



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 020-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATALUREN EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE Distrofia Muscular de Duchenne
PORTADORES DE UNA MUTACIÓN SIN SENTIDO EN EL GEN DE
Distrofina (ACTUALIZACIÓN)**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Abril, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez – equipo técnico evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina (actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS



6MWD	Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
CINRG-DNHS	Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study
DM	Diferencia media
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FVC	Capacidad vital forzada
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95 %
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
ITT	Intención de tratar
MA	Metaanálisis
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
RS	Revisión sistemática
SF	Fracción de acortamiento
SMC	Scottish Medicines Consortium
STRIDE	Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence



CONTENIDO

	I. RESUMEN EJECUTIVO	5
II. INTRODUCCIÓN.....	10	
A. ANTECEDENTES	10	
B. ASPECTOS GENERALES	11	
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ATALUREN	12	
III. METODOLOGÍA	14	
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14	
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	14	
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	15	
IV. RESULTADOS.....	16	
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	17	
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	19	
i. Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	19	
ii. Revisiones sistemáticas con metaanálisis	22	
iii. Estudios observacionales	26	
V. DISCUSIÓN	35	
VI. CONCLUSIONES.....	40	
VII. RECOMENDACIONES	41	
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42	
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO	45	



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno genético poco frecuente (1 de cada 3500 a 6000 varones recién nacidos), incapacitante y finalmente mortal, ligado al cromosoma X que afecta principalmente a los varones. La enfermedad es causada por mutaciones en el gen de la distrofina; una proteína que es crítica para la estabilidad estructural de las miofibras en el músculo esquelético, diafragmático y cardíaco. La distrofina también es importante para el sistema nervioso central y los músculos lisos.
- Aproximadamente, el 13 % de los pacientes con DMD tienen el trastorno debido a una mutación sin sentido. Una mutación sin sentido es un cambio en la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) que se transcribe en un codón de parada prematuro en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la distrofina. Este codón de parada hace que el complejo del ribosoma termine la traducción prematuramente y da como resultado una proteína no funcional truncada. Actualmente, no hay tratamientos curativos para la DMD. El manejo se basa en la prevención y manejo de las complicaciones e incluye el uso de corticoides y dispositivos de asistencia.
- Ataluren es un fármaco oral diseñado para permitir la lectura ribosómica de codones de parada prematuros en pacientes con trastornos genéticos por mutaciones sin sentido. Se cree que el mecanismo de acción de ataluren está relacionado con su capacidad para interferir con la maquinaria de traducción ribosómica. Así, ataluren permitiría la lectura ribosómica de codones de parada prematuros; dando como resultado la traducción del ARNm completo y, por lo tanto, la formación de una proteína funcional de longitud completa.
- Ataluren tiene autorización condicional en Europa concedida por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad. Esta autorización está condicionada a los resultados de un ensayo clínico aleatorizado (ECA), de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 72 semanas, en curso (estudio 041; identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03179631). Ataluren no cuenta con autorización de comercialización en Estados Unidos y Perú.
- Ataluren ha sido previamente evaluado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) para la población objetivo mediante los dictámenes preliminares N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016) y N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (actualización) (IETSI-EsSalud 2017), en los cuales no se aprobó su uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud porque no se demostró que fuese mejor que el placebo



en términos de desenlaces de relevancia desde la perspectiva del paciente (i.e. sobrevida global, calidad de vida, funcionalidad). La decisión de no aprobación se basó en la evidencia de dos ECA controlados con placebo: estudio 007 (Bushby et al. 2014) y estudio 020 (McDonald et al. 2017). Sin embargo, a la luz de la nueva evidencia publicada, el IETSI llevó a cabo una actualización de la evidencia.

- El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina - actualización" (IETSI-EsSalud 2017), publicado en octubre de 2017.

- La búsqueda de evidencia científica permitió identificar dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por el Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia (SMC 2021) y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL Chile 2018), dos revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) (Campbell et al. 2020; Pascual-Morena et al. 2020), y dos estudios observacionales (Mercuri et al. 2020; McDonald et al. 2022).

- Sobre las ETS, solo el MINSAL de Chile incluyó una recomendación de uso, la que fue desfavorable para ataluren. Ambas ETS revisaron los resultados combinados de los ECA 007 y 020; con respecto al desenlace principal, cambio en la 6MWD (distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos), concluyen que, a pesar de la diferencia estadísticamente significativa entre ataluren y placebo, el efecto no alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante de 30 metros. Por este motivo, el MINSAL de Chile no aprobó el uso de ataluren en el sistema de salud chileno. La ETS del SMC consistió en una evaluación inicial de la evidencia, que no incluyó una recomendación de uso. El SMC también evaluó un estudio observacional (Mercuri et al. 2020) que reportó resultados estadísticamente significativos a favor de ataluren más el estándar de atención respecto al estándar de atención solo para diferentes desenlaces funcionales. Sin embargo, el SMC criticó la calidad de la evidencia de este estudio y cuestionó la validez de sus resultados. Además, el SMC consideró que ataluren no era un medicamento costo-efectivo para el sistema de salud escocés, incluso considerando un descuento en el precio del medicamento y la denominación de medicamento ultra huérfano, que permite elevar el nivel de costo-efectividad aceptable. En cuanto a la seguridad, el SMC menciona que, en general, ataluren es bien tolerado y su perfil de seguridad podría considerarse aceptable y el MINSAL de Chile menciona que, ataluren probablemente no se asocie con eventos adversos (EA) severos.

