



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Código 60000000000000000000
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACION DE TECNOLOGIA SANITARIA
N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE ATALUREN EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE Distrofia Muscular de Duchenne Portadores
DE UNA MUTACIÓN SIN SENTIDO EN EL GEN DE Distrofina**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Equipo Técnico Evaluador de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Gabriel Vidal Domínguez—Médico Internista del Hospital Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD
7. David J. Huanca Payehuanca – Jefe del Servicio de Pediatría Especializada - ESSALUD
8. Rubén Leonidas Caparó Oblitas – Medico Neurólogo del Servicio de Pediatría Especializada – ESSALUD

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

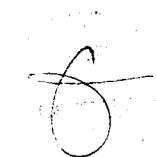
ABREVIATURAS

DMD	Distrofia Muscular de Duchenne
CPK	creatinfosfoquinasa
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
GPC	Guía de Práctica Clínica
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
DC6M	Distancia caminada en 6 minutos



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	6
A.	ANTECEDENTES	6
B.	ASPECTOS GENERALES	7
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ATALUREN	8
III.	METODOLOGÍA	10
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	10
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	10
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	10
IV.	RESULTADOS	11
A.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
B.	DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA	12
i.	Guías de práctica clínicas	12
ii.	Evaluaciones de tecnología sanitaria	13
iii.	Ensayos clínicos aleatorizados	13
iv.	Ensayos clínicos en curso	16
V.	DISCUSIÓN	17
VI.	CONCLUSIONES	20
VII.	RECOMENDACIONES	22
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	23



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la forma más severa de distrofia muscular; es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, por lo que afecta principalmente a los hombres. La DMD por mutación sin sentido del gen de la distrofina es ocasionada por la alteración de una base del ADN que lleva a la producción incompleta de distrofina en las fibras musculares esqueléticas, lisas y cardíacas.
- A la fecha, la evidencia disponible respecto a la eficacia y seguridad de ataluren en pacientes con DMD con mutación sin sentido del gen de la distrofina es escasa y proviene de un solo ECA. Tanto los análisis pre-definidos y corregidos por intención a tratar mostraron que no existe diferencia entre ataluren y placebo en términos de la DC6M, la función motora y la calidad de vida.
- Existe un estudio en progreso que evaluara los efectos de ataluren a 40 mg/k/día en un subgrupo de pacientes con DMD con mutación sin sentido, en el cambio de la DC6M y otros desenlaces importantes como la seguridad y la calidad de vida. Este subgrupo de pacientes corresponde a niños varones de 7 a 16 años con una prueba basal de la DC6M $\geq 80\%$ de la predicha y habilidad para caminar ≥ 150 metros sin ayuda durante la prueba de la DC6M. Los resultados de este estudio aportaran con más evidencia para tomar decisiones más sólidas respecto al potencial efecto beneficioso hipotetizado en la DMD con mutación sin sentido.
- Así, se evidencia que ataluren es un medicamento aún en estudio que no ha demostrado al momento ser diferente a placebo en el tratamiento de la DMD con mutación sin sentido. De hecho, la evidencia disponible que el ataluren no es mejor que el placebo en mejorar indicadores clínicos importantes en el manejo de esta enfermedad, como la DC6M, considerada como desenlace principal en enfermedades raras con compromiso neuromuscular. Ataluren tampoco mostró ser diferente al placebo en mejorar la calidad de vida de los pacientes, ni disminuye los tiempos para realizar tareas motoras como subir o bajar escalones, correr o caminar 10 metros y levantarse desde la posición supina.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e investigación – IETSI, no aprueba el uso de ataluren para el tratamiento de la DMD con mutación sin sentido del gen de la distrofina.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación ha recibido la solicitud de evaluar el uso de Ataluren para su uso en Pacientes ambulatorios mayores de 5 años con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina dentro del sistema de EsSalud, indicación actualmente no contemplada en el petitorio de medicamentos. Esta acción sigue lo estipulado en la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015** y el objetivo final es determinar el estado del arte sobre la eficacia y seguridad de ataluren en el escenario específico descrito a continuación.



La pregunta PICO originalmente propuesta por parte del Servicio de Pediatría Especializada del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins fue la siguiente:



P	Población: Pacientes pediátricos con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sinsentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 5 años o más de edad, tributarios a tratamiento con ataluren.
I	Intervención: tratamiento con ataluren a dosis de 40mg/kg/día, repartido en tres dosis de 10-10-20 mg/kg/dosis para la mañana, tarde y noche respectivamente.
C	Comparador: Tratamientos con prednisona 0.75 mg/kg/día
O	Desenlaces: <ul style="list-style-type: none">• Detención de la progresión de la enfermedad, medidas con pruebas clínicas como la marcha de 6 minutos. Asimismo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y fatiga y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a un año.

Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Los que intervinieron en el consenso de la pregunta PICO fueron el Dr. Gabriel Vidal, médico internista y dos profesionales pertenecientes al equipo técnico de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras tecnologías. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes ambulantes a partir de los 5 años con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, tributarios a tratamiento con Ataluren
I	Tratamiento con Ataluren
C	Tratamiento de soporte que incluya corticoides o placebo
O	Reducción la mortalidad Mejora la calidad de vida Detención de la progresión de la enfermedad: mejora de la capacidad muscular medida con test de la marcha de 6 minutos, disminución de la claudicación.



