

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – atalureno

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5644729		30 Saquetas - granulado para suspensão oral, 125 mg			PTC
5644737	Translarna	30 Saquetas - granulado para suspensão oral, 250 mg	*	*	Therapeutics International Limited
5644745		30 Saquetas - granulado para suspensão oral, 1000 mg			

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 14/02/2018

Data de autorização de utilização: 20/12/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Código ATC: M09AX03 ataluren

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: O Translarna está indicado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação nonsense (DMDmn) no gene distrofina, em doentes com capacidade de marcha com idade igual ou superior a 5 anos (ver secção 5.1 do RCM). A eficácia não foi demonstrada em doentes sem capacidade de marcha. A presença de uma mutação *nonsense* no gene distrofina deve ser determinada por testes genéticos (ver secção 4.4 do RCM).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - O Translarna está indicado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação nonsense (DMDmn) no gene distrofina, em doentes com capacidade de marcha com idade igual ou superior a 5 anos.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - O Translarna está indicado no tratamento da distrofia muscular de Duchenne resultante de uma mutação nonsense (DMDmn) no gene distrofina, em doentes com capacidade de marcha com idade igual ou superior a 5 anos.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu pelo valor terapêutico acrescentado (VTA) do medicamento Translarna (atalureno), comparativamente aos melhores cuidados médicos de suporte. Esta nova opção vem preencher uma lacuna terapêutica, e por isso, é considerada uma terapêutica inovadora.

Na avaliação económica, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades

do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, assim como os resultados do impacto orçamental, considerou-se que o medicamento Translarna deveria ser introduzido no arsenal terapêutico.

A manutenção do financiamento do medicamento Translarna está porém condicionada ao cumprimento das seguintes condições:

- Inclusão de todos os doentes tratados com Translarna em Portugal num estudo pós-comercialização e segurança;
- Apresentação de nova evidência clínica e económica relativa ao medicamento que implique uma favorável relação custo-efetividade do mesmo face aos seus comparadores, bem como sobre os custos que o SNS suporta com os doentes com a doença de Duchenne.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>Uma mutação <i>nonsense</i> do ADN resulta num codão de terminação prematuro no interior de um ARNm. Este codão de terminação prematuro no ARNm causa doença ao terminar a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo. O atalureno permite a <i>readthrough</i> ribossómico do ARNm que contém esse codão de terminação prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Melhores cuidados médicos de suporte</p> <p>Até hoje, o principal objetivo do tratamento foi atenuar os sintomas e melhorar a qualidade de vida do doente, o que poderia incluir um tratamento à base de corticosteroides, que, apenas diminuem os processos inflamatórios do músculo. A fisioterapia e a hidroterapia também mostraram alguma eficiência no controlo da progressão da doença. Há falta de consenso e heterogeneidade no uso dos corticosteroides, havendo acentuada incerteza no que concerne à relação de risco / benefício destes regimes, sendo que as variações observadas na prática clínica têm influência na evolução clínica destes doentes (Griggs et al., 2013).</p> <p>O atalureno, medicamento órfão, atua na etiologia da própria doença (nos indivíduos que têm a mutação), o que constitui uma inovação face às terapêuticas paliativas como os corticosteroides.</p> <p>Por estas razões, consideramos que não existe nenhum fármaco como comparador.</p>

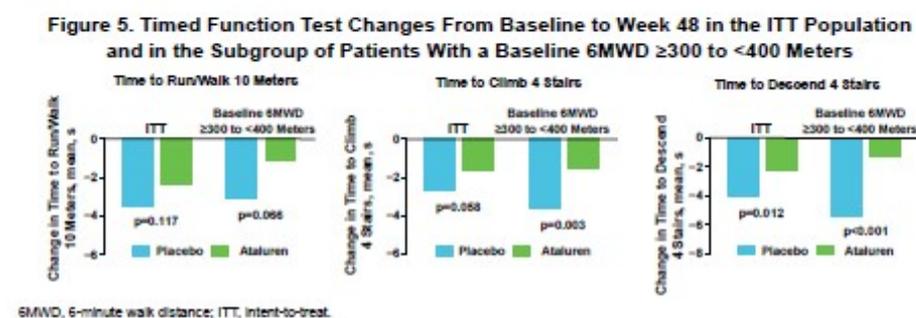
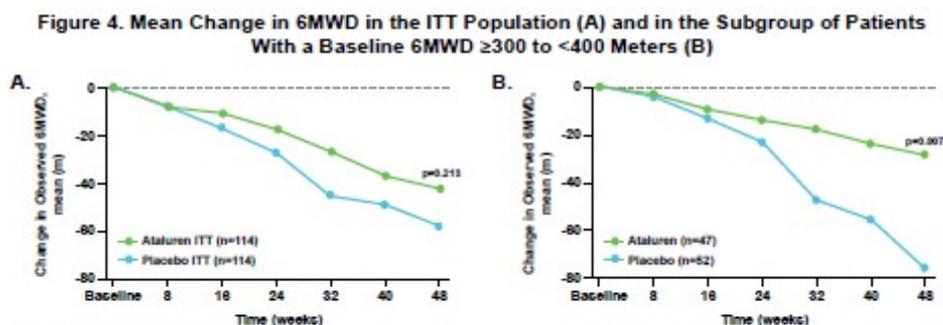
**Valor terapêutico
acrescentado**