- Las dos RS con MA incluidas en el presente dictamen (Campbell et al. 2020; Pascual-Morena et al. 2020) combinaron los datos de los ECA 007 y 020, para

evaluar la eficacia de ataluren 40 mg/kg/día versus el placebo en la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Luego de 48 semanas de seguimiento, ambos MA reportaron resultados estadísticamente significativos a favor de ataluren en el cambio en la 6MWD, el tiempo para subir cuatro escalones y el tiempo para descender cuatro escalones. Sin embargo, estas estimaciones tuvieron una alta imprecisión, con amplios intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %), cuyos extremos se aproximaban al valor de "no diferencia"; lo que reduce la confianza en las estimaciones reportadas. Además, las diferencias medias en el cambio en la 6MWD reportadas en ambas RS (17.2 metros en el MA de Campbell et al. y 18.3 metros en el MA de Pascual-Morena et al.) no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante establecida por la EMA (30 metros). Con respecto a la seguridad, los resultados de la RS de Campbell et al. sugieren que ataluren es un medicamento tolerable; la RS de Pascual-Morena et al. no evaluó la seguridad del medicamento. En conclusión, aunque ataluren parece ser un medicamento seguro, no se ha probado que brinde un beneficio clínico adicional sobre el placebo en el manejo de la DMD por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina.

- Los estudios observacionales incluidos en este dictamen (Mercuri et al. 2020; McDonald et al. 2022) presentan importantes limitaciones metodológicas que cuestionan la validez de los resultados. La limitación más importante fue que ambos estudios evaluaron la efectividad de ataluren más el estándar de atención versus el estándar de atención solo en pacientes con DMD, utilizando distintas fuentes de información para cada grupo de estudio. Los datos del grupo de comparación provinieron del Registro CINRG-DNHS; mientras que los datos del grupo ataluren provinieron del Registro STRIDE (Mercuri et al.) y del estudio 019 (McDonald et al.); siendo este último un ensayo de un solo brazo. Esta forma de crear los grupos no asegura que estos sean comparables lo cual impide que se pueda atribuir una relación causal entre la intervención recibida y los desenlaces observados.
- Aunque se empleó el método de emparejamiento de puntuación por propensión, ajustando por cuatro variables de progresión de la enfermedad, otras características permanecieron desbalanceadas entre los grupos, como la duración del seguimiento, que fue más larga en el grupo control (Registro CINRG-DNHS: duración de hasta 10 años) en comparación con los grupos de ataluren (Registro STRIDE: duración de hasta 3.3 años, y estudio 019: duración de hasta 4.5 años). Estas diferencias podrían influenciar claramente las estimaciones reportadas, ya que aumentarían la probabilidad de detectar más eventos en el grupo control, favoreciendo así los resultados para ataluren. Otra característica que difirió entre los grupos de comparación fue el porcentaje de pacientes con una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (población objeto de este dictamen). Al respecto, se informa que en STRIDE todos los pacientes presentaban esta mutación,



mientras que en CINRG-DNHS solo el 6 % la presentó. Este considerable desbalance no solo reduce la confianza en los resultados reportados, sino que también cuestiona su extrapolación a la población objeto de este dictamen. Debe resaltarse que una limitación importante del emparejamiento por puntajes de propensión es que los factores de confusión no medidos podrían seguir desbalanceados entre los grupos; introduciendo mayor error en los resultados observados. La mejor forma de evitar estas limitaciones es la asignación aleatoria de la intervención, tal como se hizo en los ECA 007 y 020 evaluados en los dictámenes preliminares N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, respectivamente. Al respecto, es importante mencionar que los ECA son el *gold standard* para medir los efectos de una intervención.

- Adicionalmente, los análisis realizados por Mercuri et. al. presentaron una importante pérdida de datos, lo que aumenta el riesgo de sesgo de selección; afectando la validez de los resultados observados. Otra limitación fue la diferencia en las definiciones de los desenlaces evaluados entre los grupos de estudio (considerando que la información para cada grupo provino de diferentes bases de datos), lo que reduce aún más la calidad de la evidencia de estos estudios observacionales. Además, la realización de múltiples comparaciones, sin la consideración de ajustes en el nivel de significancia estadística (es decir, considerar un nivel de significancia estadística más bajo que el valor convencional de 0.05), aumenta el riesgo de encontrar resultados estadísticamente significativos solo por el azar (error tipo 1).
- Con ello, se reitera que no es posible atribuir los efectos observados al tratamiento con ataluren, ya que podrían ser consecuencia de las limitaciones previamente descritas: el desbalance entre los grupos de comparación, la pérdida de datos, la diferencia en las definiciones de los desenlaces evaluados entre los grupos de estudio, y la realización de múltiples comparaciones. Por lo tanto, los resultados de ambos estudios observacionales deben considerarse como exploratorios e interpretarse a la luz de las limitaciones antes descritas; especialmente si ya se dispone de un ECA de fase 3 que evalúa ataluren en la población objetivo del presente dictamen (McDonald et al. 2017).
- Con base en el cuerpo de la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de ataluren en la institución fueron los siguientes: 1) Las ETS y los MA incluidos en el dictamen identifican a los estudios 007 y 020 como la mejor evidencia científica para evaluar la eficacia y seguridad de ataluren versus el placebo en la población objetivo del dictamen. 2) Los resultados de los estudios 007 y 020 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace principal, cambio en la 6MWD, entre ataluren y el placebo. 3) Ambas ETS incluidas concluyen que el efecto de ataluren en la 6MWD resultante de la combinación de