B. ASPECTOS GENERALES

Las distrofias musculares forman parte de una variedad de alteraciones genéticas que se encuentran asociadas a mutaciones de genes que derivan en el debilitamiento y la atrofia muscular progresiva¹. La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es la forma más severa de distrofia muscular; es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X, por lo que afecta principalmente a los hombres. La DMD por mutación sin sentido es ocasionada por la alteración de una base del ADN que lleva a la producción incompleta de distrofina en las fibras musculares esqueléticas, lisas y cardíacas. La producción de distrofina generalmente se encuentra afectada desde el nacimiento, pero los síntomas de DMD aparecen a los 3 años de edad. La incidencia de la DMD es de 1 caso en 3600-6000, y sólo el 13% de ellos, son ocasionados por mutaciones sin sentido, alcanzando una frecuencia a 1 en 27000-46000 varones nacidos vivos.^{1,2}

La mayoría de los pacientes son diagnosticados aproximadamente a los cinco años de edad, cuando su capacidad física diverge notablemente de la de sus pares; la fuerza muscular se deteriora progresivamente y los niños requieren el uso de ayudas técnicas para la marcha y para el posicionamiento. Con el paso del tiempo surgen trastornos respiratorios, complicaciones cardíacas y ortopédicas, las cuales sin intervención generan una disminución considerable en la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores.^{3,4}

Asimismo, las alteraciones en la distrofina pueden incrementar el riesgo de desórdenes neuro-comportamentales y del neuro-desarrollo, incluyendo trastornos del espectro autista, trastorno hiperactivo del déficit de atención o trastorno obsesivo-compulsivo. Estos problemas pueden encontrarse junto con reajustes emocionales y depresión. Muy

pocos pacientes sobreviven la tercera década, siendo las complicaciones respiratorias y las cardiomiopatías las causas de muerte más comunes.⁵

El efecto más devastador de la DMD es sobre la musculatura esquelética, con pérdidas de fuerza y función. Si bien no hay cura para la DMD, el tratamiento de esta enfermedad se centra en detener la degeneración muscular, optimizando su fuerza y su función. Hasta el momento no existe una cura para la enfermedad.⁵ Se estima que la edad media de fallecimiento de los pacientes es 18 a 19 años.⁶ Muy pocos sobreviven la tercera década, siendo las complicaciones respiratorias y las cardiomiopatías las causas de muerte más comunes.⁷



La sospecha diagnóstica más común de DMD es la observación de una función muscular anormal en un niño varón, seguido por un incremento en suero de la creatinfosfoquinasa (CPK) y un posterior descubrimiento del aumento de las transaminasas (aspartato-aminotransferasa y alanina-aminotransferasa). La confirmación diagnóstica se realiza a través de pruebas genéticas. Las pruebas más utilizadas para identificar mutaciones de distrofina son el PCR multiplex, la Múltiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), la Single-Condition Amplification/Internal Primer (SCAIP), y la Multiplex Amplifiable Probe Hybridization (MAPH). Ninguna de estas técnicas está universalmente disponible. Otra opción es realizar una biopsia del músculo, la cual dependerá de la situación clínica, la disponibilidad de pruebas genéticas y las instalaciones del centro donde el paciente sea tratado. Una biopsia abierta de músculo es necesaria si el diagnóstico diferencial incluye DMD entre otras posibilidades de diagnóstico. Las pruebas clave que se hacen en la biopsia muscular para DMD son la inmunocitoquímica y la inmunotransferencia de la distrofina. Las pruebas genéticas, después de un diagnóstico positivo en la biopsia de DMD, son obligatorias. Una biopsia muscular no es necesaria si el diagnóstico genético lo ha confirmado previamente.⁵



Los tratamientos de soporte que se utilizan actualmente apuntan a aliviar los síntomas y manejar las complicaciones. Entre ellos se incluyen: corticoides, dispositivos ortopédicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueantes para el manejo de las cardiomiopatías, cirugías, asistencia ambulatoria, asistencia de movilidad (ejemplo: silla de ruedas), ventilación artificial, entre otros.⁸

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ATALUREN

La PTC124 (3-(5-(2-fluorofenil)-1, 2,4-oxadiazol-3-yl)-ácido benzoico), también conocida como Ataluren (Translarna™) es una molécula pequeña de oxadiazol cuyo mecanismo de acción consiste en continuar la traducción de ARNm sobre los codones de

terminación prematuros causados por la mutación sin sentido, permitiendo la síntesis de distrofina completa y funcional.⁹

La farmacocinética del medicamento ha sido probada en modelos animales (ratas, perros y conejos) con dosis simple y dosis repetidas. Luego de su administración oral, la droga fue rápidamente absorbida y eliminada en todas las especies, con una concentración máxima entre los 0.25 y las 4 horas luego de una dosis simple. El tiempo de concentración máxima aumentaba con el número de dosis. La vida media de la droga fue similar en todas las especies, con un rango entre 1.1 y 7.6 horas. Luego de la administración de ataluren radioactivo se encontró una mayor concentración en el tracto gastrointestinal, órganos de secreción (riñón e hígado), glándula adrenal, grasa parda y pulmones. Se observó baja concentración radiactiva a nivel cerebral.



