcio e albendazol. Como possui a mutação nonsense, tem indicação do uso



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

de Ataluren por tempo ilimitado afim de impedir a rápida progressão da doença, melhorara a qualidade de vida e prolongamento do seu tempo de vida.

**Comentários:** A distrofia muscular de Duchenne DMD é uma doença genética, progressiva, letal mais comum da infância e também a mais severa. Sendo hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, acomete em uma família 50% dos membros masculinos e mantêm portadores 50% dos membros femininos. Dos membros femininos, a maioria é assintomática, porém até 20% pode apresentar sintomas como fraqueza muscular e alterações cardíacas. A alteração genética ocorre no braço curto do cromossomo X, locus Xp21, sub banda Xp212, do gene responsável pela produção da proteína distrofina. A distrofina localiza-se no sarcolema das fibras musculares e sua ausência é relacionada a degeneração da fibra muscular irreversível.

Afeta aproximadamente 1 em 3.500 a 5.000 meninos nascidos vivos e as manifestações clínicas normalmente começam com atraso de marcos motores na infância, ficando mais evidente aos três anos. As alterações funcionais iniciam-se com o enfraquecimento muscular, que ocorre gradualmente, de forma ascendente, simétrica e bilateral, iniciando nas pernas e cintura pélvica, que inicialmente aumentam de volume e podem ser substituído por gordura e tecido conjuntivo gerando uma pseudo-hipertrofia. Contrações musculares ocorrem nas pernas, tornando os músculos inutilizáveis porque as fibras musculares se encurtam e a fibrose ocorre no tecido conjuntivo. **A fraqueza muscular torna-se evidente por volta dos cinco anos de idade e criança passa a apresentar dificuldade de deambular, pular e correr, sofrendo quedas freqüentes e apresentando marcha anormal.** À medida que a doença evolui a fraqueza dos músculos glúteo médio e mínimo resultam em inclinação da pelve quando a criança se mantém em bipedestação; visto que, com a progressão da doença essa inclinação fica ainda mais perturbada, assumido um aspecto típico devido ao excesso de movimento em cintura pélvica, a denominada marcha miopática ou



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

anserina: A fraqueza da musculatura de membros inferiores gera dificuldade para extensão de joelho, quadril e tronco dando a impressão de uma escalada com as mãos e braços ao longo dos membros inferiores e tronco. Esta manobra é denominada como sinal de Gowers presente nas idades entre 6 e 8 anos. **O paciente vai perdendo a capacidade de deambular, ficando então confinado a cadeira de rodas, aproximadamente a partir dos 10 aos 13 anos de idade.** Paulatinamente a doença vai progredindo para a musculatura do tronco, cintura escapular, membros superiores, pescoço e músculos respiratórios. **Durante a progressão da doença, surge insuficiência respiratória com dificuldade na ventilação, falta de força para tossir, ocasionando infecções respiratórias de repetição, que na maioria dos casos, levam o paciente ao óbito.** O diafragma parece ser o último músculo a apresentar acometimento, o que pode ser considerado uma vantagem, visto que este é o principal músculo responsável pela respiração. **O músculo cardíaco também é afetado em praticamente todos os pacientes que sobrevivem por maior tempo**, principalmente após os 18 anos. No coração ocorre a cardiomiopatia dilatada ocorrendo fibrose miocárdica e infiltração por tecido adiposo, com cansaço, edema de MMII e diversas anormalidades eletrocardiográficas que podem causar morte súbita por arritmias cardíacas. **Sabe-se que pacientes com DMP possuem sobrevida em torno dos 18 aos 25 anos e, vão a óbito por comprometimento cardíaco ou insuficiência respiratória.**

O diagnóstico da DMD pode ser estabelecido por: exame clínico, através de história familiar e achados clínicos. A presença de fraqueza proximal, atraso do desenvolvimento psicomotor e hipertrofia da panturrilha geram suspeição. O exame laboratorial com dosagem de transaminase e principalmente de CK sérica elevada direciona a necessidade de estudo genético. Os exames de análise de DNA mostram mutações variadas como deleções, inserção ou duplicação já que o gene DMD tem pelo menos 79 exons. Na ausência de alterações no exame de



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

DNA, a biópsia muscular e uso de estudo imuno-histoquímico podem avaliar o nível de distrofina e levar ao diagnóstico.