los estudios 007 y 020, aunque estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante. 4) Los resultados de los MA sobre la 6MWD y otras pruebas funcionales fueron bastante imprecisos y los límites de los IC 95 % se aproximaron al valor de "no diferencia". 5) Las limitaciones de los estudios observacionales revisados no permiten establecer relaciones de causalidad entre el tratamiento con ataluren y los resultados reportados. 6) Los resultados de estos estudios observacionales deben considerarse exploratorios; especialmente si se dispone de otros estudios con mayor nivel de evidencia (ECA de fase 3; McDonald et al., 2017). 7) La población objetivo de la presente evaluación tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud que es el uso de corticoides, que sigue siendo el estándar de atención según las guías de práctica clínica y consensos disponibles. 8) El costo de oportunidad que resultaría de aprobar el uso de ataluren en la institución sería desfavorable e injustificable técnicamente ya que implicaría dejar de financiar otras tecnologías sanitarias con beneficios clínicos demostrados a cambio de financiar una intervención que hasta el momento no ha demostrado ser más eficaz o segura que el placebo en el tratamiento de los pacientes con DMD.

- Por lo previamente expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ataluren en pacientes con distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina - actualización" (IETSI-EsSalud 2017). El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 corresponde a la primera actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 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" (IETSI-EsSalud 2016).

El Dictamen Preliminar N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, publicado en octubre de 2017, concluye que, al momento de la evaluación, no había evidencia de que el tratamiento con ataluren ofreciera un beneficio clínico diferente al tratamiento de soporte en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) con mutación sin sentido. En aquel momento, la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de ataluren en la población objetivo del dictamen provenía de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los estudios 007 (Bushby et al. 2014) y 020 (McDonald et al. 2017), en los que los análisis de eficacia primarios preestablecidos fallaron en mostrar una diferencia estadísticamente significativa entre ataluren y el placebo en el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la distancia recorrida en la prueba de 6MWD. En el dictamen se describe que, en el ECA de fase 3, estudio 020, los autores buscaron sustentar la eficacia de ataluren sobre la base de los resultados de un subgrupo de pacientes, proveniente de múltiples comparaciones sin control del error tipo I, además de tratarse de análisis exploratorios no planificados en el protocolo del estudio. Al carecer de rigor metodológico, estos resultados se consideraron exploratorios, no concluyentes y generadores de hipótesis para futuros ECA.

Considerando que desde octubre de 2017 a la fecha se ha publicado evidencia adicional que podría ayudar a abordar la pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, el IETSI llevó a cabo una nueva actualización de la evidencia.

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes ambulatorios 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 incluye corticoides o placebo
O	Reducción de la mortalidad Mejora de la calidad de vida Detención de la progresión de la enfermedad: mejora de la capacidad muscular medida con el test de la marcha de 6 minutos, disminución de la claudicación

B. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la DMD se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Brevemente, la DMD es un trastorno genético ligado al cromosoma X y es la forma más común de distrofia muscular en la infancia y afecta a uno de cada 3500 a 6000 varones recién nacidos (Beytía, Vry, and Kirschner 2012; Mah et al. 2014). Hay aproximadamente 50000 casos de DMD en todo el mundo (Guiraud et al. 2015). La enfermedad es causada por mutaciones del gen DMD que codifica la distrofina, una proteína que protege la integridad de las células musculares (Abdul-Razak, Malerba, and Dickson 2016; Mah 2016; Shimizu-Motohashi et al. 2016). La pérdida de distrofina en pacientes con DMD altera la membrana y las fibras musculares. Esto conduce a debilidad muscular progresiva, alteración de la marcha, retraso en el desarrollo motor, hipertrofia de la pantorrilla y niveles elevados de creatina quinasa (un biomarcador que refleja el daño muscular) (Mah 2016).

La DMD es causada por varios tipos de mutaciones en el gen de la distrofina, como deleciones, inserciones y mutaciones puntuales. Aproximadamente el 13 % de los pacientes con DMD tendrán la mutación sin sentido (EMA 2014). Una mutación sin sentido es un cambio en la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) que se transcribe en un codón de parada prematuro en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la distrofina. Este codón de terminación hace que el complejo de ribosomas termine la traducción prematuramente y da como resultado una proteína truncada no funcional (EMA 2014).

La mayoría de los niños con DMD presentan los primeros síntomas entre los tres y cinco años de edad. Estos síntomas empeoran gradualmente con el tiempo, lo que eventualmente conduce a la pérdida de la deambulación y la necesidad de usar una silla de ruedas en la adolescencia temprana. Los niños con DMD también pueden tener discapacidad intelectual, retraso en el habla y deterioro cognitivo (Mah 2016; Yiu and Kornberg 2015). La progresión adicional de la enfermedad conduce a insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía (Yiu and Kornberg 2015). La muerte típicamente ocurre antes de la tercera década de la vida debido a complicaciones cardiorrespiratorias (Mah 2016; Yiu and Kornberg 2015; Kole and Krieg 2015). Las mujeres portadoras de la

mutación DMD son en gran parte asintomáticas, aunque entre el 20 % y el 30 % pueden presentar debilidad muscular de leve a moderada y tienen un mayor riesgo de miocardiopatía dilatada (Yiu and Kornberg 2015).