Actualmente Ataluren no ha sido autorizado en la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. Ataluren ha sido otorgada "Aprobación Condicional" por la Agencia Regulatoria de Medicamentos de Europa (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency) en Julio 2014. Esta aprobación se encuentra ligada a la obligación de la compañía farmacológica de presentar los resultados de los estudios de fase III para ser revisados por la EMA y reevaluar su condición. Asimismo, la Comisión Europea le ha cedido la autorización para ser comercializada dentro de la Unión Europea de manera condicional, lo que implica que la compañía está obligada a realizar más estudios del medicamento.¹⁰ En Estados Unidos todavía no ha sido aprobada por el Organismo Regulatorio de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) y no está disponible para su comercialización, sin embargo posee una designación de "Fármaco Huérfano" desde el 27 de Mayo del 2005 para el tratamiento de DMD y la Fibrosis Quística.¹¹



Ataluren está disponible en una presentación granulada (100, 250 y 1000mg) la cual puede ser tomada en forma oral luego de ser mezclada con un líquido o un alimento semi-sólido (como yogurt). Ataluren debe ser tomada tres veces por día, con una recomendación de 10mg por kilogramo de peso (mg/kg) en la mañana, 10mg/kg al mediodía y 20mg/kg por la noche (una dosis total de 40mg/kg al día).¹⁰

Actualmente, no se dispone del precio comercial de Ataluren en el Perú. Para un niño de 18.5 kilos el costo de tratamiento diario en el mercado internacional es de \$ 833.79, por lo que el costo anual del tratamiento asciende a \$ 300,164.4 (en soles: 1, 050,575.4)

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de Ataluren para el tratamiento de la DMD en las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, DARE y TRIPDATABASE. Se hizo una búsqueda adicional en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos clínicos aún en elaboración o que no hayan sido publicados. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales oncológicas y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).



B. TERMINOS DE BÚSQUEDA

La estrategia de búsqueda para Medline fue la siguiente: (("Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR Muscular Dystrophy OR Progressive Muscular Dystrophy OR Childhood Muscular Dystrophy) OR (Duchenne Type)) AND (Translarna OR Ataluren [tiab] OR Ataluren [Supplementary Concept] OR PTC124 [tiab]). No se utilizaron filtros metodológicos.



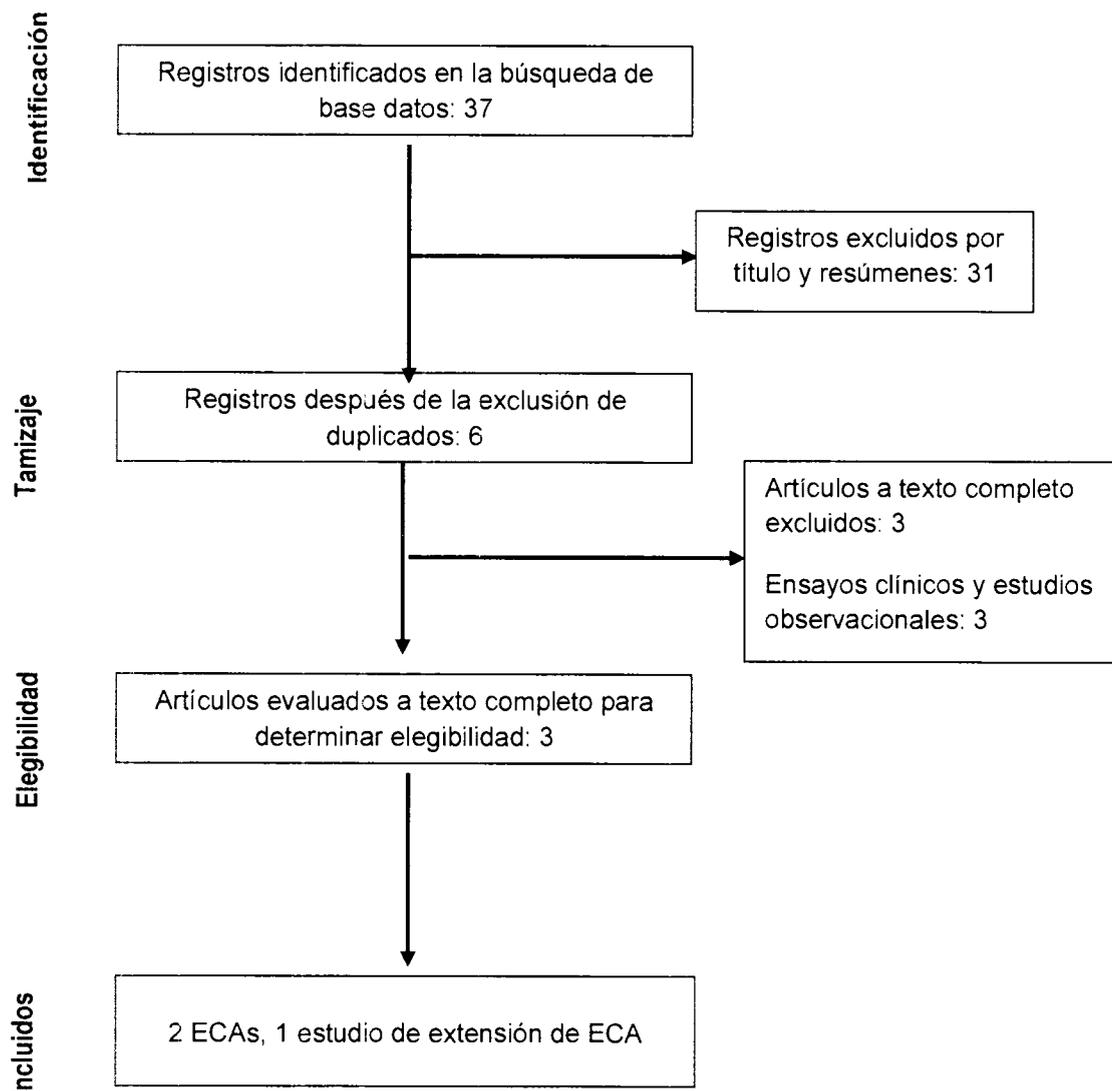
Para la búsqueda en las otras bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "Duchenne Muscular Dystrophy", "Ataluren", "Translarna", "PTC124", "clínical guideline", "health technology assessment", "technology appraisal guidance".