Apesar do rápido avanço no conhecimento sobre genética na DMP, não há nenhuma cura para a doença. Os objetivos do tratamento são reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida, obtidas pela abordagem multiprofissional de educação, reabilitação, e psicossocial. Para tal paciente e família devem estar engajados com equipe médica com o tratamento medicamentoso, reabilitador com uso de órteses/próteses, suporte respiratório com ventilação mecânica, sendo que este pode prolongar a sobrevivência e com melhor a expectativa de vida de 40 anos.

O efeito mais devastador da doença é a fraqueza e perda da função muscular. O uso da terapia com corticóide, como prednisona, prednisolona e deflazacorte, é considerada nível de evidência 1A, recomendação clássica nestes casos. Estas drogas conseguem retardar a evolução da doença contendo a perda da força muscular e da função motora, quando associadas a fisioterapia motora, permitindo à criança andar de forma independente por mais tempo e apresentar-se com menos alterações cardíacas, respiratórias e ortopédicas. O mecanismo preciso pelo qual os corticosteróides aumentam a força na DMD não é conhecido, mas seus potenciais efeitos benéficos incluem a inibição da proteólise muscular, estimulação da proliferação de mioblastos e estabilização das membranas de fibras musculares, aumento no reparo miogênico efeito anti-inflamatório ou imunossupressor, redução das concentrações de cálcio citosólico, regulação positiva da utrofina e regulação diferencial de genes em fibras musculares. Outras drogas como ciclosporina e suplementos de aminoácidos, coenzima Q10 tem sido usados sem efeitos comprovados. Em alguns casos a cirurgia de escoliose ou de alongamento da musculatura posterior da perna e do Tendão de Aquiles pode ser recomendada, para melhora da marcha e postura, assim como o transplante cardíaco para tratamento da cardiomiopatia. Comumente drogas com



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

ação cardiovasculares, tais como inibidores da enzima de conversão da angiotensina, anticoagulantes, diuréticos e betabloqueadores; ventilação assistida; aparelhos ortopédicos; inibidores da bomba de prótons e antagonistas dos receptores histamínicos H2 são utilizados no tratamento dos sintomas cardíacos, respiratórios, ortopédicos e do refluxo gastroesofágico. Existem algumas drogas que atuam nos genes para formar a distrofina, como Eteplirsen, Ataluren e antioxidantes que estão sendo testadas, em estudos de fase III.

O Ataluren é uma droga oral que atua ao nível dos ribossomos 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 O Ataluren é uma droga oral que atua ligando ao nível dos ribossomos e permite a inserção do aminoácido na terminação do códon pre-maturo, devido a mutações nonsense, favorecendo a fabricação de distrofina. Assim está indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de mutação nonsense (DMDmn) no gene distrofina, em pacientes com capacidade de marcha e com idade igual ou superior a cinco anos. Sua eficácia não foi demonstrada em doentes sem capacidade de marcha.

A European Commission a partir do resultado de estudos fase 2, autorizou o uso ambulatorial para crianças de 5 ou mais anos, com o DMD por mutação nonsense, considerando seus riscos benefícios de forma condicionada até que se tenha maiores resultados dos estudos de fase 3. Segundo a Agência Europeia para Medicamentos (EMA) os laboratórios farmacêuticos, quando do registro do medicamento, foram incapazes de fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento para o qual a autorização é solicitada, de forma que, por se trata de medicamento cuja segurança e eficácia ainda não foram cabalmente comprovadas, o fabricante da medicação fica obrigado a monitorar, cuidadosamente, todos os pacientes que fazem uso do fármaco. Na Inglaterra,



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

considerando a incerteza nos benefícios clínicos relevantes na prática clínica e a necessidade de se buscar uma relação custo/benefício favorável, o NICE esclarece que o paciente deve ter ciência que o tratamento poderá não ser financiado continuamente. No Brasil o Consenso Brasileiro de DMD em 2017 considerou que na Duchenne as principais recomendações terapêuticas são: **pacientes com diagnóstico de DMD devem receber corticosteroides; por enquanto, a falta de publicações de resultados dos ensaios clínicos de fase 3, dificulta recomendações de uso medicamentos que “saltam exons” ou “passam” por código de parada prematura, assim não existem evidências sólidas o suficiente para a recomendação formal desta droga.** O Centro Colaborador do SUS Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (CCATES) avaliou os resultados dos ensaios clínicos do ataluren quanto à diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos, alteração na função muscular proximal e 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. 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. o FDA e a Canadian Agency ainda não aprovaram o ataluren para o uso em nenhuma situação. **O ataluren não está disponível no SUS** e até setembro de 2017 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) manifestou não ter recebido solicitação por parte do fabricante para o registro