Aunque desde el punto de vista clínico, los desenlaces más importantes en la DMD podrían ser la supervivencia y la calidad de vida, existe consenso en que una mejora en las pruebas funcionales es adecuada para la toma de decisión; siendo la 6MWD la más utilizada en la literatura. Para interpretar este desenlace, la EMA consideró que una mejora de 30 metros en la 6MWD era clínicamente relevante (Schrover et al. 2017; Henricson et al. 2013; EMA 2014).

En EsSalud, el manejo de la DMD se basa en la prevención y manejo de las complicaciones e incluye el uso de corticoides y dispositivos de asistencia. Los corticoides son el único tratamiento que ha demostrado reducir temporalmente el deterioro de la función motora en pacientes con DMD. Es posible que algunos pacientes no puedan tomar corticosteroides debido a los efectos adversos o la falta de respuesta (Darras 2022).

Así, el objetivo de la presente actualización de dictamen preliminar fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ataluren en pacientes con DMD portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: ATALUREN

La tecnología sanitaria ataluren se ha descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016). Brevemente, ataluren es una molécula pequeña biodisponible por vía oral destinada al tratamiento de la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Ataluren es el primer fármaco diseñado para permitir la lectura ribosómica de codones de parada prematuros, lo que da como resultado la formación de una proteína funcional de longitud completa en pacientes con trastornos genéticos por mutación sin sentido (EMA 2014).

Ataluren (Translarna) tiene 'autorización condicional' en Europa concedida por la EMA para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de los dos o más años de edad. Esta autorización está condicionada a los resultados de un ECA, de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 72 semanas de seguimiento, actualmente en curso (estudio 041; identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03179631) (EMA 2022). Este medicamento no tiene autorización de comercialización en Estados Unidos ni en Perú. Por otro lado, tanto la EMA como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) han designado a ataluren como medicamento huérfano en la indicación DMD.

En Europa, ataluren está disponible en sobres que contienen gránulos orales para suspensión en concentraciones de 125 mg, 250 mg y 1000 mg. Los gránulos se pueden tomar por vía oral después de mezclarlos con un alimento líquido o semisólido como el yogurt. La dosis recomendada de 40 mg/kg/día se debe dividir en tres dosis (10 mg/kg por la mañana, 10 mg/kg al mediodía y 20 mg/kg por la noche). Los eventos adversos (EA) más comunes ($\geq 1/100$ pacientes) con ataluren incluyen: vómitos, náuseas, dolor de cabeza, dolor abdominal superior y flatulencia (EMA 2022).

Actualmente, el precio comercial de ataluren en Perú no está disponible. Según el documento de ETS del Scottish Medicines Consortium (SMC) para ataluren en la DMD (SMC 2021), el costo anual del tratamiento por paciente proyectado en Escocia va de £123,224.00 para los pacientes de 12 Kg a £739,344.00 para los pacientes de 70 Kg (equivalente a S/ 591 475.20 y S/ 3 548 851.20, respectivamente. Tasa de cambio de libras esterlinas a soles peruanos = 4.800, fecha 22 de abril de 2022 https://www.sbs.gob.pe/app/pp/sistip_portal/paginas/publicacion/tipocambiopromedio.a.spx). Los costos no tienen en cuenta ningún esquema de acceso de pacientes (SMC 2021).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina - actualización" (IETSI-EsSalud 2017). Se utilizaron las bases de datos PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados a partir de enero de 2016.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el SMC, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros; además de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en el manejo de la DMD como American Academy of Neurology (AAN), DMD Care Considerations Working Group (CCWG), y American Academy of Pediatrics (AAP). Se hizo una búsqueda adicional en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH¹ y términos en lenguaje libre, junto con operadores booleanos, acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ECA se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

¹ Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD



Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, RS con metaanálisis de ECA y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, dada la ausencia de nuevos ECA que evaluaran la pregunta PICO de interés, la búsqueda se amplió para incluir estudios observacionales comparativos. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que elaboraron recomendaciones basadas en la evidencia; utilizando además sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