C. CRITERIOS DE ELIGIBILIDAD

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de una intervención terapéutica se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)¹². Si bien la búsqueda de ETS y GPC no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera si fuera conveniente se incluirían años anteriores.

IV. RESULTADOS

Flujograma de selección de bibliografía encontrada para ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de ataluren en DMD según la pregunta PICO establecida. Para el presente documento se seleccionó el siguiente cuerpo de evidencia que es resumido a continuación:

Guías Clínicas: Se identificó una única guía práctica realizada en Colombia que hizo mención a este tratamiento.¹³

Evaluaciones de tecnología sanitaria: Se identificó una ETS del Reino Unido¹⁴

Revisiones sistemáticas: No se identificaron revisiones sistemáticas

Estudios de calidad de vida: No se identificaron estudios que evaluaran calidad de vida.

Ensayos clínicos: Se identificaron dos ECAs correspondientes a las fases 2a¹⁵ y fase 2b.¹⁶

Ensayos clínicos en curso: se identificó el registro correspondiente a un estudio de fase III pendiente de publicar sus resultados.

B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

1. Guías de práctica clínica

En el año 2015 el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia publicó una guía¹³ para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnósticos de distrofia muscular. En esta GPC se responde a la pregunta si en los pacientes con DMD, el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica en un año.

En base a la evidencia encontrada y la incertidumbre respecto al balance de beneficios y daños entre esteroides y ataluren, esta GPC no recomienda el tratamiento con ataluren, en pacientes con DMD para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, reducir la disnea y la fatiga. La fuerza de esta recomendación en contra es fuerte.

Una guía de práctica clínica debe tener aspectos metodológicos que nos dan una estimación de la calidad del documento y por ende de sus recomendaciones. En el caso de la presente GPC, cumple con todos los criterios de presentación de objetivos, independencia editorial, claridad de las recomendaciones y rigurosidad de la elaboración de las recomendaciones. La guía describe en forma detallada su metodología permitiendo al lector formar una idea clara sobre las fuentes relevadas durante la búsqueda de evidencia, así como los criterios de inclusión de estudios y las limitaciones de los estudios incluidos. Por todo esto, este documento es de buena calidad metodológica. Las conclusiones de la presente GPC son concluyentes para no recomendar la utilización de ataluren en pacientes con DMD.

i. Evaluaciones de tecnología sanitaria

En el año 2015 en Instituto Nacional de Salud y Excelencia del Cuidado (NICE, por sus siglas en inglés) elaboró un documento de ETS¹⁴ para evaluar la efectividad clínica y la seguridad del tratamiento con ataluren en comparación con el mejor tratamiento de soporte disponible para pacientes ambulatorios con DMD a partir de los 5 años de edad. Se realizó una búsqueda sistemática hasta el 8 de Junio del 2015, incluyendo todos los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados no aleatorizados, estudios observacionales, ensayos clínicos retrospectivos y registros en inglés que compararan ataluren con el mejor tratamiento de soporte y/u otra terapia farmacológica disponible y/o cortico esteroides, en pacientes con DMD con mutación sin sentido, y evaluaron los desenlaces físicos y psicosociales. El comité evaluador consideró que la evidencia era insuficiente y no recomendó el uso de ataluren para el tratamiento de la DMD con mutación sinsentido del gen de distrofina. Asimismo, el comité recomendó a NICE solicitar a los fabricantes del medicamento, mayor aclaración sobre el tamaño del beneficio que provee ataluren a los pacientes, los cuidadores y los miembros de la familia tomando en consideración los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego pendiente de publicación.