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

desta droga. Assim no Brasil o **ataluren é uma droga que ainda não foi submetido à análise criteriosa quanto à segurança, eficiência e qualidade ficando, portanto, configurado o RISCO SANITÁRIO e conseqüentemente a vedação da importação e posterior entrega ao consumo do mesmo.**

No Sistema Único de Saúde (SUS) ainda não há Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) específico para Distrofia Muscular de Duchenne,. Entretanto existem, medicamentos e procedimentos descritos na RENAME e no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais especiais (SIGTAB) do SUS, compatíveis com as necessidades geradas pela doença. Dentre estes medicamentos estão: **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, **disponíveis** no Componente Básico da Assistência Farmacêutica. Os possíveis procedimentos do SITAP compatíveis para o tratamento desta doença, são atenção domiciliar multiprofissional. cadeiras de rodas ou banho, muletas, órtese pélvico-podálica, andador, ventilação mecânica.

**Conclusão:** trata-se de criança de 6 anos com diagnóstico de **DMD, com relevante histórico psicossocial, ainda capaz de andar sem ajuda, que já se encontra em uso de corticóides e apoio multidisciplinar.**

A DMD é doença degenerativa, progressiva e letal, com expectativa de vida variando de uma a duas décadas após o início da doença. Apesar de dos



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

avanços atuais, ainda **não há nenhuma cura para a doença**. Seu tratamento **visa reduzir as incapacidades, prevenir complicações, prolongar a mobilidade e melhorar a qualidade de vida, obtidas pela abordagem multidisciplinar, uso de drogas e suporte de ventilatório.**

O SUS não tem PCDT para o tratamento da doença. Oferece oferece terapia paliativa com corticoides, capaz de retardar suas manifestações drogas cardiovasculares e sintomáticos, assim como procedimentos multidisciplinares e de suporte ventilatório que podem ser utilizados visando melhoria da qualidade e expectativa de vida.

Ataluren é uma droga nova liberada condicionalmente na Europa que os estudos iniciais demonstrarem capacidade de postergar a evolução especificamente da forma nonsense da doença, sendo até o momento a única droga com esta eficácia, entretanto ainda necessita de estudos complementares capazes de fornecer dados que comprovem cabalmente sua eficácia e segurança.

### **III – REFERÊNCIAS:**

- 1) Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Online Publication Date: May 2016. Disponível em: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003725.pub4/full>.
- 2) Araujo AP QC, Carvalho AAS, Cavalcanti EBU, Saute JAM, Carvalho E, França Junior MC, Martinez ARM, Navarro MMM, Nucci A, Resande MB, Gonçalves MVM, Gurgel-Giannetti J, Scola RH, Sobreira CFR, Reed UC, Zanoteli E. Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. **Arq Neuropsiquiatr** 2017;104-113 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170112>.
- 3) Reinig AM, Mirzaei S, Berlau DJ. Advances in the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: New and Emerging Pharmacotherapies. Disponível em:



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Av. Augusto de Lima, 1549, 3º andar, sala P-358, Fórum Lafayette  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-002

<https://doi.org/10.1002/phar.1909>.

4) Beytia MLA, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophia: available evidence and perspectives. Acta Myologica. 2012;31(1): 4-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440798/>.

5) Translarna - Ataluren. EMA/765820/2016 EMEA/H/C/002720. European Medicines Agency. Science Medicines Health. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002720/WC500171815.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002720/WC500171815.pdf).

6) McDonald CM, Cempel C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KN, 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, Ong T, Riebling P, Souza M, Spiegel RJ, Petz SW, Mercuri E. the Clinical Evaluator Training Group and the 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; 390(10101):2489-98. Disponível em: DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2).

7) Fady Shawi, Christine Perras, Melissa Severn. Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy Informing Decisions About New Health Technologies. **CADTH issues in emerging health technologies**. 2017;161:1-19. Disponível em: [https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/eh0049\\_emerging\\_drugs\\_for\\_duchenne\\_muscular\\_dystrophy.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/eh0049_emerging_drugs_for_duchenne_muscular_dystrophy.pdf).

### **IV – DATA:**

25/06/2018 NATJUS