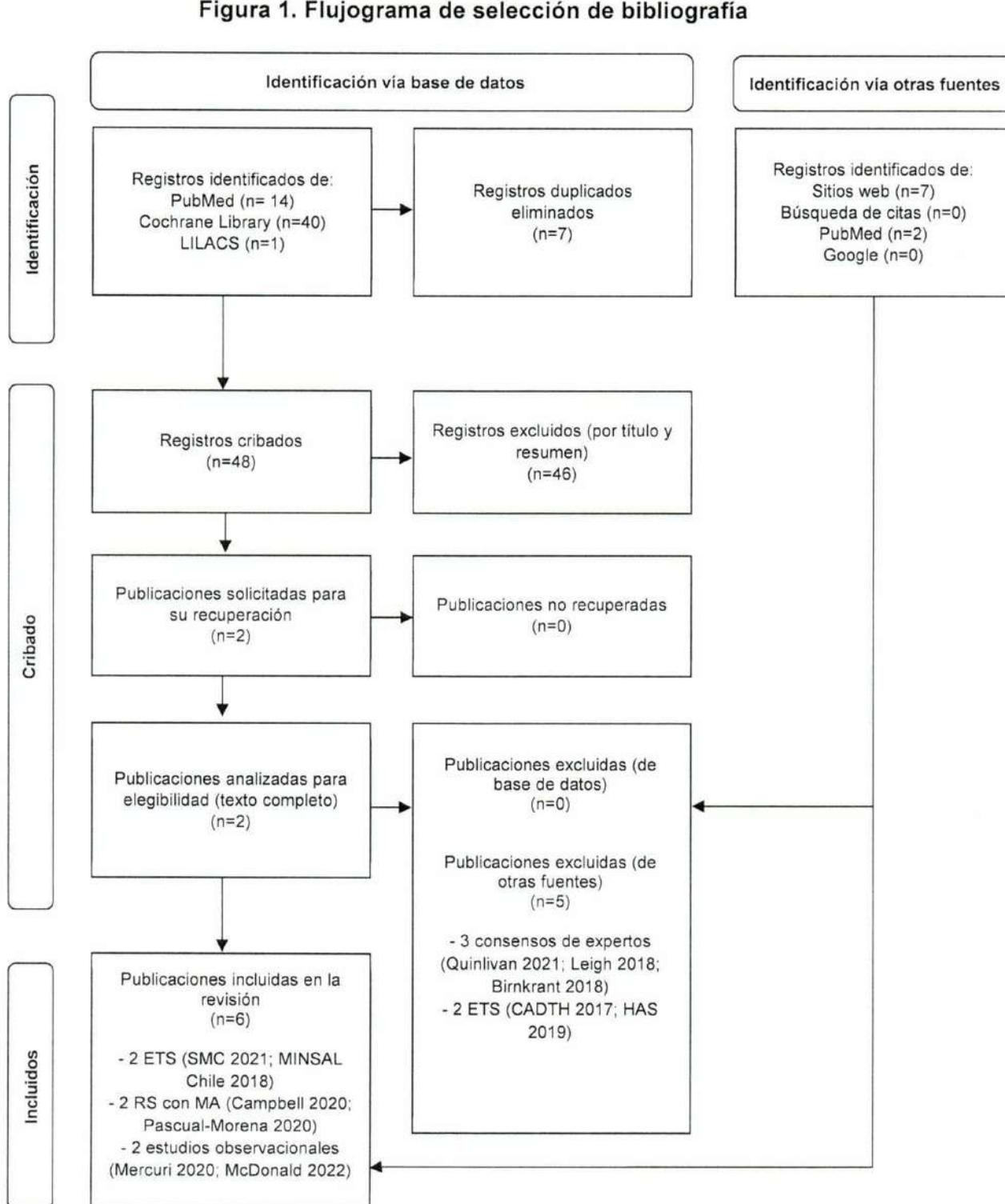


La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



Abreviaturas: GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; MA: metaanálisis; ECA, ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S², siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

Los siguientes documentos se excluyeron por tratarse de consensos de expertos:

- Adult North Star Network (ANSN): Consensus Guideline For The Standard Of Care Of Adults With Duchenne Muscular Dystrophy (Quinlivan et al. 2021).
- Neurology Care, Diagnostics, and Emerging Therapies of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy (Leigh et al. 2018).
- Review and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management (Birnkrant et al. 2018).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Ataluren 125mg, 250mg, and 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®). SMC2327 (SMC 2021).
- Informe de Intervenciones no Favorables 2018. Condición de Salud: Distrofia Muscular de Duchenne. Tecnología Sanitaria Evaluada: Ataluren (MINSAL Chile 2018).

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia

La siguiente ETS se excluyó por haberse realizado antes de la publicación del ECA de fase 3 de ataluren, estudio 020:

- Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy (CADTH 2017).

² El modelo de Haynes 6S contiene 6 niveles de información: 1) **S**istemas, 2) **S**umarios como guías de práctica clínica, 3) **S**inopsis de síntesis como evaluaciones de tecnologías sanitarias, 4) **S**íntesis como revisiones sistemáticas y metaanálisis, 5) **S**inopsis de estudios, y 6) Estudios individuales (*Studies* por sus siglas en inglés).

La siguiente ETS se excluyó por evaluar la extensión de la indicación de ataluren para incluir niños de 2 a 5 años, población que no es el objeto de este dictamen:



- Transparency Committee Opinion 23 October 2019: Ataluren Translarna 125 mg, 250 mg, 1000 mg, granules for oral suspensión (HAS 2019).

Revisiones sistemáticas

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (Campbell et al. 2020).
- Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review (Pascual-Morena et al. 2020).

Ensayos clínicos aleatorizados

No se identificaron nuevos ECA que respondieran a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.



Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study (Mercuri et al. 2020).
- Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients (McDonald et al. 2022).