La presente ETS se realizó de una manera exhaustiva y sistemática sin conflicto de intereses reportados. Se describió la búsqueda realizada, documentando la estrategia de búsqueda, explicitando los criterios de selección de artículos y los motivos de inclusión y exclusión de artículos. Por todo lo expuesto, se concluye que esta ETS es de buena calidad metodológica.

ii. Ensayos clínicos aleatorizados

Bushby 2014 et al.,¹⁶ este estudio, destinado específicamente a dar soporte al registro de la droga, fue un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que buscó evaluar la seguridad y eficacia de ataluren a dos dosis en pacientes con DMD por mutación sin sentido. Se aleatorizaron 174 pacientes masculinos (rango

de edad entre 5 y 20 años) en 37 sitios distribuidos en 11 países, a recibir ataluren a una dosis diaria total de 40mg/kg (en tres tomas: 10, 10 y 20mg/kg) (n=57), o a recibir ataluren a 80mg/kg (en tres tomas: 20, 20 y 40mg/kg) (n=60), o a recibir placebo (n=57). El desenlace principal fue evaluado a través de la prueba de la distancia caminada en 6 minutos (DC6M), una herramienta validada que mide la distancia que puede caminar un individuo durante 6 minutos. La hipótesis inicial de los autores postulaba una diferencia media entre alguna de las ramas de ataluren comparado con la rama placebo de 30 metros luego de aproximadamente 12 meses de tratamiento. Se seleccionó el valor de 30 metros basado en los efectos de tratamientos observados en otros ensayos de drogas para el tratamiento de enfermedades raras con complicaciones neuromusculares. Se incluyeron como desenlaces secundarios al cambio en las funciones de los músculos proximales a través de la medición del tiempo en las pruebas de función motora, que incluyó el tiempo que tomaba el paciente en subir cuatro escalones, descender cuatro escalones, caminar/correr 10 metros y pasar de la posición supina a la erecta. También se evaluó la calidad de vida usando el inventario de la calidad de vida pediátrica, el cual contiene 4 dimensiones: la física, la emocional, la social y el funcionamiento en la escuela.



El análisis inicial se realizó sobre la población por intención a tratar pre-especificada, la cual incluía a todas aquellas personas aleatorizadas que tuvieran la medición basal y una o más mediciones de visitas posteriores. También se realizó un análisis por intención a tratar corregido. Este último se realizó debido a una modificación de la población de estudio, en el que los valores basales, y a la semana 6 de seguimiento de dos sujetos, tuvieron que ser reemplazados por sus valores medidos durante el tamizaje, por tener valores basales significativamente menores al del tamizaje (uno de la rama placebo y otro de la rama ataluren 80mg/kg). Se utilizó un modelo mixto de medidas repetidas para evaluar los cambios desde la línea de base hasta las 48 semanas.

Tras aproximadamente 12 meses o 48 semanas de tratamiento, el ataluren fue bien tolerado a las dos dosis, sin presentar eventos adversos serios durante el tiempo de seguimiento. Solo un paciente discontinuó su tratamiento a la sexta semana de tratamiento debido a falta de adherencia. El 71% de los pacientes estaban recibiendo glucocorticoides, esta proporción fue igual en los tres brazos. De los pacientes que recibían corticoides, el 74% lo recibía diariamente, el 6% interdiario y el 20% tenía otros regímenes. Ningún paciente discontinuó su tratamiento con corticoides y los cambios fueron mínimos.

La eficacia de ataluren no mostró ser diferente a placebo en términos de la DC6M definido a priori como desenlace principal en este ensayo, tanto en el análisis por intención a tratar pre-definido y el modificado. En la población por intención a tratar directo, se observó una disminución de la media de la DC6M de 42.6 metros en el grupo placebo, y de 12.9 metros en el grupo de ataluren a 40 mg/kg/día (diferencia del cambio: 29.7 metros, p=0.149). En el análisis por intención a tratar corregido, la disminución de

la DC6M a las 48 semanas para placebo fue de 44.1 metros y para ataluren a 40 mg/kg/día de 12.8 metros (diferencia del cambio: 31.3 metros, $p=0.056$). La rama ataluren 80mg/kg no mostró diferencia con la rama placebo, con un cambio medio entre el basal y las 48 semanas de -44.8 metros (los autores no presentan el valor de p). En comparación al placebo, el uso de ataluren a 40 mg/kg/día no aumentó la DC6M tras 48 semanas de tratamiento.

En el análisis de los desenlaces secundarios tampoco se observaron diferencias entre el grupo de placebo y alguno de los brazos de ataluren. A las 48 semanas del tratamiento, todos los tiempos empleados para realizar las actividades motoras aumentaron respecto al tiempo empleado al inicio en todos los grupos. Sin embargo, las comparaciones de esos cambios del tiempo no fueron diferentes para ninguna comparación del grupo placebo con alguno de los dos brazos de ataluren. Los intervalos de confianza incluyeron o sobrepasaron al valor de cero de no diferencia, tal como se observa en la tabla presentada en el manuscrito del estudio en la que no se adjuntan los valores de p de cada comparación.



Los autores del estudio no presentaron los resultados de la evaluación de la calidad, se limitaron a describir que la media del cambio de la puntuación del funcionamiento físico en la semana 48 fue de 3.4 a favor de ataluren 40 mg/k versus placebo, pero este valor estuvo por debajo de la diferencia mínima clínicamente importante. En conclusión, comparado con placebo, el tratamiento con ataluren a cualquier dosis (40 o 80 mg/k/día) no afectó la calidad de vida de los niños con DMD sin sentido en ninguna de sus cuatro dimensiones.