Uma mutação *nonsense* do ADN resulta num codão de terminação prematuro no interior de um ARNm. Este codão de terminação prematuro no ARNm causa doença ao terminar a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo. Na distrofia muscular de Duchenne não há síntese de distrofina, a qual permite a estabilização do sarcómero. O atalureno permite o *readthrough* ribossómico do ARNm que contém esse codão de terminação prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo.

A segurança e eficácia do atalureno foram avaliadas num estudo de fase IIb, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo e multicêntrico, em 174 doentes do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 5 e os 20 anos com a distrofia muscular de Duchenne por mutação *nonsense* (DMDmn) (estudo 007). Todos os doentes tinham de ter capacidade para caminhar ≥ 75 metros sem a necessidade de dispositivos auxiliares durante um teste de rastreio denominado teste de marcha de seis minutos (6MWT). Os doentes tinham também de apresentar confirmação documentada da presença de uma mutação *nonsense* no gene distrofina, determinada por sequenciação genética.

Cinquenta e sete doentes receberam placebo, 57 atalureno na dose diária de 10, 10, 20 mg/kg e 60 doentes atalureno na dose diária de 20, 20, 40 mg/kg; 173 doentes concluíram o estudo, o que significa muito boa taxa de adesão. A análise *post-hoc* demonstrou que, desde o início do estudo até à semana 48, os doentes que receberam atalureno 10, 10, 20 mg/kg apresentaram um declínio médio de 12,9 metros no teste 6MWD e os doentes que receberam o placebo apresentaram um declínio médio de 44,1 metros no teste 6MWD. Assim, a alteração média observada no teste 6MWD, desde o início do estudo até à semana 48, foi 31,3 metros melhor no braço do atalureno 10, 10, 20 mg/kg do que no braço do placebo ($p=0,056$). Numa estimativa dos parâmetros do modelo estatístico, a diferença média obtida foi de 31,7 metros ($p=0,0367$ ajustado). Estes resultados indicam que o atalureno 10, 10, 20 mg/kg abranda a perda da capacidade de andar nos doentes com DMDmn. Nos doentes com um teste 6MWD < 350 metros no início do estudo, a alteração média observada no teste 6MWD desde o início do estudo até à semana 48 foi 68 metros melhor no braço do atalureno 10, 10, 20 mg/kg do que no braço do placebo ($p=0,0053$).

Um estudo de fase III, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo (ACT DMD), apresentado Congresso de Miologia que decorreu em Lyon, França, de 14 a 18 de março de 2016 por McDonald et al. obteve os seguintes resultados:



Os resultados obtidos confirmam que o atalureno foi eficaz e seguro.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Sem alternativa farmacológica
Tipo de análise	Análise de impacto orçamental
Vantagem económica	Os resultados foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, pelo que se admite a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Resumo das características do medicamento Translarna;

Griggs, R. C., Herr, B. E., Reha, A., Elfring, G., Atkinson, L., Cwik, V., Mccoll, E., Tawil, R., Pandya, S., McDermott, M. P. and Bushby, K. (2013). Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: Major variations in practice. *Muscle Nerve*, 48: 27–31.

Claire L Wood, Tim Cheetham; Treatment of Duchenne muscular dystrophy: first small steps; *The Lancet*, Volume 390, Issue

10101, 23–29 September 2017, Pages 1467-1468.

McDonald CM et al. Use of 6-minute walk distance (6MWD) across Duchenne muscular dystrophy (DMD) studies. Poster presented at the 5th International Congress of Myology, 14–18 March 2016, Lyon, France