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados

Se identificó un ECA, de fase 3, doble ciego, controlado con placebo, de 72 semanas, en curso (estudio 041; identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03179631). La fecha estimada de finalización del estudio es julio de 2023.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Evaluaciones de tecnología sanitaria

Scottish Medicines Consortium (SMC). “Ataluren 125mg, 250mg, and 1,000mg granules for oral suspension (Translarna®). SMC2327” (SMC 2021)

El SMC de Escocia realizó una evaluación inicial de la evidencia sobre la eficacia y seguridad de ataluren para el tratamiento de la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de los 2 años de edad. Este documento no contiene recomendaciones.

La evidencia evaluada provino de los siguientes estudios:

- Ensayos clínicos: el ECA de fase 2b, estudio 007 (Bushby et al. 2014); el ECA de fase 3, estudio 020 (McDonald et al. 2017); la extensión del estudio 020 de un solo grupo, estudio 020e (no se cita una publicación); el estudio de fase 2 de un solo grupo, estudio 030 (Tian et al. 2018) [resumen].
- Metanálisis (MA): un metaanálisis de los estudios 007 y 020 (Campbell et al. 2020).
- Estudio observacional: Registro STRIDE (Mercuri et al. 2020).

Los puntos clave de la evaluación fueron los siguientes:

- En los ECA (estudio 007 y 020), la diferencia en la 6MWD favoreció al ataluren sobre el placebo; sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
- Los datos observacionales del Registro STRIDE (corte de datos más reciente, data confidencial) generalmente favorecieron a ataluren más el estándar de atención sobre el estándar de atención solo para la mayoría de los desenlaces relevantes para la progresión de la enfermedad, incluida la edad de pérdida de la deambulación y las medidas de la función pulmonar.
- Los datos sobre la calidad de vida de ECA son limitados, pero pueden sugerir algunas mejoras que favorezcan al ataluren frente al placebo.
- Ataluren es generalmente bien tolerado y el perfil de seguridad podría considerarse aceptable. El estudio de seguridad 030 apoyó la extensión de la licencia a pacientes con edades comprendidas entre 2 y <5 años (población que no es el objeto del presente dictamen).
- A pesar de un Esquema de Acceso de Pacientes, el costo del tratamiento en relación con sus beneficios para la salud sigue siendo alto. Ataluren cumple con los criterios ultrahuérfanos del SMC.

En cuanto a las incertidumbres de la evidencia se describe lo siguiente:

- 
- La evidencia del estudio observacional de Mercuri et al. se asoció con una serie de limitaciones: solo se utilizó el Registro STRIDE para proporcionar datos sobre ataluren sin incluir información del programa de ensayos clínicos debido al seguimiento más corto; la autorización de comercialización es para el tratamiento de la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, sin embargo, el control histórico utilizado (Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study [CINRG-DNHS]) no especificó que la DMD se deba a una mutación sin sentido; puede haber otras características basales relevantes que no coincidieron entre ambos grupos de estudio; hubo una mayor censura en la población de STRIDE que potencialmente podría sesgar los resultados; debido a los datos de observación utilizados, no se evaluaron los resultados relacionados con la 6MWD, la frecuencia de uso de la silla de ruedas, la evaluación North Star Ambulatory Assessment (NSAA), la evaluación de la función de las extremidades superiores, la seguridad y la calidad de vida relacionada con la salud.
 - La mayoría de los desenlaces en los estudios 007 y 020 no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. La diferencia en la 6MWD entre ataluren y placebo en el MA fue menor que la diferencia considerada clínicamente relevante para la EMA (30 metros) (EMA 2014).



Además, el comité indicó que, dado que la DMD es una condición de por vida, se esperan más datos de ECA sobre la eficacia a largo plazo. Finalmente, el comité recalcó que ataluren tiene autorización de comercialización condicional de la EMA, que está sujeta a la publicación de los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de 18 meses, controlado con placebo (estudio 041, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03179631>).

Análisis crítico



Este documento consiste en una revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ataluren en pacientes con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, por lo que no contiene recomendaciones. La fortaleza de la revisión radica en la síntesis y valoración crítica de toda la evidencia proveniente de ensayos clínicos, metaanálisis de ECA y estudios observacionales. Con respecto a los dos únicos ECA que responden a la pregunta PICO de interés del presente dictamen (estudios 007 y 020), el comité del SMC menciona que las diferencias reportadas para la mayoría de los desenlaces evaluados en los estudios individuales no fueron estadísticamente significativas y que, además, la diferencia estadísticamente significativa observada en la 6MWD en el metaanálisis de Campbell et al. no alcanzó el valor de la diferencia mínima clínicamente relevante para la EMA, es decir, 30 metros. Con respecto al estudio observacional de Mercuri et al., se describe que esta evidencia es de baja calidad ya que hubo un riesgo importante de que las características basales entre ambos grupos de comparación pudieran haber diferido por provenir de estudios diferentes, lo que aumenta el riesgo de obtener resultados sesgados. Teniendo en

cuenta las limitaciones de la evidencia disponible, el comité del SMC enfatizó la existencia de un ECA en curso que ayudaría a aclarar la incertidumbre sobre el beneficio clínico adicional de ataluren en comparación con el placebo. Finalmente, cabe mencionar que incluso para un país de altos ingresos, como Escocia, e incluso considerando descuentos en el precio del medicamento y criterios que aumentan el nivel de costo-efectividad aceptable en ese país (condición de medicamento ultra huérfano), ataluren es un medicamento cuyos beneficios atribuibles no justifican el elevado costo.