La revisión del material suplementario de este estudio incluye resultados de análisis post-hoc que sugiere una diferencia significativa en el cambio de la DC6M a favor del brazo de ataluren 40 mg versus placebo. Este resultado proviene del análisis del modelo de regresión mixtos en el que se agregó un término de interacción no definida a priori: $\text{valor basa}^* \text{visita}$. La inclusión de este término en el modelo resultó en un valor de $p=0.0446$ a favor de ataluren 40 mg/kg/día versus placebo. Sin embargo, este análisis no presenta el tamaño del cambio de la variable de la DC6M y se trata de un análisis posterior y no especificado a priori.

Se realizó un análisis de subgrupo para el cual se estratificó a la población en base a tres factores con posible significancia pronóstica (edad, uso de glucocorticoides y DC6M basal). Según los autores, en los 6 subgrupos definidos en base a estos tres factores se evidenció un mejor desempeño en la rama ataluren 40mg/kg comparado con la rama placebo, principalmente en pacientes menores a 9 años (correspondiente al 39% del grupo placebo y al 41% del grupo ataluren 40mg/kg), que recibían glucocorticoides (correspondiente al 100% en todos los grupos) y que tenían un 6MWD basal menor a los 350 metros (correspondiente al 58% del grupo placebo y 56% del grupo ataluren 40mg/kg). Sin embargo, el único resultado presentado es el del análisis por subgrupo

de DC6M basal menor a 350 metros y en los pacientes en fase de declive. El subgrupo de pacientes con valores basales de DC6M menor a 350 metros tratados con ataluren 40mg/kg tuvieron un cambio medio de -39.2 metros mientras que en el grupo placebo fue de -107.4m (p=0.0053). El efecto de ataluren 40 mg también sugirió mayor beneficio en el subgrupo de pacientes en fase de declive (pacientes de 7 a 16 años, con una DC6M predicha \leq 80%, tomando corticoides y con una DC6M basal \geq 150 metros), observándose una media de cambio en la DC6M desde el basal hasta la 48 semanas de 49.9 metros a favor del tratamiento con ataluren 40 mg comparado con placebo (p=0.0096).

Por último, la calidad de este ECA es baja debido a la falta de información para evaluar su riesgo de sesgo. Aunque el manuscrito del estudio indica que se trata de un ensayo aleatorizado doble ciego, no se ha aportado información del método de asignación de los pacientes, del ocultamiento de la secuencia de aleatorización y de cómo se cegaron a los pacientes y evaluadores. Por lo que los riesgos de selección y de información resultan inciertos para este estudio.



IV. Ensayos clínicos en curso

En la página de ClinicalTrials.gov está registrado desde marzo del 2013 el estudio titulado: "Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (ACT DMD)" con número de registro **NCT01826487** y auspiciado por PTC Therapeutics.



Este estudio fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se encuentra activo pero ya no está en fase de reclutamiento. El objetivo principal es evaluar el efecto de ataluren (40 mg/k/día, dividido en 3 dosis: 10, 10, 20 mg/kg), en la ambulancia de pacientes con DMD con mutación sin sentido, determinado mediante el cambio en la distancia caminada en 6 minutos (DC6M) desde el inicio del tratamiento hasta las 48 semanas después. Los desenlaces secundarios evaluados son los siguientes: la función física, la calidad de vida y las actividades de la vida diaria y la seguridad, tras 48 semanas de tratamiento.

Este estudio incluye los siguientes criterios de elegibilidad: niños varones de 7 a 16 años con DMD con mutación sin sentido, con una prueba basal de la DC6M \geq 80% de la predicha y habilidad para caminar \geq 150 metros sin ayuda durante la prueba de la DC6M. Según el registro del estudio, se espera reclutar a 220 pacientes y la fecha estimada para el cumplimiento principal era junio del 2015, pero hasta la última de revisión de la página realizada el 08 de marzo del 2016 no se ha publicado algún resultado.

V. DISCUSIÓN

Hasta el momento, ataluren ha sido evaluado en un único ensayo clínico sin encontrar diferencias entre el placebo y el tratamiento con ataluren por aproximadamente 12 meses en términos de la DC6M, los tiempos para realizar tareas motoras y la calidad de vida. El análisis de los datos por intención a tratar pre-definido y el corregido no mostraron valores estadísticamente significativos a favor de ningún brazo de ataluren respecto al placebo.

El estudio de Bushby 2014 et al., mostró en material suplementario el análisis post-hoc sugiriendo un beneficio de ataluren 40 mg/k/día sobre placebo en la DC6M. Sin embargo, los análisis post-hoc presentan limitaciones importantes y no pueden aportar mayor evidencia que los análisis planeados antes de la realización del estudio, debido a que los análisis post-hoc se realizan a la luz de los resultados obtenidos y no son definidos a priori. Tal como lo describe en el suplemento de este estudio, el análisis post-hoc se realizó con el desenmascaramiento de los resultados. Claramente, este proceder introduce un error sistemático en que los investigadores tienen tendencia a buscar o seleccionar asociaciones que se ajusten a su forma de pensar de cómo se relacionan las variables, conocido también como “*wish bias*”. Además, tampoco se presentó el tamaño del beneficio probable, impidiendo hacer inferencia de su valor clínico.

El análisis por intención a tratar pre-especificado y el corregido mostraron que el tratamiento con ataluren es igual al placebo en términos del cambio de la DC6M. Tampoco se diferencian en sus efectos sobre otras funciones motoras como el tiempo empleado en subir o bajar cuatro escalones, correr/caminar 10 metros, o levantarse desde la posición supina. Respecto al análisis de estos desenlaces, para los cuales los autores del estudio indican que hay una “tendencia” de mejora a favor de ataluren, se debe hacer notar que esa apreciación es incorrecta y muy probablemente sean sustancialmente diferentes de la realidad, considerando que el valor de p no se ajustó por multiplicidad de comparaciones, aumentando la probabilidad de encontrar una diferencia estadísticamente significativa solo por azar en función al número de comparaciones realizadas.

El análisis por subgrupo solo plantea nuevas hipótesis a ser comprobadas en ensayos clínicos adecuadamente diseñados. El potencial mayor beneficio en la DC6M en un subgrupo de pacientes como aquellos en fase de declive será esclarecido con los resultados pendientes de publicar del estudio registrado en la página de [clinical.trial.gov](https://clinicaltrials.gov) con número de registro NCT01826487. Estos son los mismos resultados que están esperando las diversas instituciones de evaluaciones de tecnología como NICE, así como es el compromiso de la compañía productora de ataluren de presentar a la Agencia Europea de Medicinas.

Otro punto importante respecto a la evidencia de ataluren en la DMD con mutaciones sin sentido es el corto tiempo de duración del tratamiento en el que se ha evaluado. El único ensayo incluyó un tiempo de seguimiento de solo las 48 semanas (aproximadamente 12 meses), lo que genera también incertidumbre sobre la fiabilidad de los resultados a mediano y largo plazo. Más aún si se trata de desenlaces clínicamente relevantes como la sobrevida y la calidad de vida.

La presente evaluación de tecnología sanitaria no localizó ningún estudio que haya evaluado el efecto de ataluren en la sobrevida de los pacientes con DMD. Además, no hubo diferencias significativas en la calidad de vida incluyendo la dimensión de la funcionabilidad física u otros aspectos importantes del desarrollo como el área emocional, social y la del funcionamiento en la escuela. Estas áreas están incluidas en el cuestionario del Inventario de la calidad de vida Pediátrica utilizado en el estudio de Bushby et al., 2014. Sin embargo, los autores no presentaron de manera detallada los cambios en todas las dimensiones entre los grupos que usaron ataluren y placebo. Por lo tanto, ataluren no ha mostrado producir cambios en desenlaces relevantes clínicos como la mortalidad y la calidad de vida de los pacientes con DMD con mutación sin sentido en el gen de distrofina.

La escasa evidencia y de baja calidad se reflejan con las recomendaciones de la ETS y de la GPC incluidas en esta revisión. La ETS realizada por NICE no recomendó el uso de ataluren, y la GPC desarrollada por el ministerio de Salud de Colombia tampoco recomienda el uso de ataluren sobre los corticoides en pacientes con DMD con mutación sin sentido. A pesar de que se identificaron cinco guías adicionales específicas para la enfermedad: la de los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC)¹⁷, la de EMA -Reino Unido-¹⁸, la del Hospital Garrahan, Argentina ¹⁹, del Instituto Nacional de Rehabilitación-México²⁰, solo la GPC de Colombia incluyó una recomendación fuerte en contra al uso de este medicamento, el resto de guías no incluyeron a ataluren en sus preguntas de búsqueda para el manejo de la DMD.

Así, se evidencia que Ataluren es un medicamento aún en estudio que no ha demostrado al momento ser diferente a placebo en términos de la DC6M, considerado como desenlace principal en otros estudios de enfermedades raras con compromiso neuromuscular. Los análisis por intención a tratar pre-definidos y modificados mostraron consistencia en sus resultados de no diferencia estadística. A pesar del esfuerzo de los autores del estudio de presentar análisis post-hoc y por subgrupos, estos solo pueden apoyar la generación de nuevas hipótesis a ser demostradas en ensayos clínicos, y no pueden contribuir directamente con la evidencia de eficacia y seguridad del medicamento, debido a las limitaciones para controlar los efectos del sesgo de selección, de información y el sesgo del investigador, a diferencia de los análisis planeados a priori.



Al momento la evidencia apunta que no hay diferencia entre ataluren y placebo, sin embargo hay un estudio en progreso sin resultados publicados aún, que disminuiría el grado de incertidumbre del efecto de ataluren en pacientes con DMD. Los resultados de este estudio aportaran con más evidencia para tomar decisiones más sólidas respecto al potencial efecto beneficioso hipotetizado en la DMD.



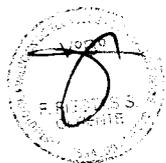
A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized, cursive script.