MINSAL Chile. “Informe de Intervenciones no Favorables 2018. Condición de Salud: Distrofia Muscular de Duchenne. Tecnología Sanitaria Evaluada: Ataluren” (MINSAL Chile 2018)

Esta ETS elaborada por el MINSAL de Chile emitió una recomendación no favorable para el uso de ataluren en pacientes con DMD y mutación sin sentido.

La evidencia analizada fue la siguiente:

- Una revisión sistemática (RS) sin MA (CADTH 2017) para identificar ECA.
- Dos ECA: estudio 007 (Bushby et al. 2014) y 020 (McDonald et al. 2017).

El comité realizó un MA con los datos de los estudios 007 y 020. Los desenlaces considerados de interés fueron la funcionalidad medida por 6MWD, calidad de vida, función cardíaca y función pulmonar. A continuación, se describen los resultados:

- **6MWD a las 48 semanas:** (2 ensayos/ 346 pacientes); sin ataluren: en promedio 55 metros peor que su basal; con ataluren: en promedio 40 metros peor que su basal; diferencia media (DM) 14.56 (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 5.03 a 24.09); certeza de la evidencia: alta; mensaje clave: ataluren logra una reducción cuyo significado clínico es irrelevante).
- **Calidad de vida a las 48 semanas:** Los ensayos midieron, pero no reportaron este desenlace, aunque mencionan que no hubo diferencias significativas.
- **Función cardíaca o pulmonar:** Los ensayos no reportaron este desenlace.
- **EA severos a las 48 semanas:** (2 ensayos/ 346 pacientes); sin ataluren: 75 eventos por cada 1000 pacientes; con ataluren: 70 eventos por cada 1000 pacientes; riesgo relativo 0.94 (intervalo de confianza del 95 % [IC 95 %] 0.45 a 1.97); certeza moderada; probablemente ataluren no se asocia a EA severos).

En cuanto a la eficacia, medida mediante la 6MWD, el comité concluyó que ataluren logra una reducción cuyo significado clínico es irrelevante. Ante la ausencia de un efecto clínico relevante, el comité no continuó con otras etapas de la evaluación y emitió una opinión desfavorable sobre el uso de ataluren en el contexto sanitario chileno.



Análisis crítico



Esta ETS del MINSAL de Chile tiene la fortaleza de realizar una recomendación de financiación valorando principalmente la relevancia clínica de los resultados de la evidencia disponible sobre la eficacia de ataluren en la población objeto de interés. Además, los autores identificaron los estudios 007 y 020 como la mejor evidencia científica disponible que evalúa su pregunta clínica de interés. Ambos estudios fueron evaluados en los dictámenes preliminares N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (IETSI-EsSalud 2016) y N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (actualización) (IETSI-EsSalud 2017), respectivamente. Los resultados de su metaanálisis, que combinó los resultados de ambos estudios, solo permitieron evaluar los desenlaces de 6MWD y EA severos a las 48 semanas. Así, los autores concluyeron que, si bien hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ataluren y el placebo en la 6MWD, esta no fue clínicamente relevante.

ii. Revisiones sistemáticas con metaanálisis

Campbell et al., 2020. “Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy” (Campbell et al. 2020)



El objetivo de esta RS con MA fue evaluar la eficacia y seguridad de ataluren 40 mg/kg/día en la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en función de toda la evidencia disponible de ECA. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE y Embase, y se incluyó la literatura relevante publicada hasta febrero de 2019. El estudio fue financiado por PTC Therapeutics, fabricante de ataluren.

El desenlace primario del estudio fue el cambio desde la medición basal hasta la semana 48 en la 6MWD, y los desenlaces secundarios fueron el tiempo hasta un empeoramiento persistente del 10 % en la 6MWD, y el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en tres pruebas de función cronometradas (tiempo necesario para caminar/correr 10 metros, subir cuatro escalones y bajar cuatro escalones).



Se realizó un MA de los estudios 007 y 020, utilizando las poblaciones por intención de tratar (ITT) de ambos ensayos (que recibieron ataluren 40 mg/kg/día o placebo) y dos subgrupos categorizados por valores de referencia 6MWD (≥ 300 – < 400 y < 400 m).

Ambos fueron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos e internacionales en pacientes con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Ambos ensayos incluyeron pacientes ambulatorios con enfermedad confirmada por secuenciación de genes y evidencia fenotípica de distrofinopatía, con niveles elevados de creatina quinasa sérica y dificultad para deambular. Los autores mencionan que una diferencia clave entre los ensayos fue el criterio de inclusión con respecto a la 6MWD basal de los pacientes. Al respecto, se describe que en el estudio 007 se incluyeron niños de ≥ 5 años, con una 6MWD basal

≥75 m, mientras que en el estudio 020 se incluyeron niños de ≥ 7 y ≤ 16 años, con una 6MWD basal ≥ 150 m y ≤ 80 % de lo previsto para su edad y estatura. El estudio 020 también especificó que los pacientes debían estar recibiendo tratamiento concomitante estable con corticosteroides. Esto no se especificó en el estudio 007; no obstante, el 71 % de los pacientes reclutados en este estudio estaba recibiendo corticosteroides.