VI. CONCLUSIONES

- La DMD es la forma más común y grave de distrofia muscular y se produce por una mutación sin sentido en el gen de distrofina, el cual se localiza en la banda p21 del cromosoma X. Debido a que esta enfermedad es heredada a través del cromosoma X, afecta principalmente a los hombres. La incidencia de la DMD es de 1 en 27000 - 46000 varones nacidos vivos.
- La presente evaluación de tecnología sanitaria localizó escasa evidencia y de baja calidad respecto a la eficacia y seguridad de ataluren en el tratamiento de pacientes a partir de los 5 años con DMD portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina. La única información procede de un único ensayo controlado con placebo, en el que se observó que el ataluren no benefició de manera diferente que el placebo a los pacientes con DMD en términos del cambio de la DC6M a cualquiera de las dosis de ataluren (40 y 80 mg/k/día), ni en los desenlaces secundarios que incluyen el cambio de tiempo empleado para realizar funciones motoras.
- Hasta el momento ataluren no ha mostrado tener algún efecto positivo en la calidad de vida del paciente con DMD y mutación sin sentido. El único ECA de Bushby 2014 et al., evaluó ataluren en este tipo de pacientes midió de la calidad de vida de los pacientes usando el Inventario de la calidad de vida Pediátrico, el cual evalúa cuatro dimensiones de la calidad de vida. Sin embargo, los autores del estudio se limitaron a presentar un solo resultado, el cual no fue diferente entre los grupos de placebo y ataluren, sin presentar los resultados de las otras tres dimensiones. La DMD afecta a la función motora y la habilidad de caminar, consecuentemente, el niño presenta limitaciones para cumplir con actividades de la vida diaria como acudir a la escuela, participar en actividades sociales o deportivas con amigos o familiares. Esto significa gran afectación de la calidad de vida del niño, aspecto que hasta el momento, no ha sido modificado favorablemente por ataluren.
- Existe un estudio en progreso que evaluará los efectos de ataluren a 40 mg/k/día en un subgrupo de pacientes con DMD con mutación sin sentido, en términos del cambio de la DC6M y otros desenlaces importantes como la seguridad y la calidad de vida. Este subgrupo de pacientes corresponde a niños varones de 7 a 16 años con una prueba basal de la DC6M $\geq 80\%$ de la predicha y habilidad para caminar ≥ 150 metros sin ayuda durante la prueba de la DC6M. Los resultados de este estudio aportaran con más evidencia para tomar decisiones más sólidas respecto al potencial efecto beneficioso hipotetizado en la DMD con mutación sin sentido.

- Así, se evidencia que ataluren es un medicamento aún en estudio que no ha demostrado al momento ser diferente a placebo en el tratamiento de la DMD con mutación sin sentido. De hecho, la evidencia disponible que el ataluren no es mejor que el placebo en mejorar indicadores clínicos importantes en el manejo de esta enfermedad, como la DC6M, considerada como desenlace principal en enfermedades raras con compromiso neuromuscular. Ataluren tampoco mostró ser diferente al placebo en mejorar la calidad de vida de los pacientes, ni disminuye los tiempos para realizar tareas motoras como subir o bajar escalones, correr o caminar 10 metros y levantarse desde la posición supina.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud e investigación – IETSI, no aprueba el uso de ataluren para el tratamiento de la DMD con mutación sin sentido del gen de la distrofina.



VII. RECOMENDACIONES

El equipo desarrollador de esta evaluación recomienda reevaluar la evidencia cuando estén disponibles los resultados del estudio NCT01826487, el cual evaluará el efecto del tratamiento con ataluren a 40 mg/k/día por 48 semanas, en la distancia caminada en 6 minutos, la función física, la calidad de vida y la seguridad, de los pacientes con DMD con mutación sin sentido.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Tsao CY, Mendell JR. Coexisting muscular dystrophies and epilepsy in children. *Journal of child neurology*. Feb 2006;21(2):148-150.
2. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular disorders : NMD*. Jun 2014;24(6):482-491.
3. Gorospe JR, Hoffman EP. Duchenne muscular dystrophy. *Current opinion in rheumatology*. Dec 1992;4(6):794-800.
4. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. Sep-Oct 1995;74(5 Suppl):S70-92.
5. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. *The Lancet. Neurology*. Jan 2010;9(1):77-93.
6. Bushby KM, Hill A, Steele JG. Failure of early diagnosis in symptomatic Duchenne muscular dystrophy. *Lancet*. Feb 13 1999;353(9152):557-558.
7. Darras BT, Miller DT, Urion DK. Dystrophinopathies. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., eds. *GeneReviews(R)*. Seattle (WA)1993.
8. Strober JB. Therapeutics in duchenne muscular dystrophy. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. Apr 2006;3(2):225-234.
9. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. May 3 2007;447(7140):87-91.
10. Translarna. London: European Medicines Agency;2014.
11. Peripheral and Central Nervous System Drugs. BioMarin Pharmaceutical Inc;2015.
12. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>. Accessed December 2015.
13. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnósticos de distrofia muscular. BOGOTÁ, Colombia: Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación;2015.
14. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. UK: NICE;2015.
15. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PloS one*. 2013;8(12):e81302.
16. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & nerve*. Oct 2014;50(4):477-487.

17. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. The Lancet. Neurology. Feb 2010;9(2):177-189.
18. Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. UK: EMA;2013.
19. Manejo de la Distrofia Muscular de Duchenne. Argentina: Hospital Garrahan;2012.
20. Manual de guía clínica de enfermedades neuromusculares (Distrofia Muscular de Dichenne). Mexico: Subdirección de Medicina de Rehabilitación;2015.