Resultados

Los autores informaron que las características basales de los niños incluidos en ambos estudios fueron similares, con excepción del criterio de inclusión funcional (6MWD) mencionado anteriormente. Al respecto, se menciona que la 6MWD media [desviación estándar] fue ligeramente inferior para los pacientes del estudio 007 (ataluren, 350.0 [97.6] metros; placebo, 359.6 [87.7] metros) en comparación con los del estudio 020 (ataluren, 364.0 [73.3] metros; placebo, 362.7 [81.4] metros).

A los efectos de este dictamen, se informan los resultados del metaanálisis de las poblaciones ITT. Los resultados de los subgrupos categorizados por valores de referencia de 6MWD se consideraron exploratorios porque los diseños de los estudios no pre-especificaron una aleatorización estratificada por esta categoría.



Los análisis de eficacia y seguridad de las poblaciones ITT se realizaron con los datos de 171 pacientes en el grupo ataluren y 171 pacientes en el grupo placebo (estudio 007: ataluren n = 57, placebo n = 57; estudio 020: ataluren n = 114, placebo n = 114).

Eficacia

Se observaron diferencias estadísticamente significativas con ataluren versus placebo en el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la 6MWD, tiempo para subir cuatro escalones y tiempo para descender cuatro escalones, y en el tiempo hasta un empeoramiento persistente del 10 % en la 6MWD. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en el tiempo para caminar/correr 10 metros.

- **Cambio en la 6MWD:** DM de mínimos cuadrados, +17.2 (IC 95 % 0.2 a 34.1) metros; p=0.0473.
- **Cambio en el tiempo para subir cuatro escalones:** -1.7 (-2.9 a -0.4) segundos; p=0.0078.
- **Cambio en el tiempo para descender cuatro escalones:** - 1.9 (-3.2 a -0.6) segundos; p=0.0055.
- **Cambio en el tiempo para caminar/correr 10 metros:** -1.1 (-2.2 a 0.1) segundos; p=0.0677.
- **Tiempo hasta un empeoramiento persistente del 10 % en la 6MWD:** hazard ratio (HR) 0.68 (0.48 a 0.94); p=0.0215.



Seguridad

La mayoría de los pacientes experimentaron EA de gravedad leve a moderada (estudio 007: ataluren, 82.5 %; placebo, 82.5 %; estudio 020 ataluren, 83.5 %; placebo, 79.1 %). Ningún individuo en el estudio 007 y dos pacientes en el estudio 020 discontinuaron el tratamiento debido a EA (ataluren, n=1 [estreñimiento]; placebo, n=1 [progresión de la enfermedad]). No se informaron muertes en ninguno de los ensayos.

Análisis crítico

Con respecto a la calidad metodológica del metaanálisis de Campbell et al., 2020 se evaluaron los siguientes aspectos: 1) El estudio no tuvo un protocolo predefinido; por lo tanto, no es posible saber si los métodos se establecieron antes de la realización de la revisión y si los resultados reportados estuvieron influenciados por los datos; no obstante, la evidencia utilizada en el metaanálisis es considerada como la mejor evidencia disponible hasta el momento. Además, el haber meta-analizado los resultados observados en la población por intención a tratar, le confiere cierto grado de robustez al análisis. 2) Por otro lado, los autores no evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios individuales que se incluyeron en la revisión, en consecuencia, no evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metaanálisis; por lo tanto, existe incertidumbre sobre el nivel de certeza de los resultados. 3) A pesar del aumento del tamaño de muestra propio de los metaanálisis, hubo una alta imprecisión en todos los resultados reportados en vista de los amplios IC 95 %. Además, los límites de los IC 95 % se aproximan al valor de “no diferencia” (0 para las DM y 1 para el HR); lo cual sugiere que esta diferencia estadística entre el uso de ataluren o de placebo no sería clínicamente relevante. 4) En relación con lo antes mencionado, no queda clara la relevancia clínica de los resultados reportados, ya que los efectos de ataluren en los desenlaces evaluados podrían ser mínimos o nulos. Si bien se observan diferencias estadísticamente significativas que favorecen a ataluren, los autores no pre-establecieron valores de diferencia mínima clínicamente relevante para cada uno de los desenlaces, por lo que no es posible concluir sobre un beneficio clínico con ataluren basado en estos resultados. 6) En relación con el desenlace 6MWD, y considerando la diferencia mínima clínicamente relevante establecida por la EMA (diferencia de 30 metros entre ataluren y el placebo), los resultados obtenidos en este MA (diferencia de 17 metros) no son clínicamente relevantes. 7) El estudio fue patrocinado por PTC Therapeutics, la compañía farmacéutica que produce ataluren, lo que aumenta el riesgo de reportar resultados favorables para el medicamento en evaluación (Lundh et al. 2017).

Pascual-Morena et al., 2020. “Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review” (Pascual-Morena et al. 2020)

El objetivo de esta RS con MA fue evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos que aumentan la síntesis de distrofina en la DMD, incluyendo ataluren 40 mg/kg/día. Se

utilizaron las bases de datos MEDLINE, EMBASE y Web of Science, y se incluyó ECA publicados hasta diciembre de 2019. Este estudio fue financiado por la Universidad de Castilla-La Mancha.

Los desenlaces principales de interés incluyeron: el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la 6MWD y tres pruebas funcionales cronometradas (tiempo necesario para subir 4 escalones, bajar 4 escalones y caminar/correr 10 m).

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo, y la calidad general de la evidencia se evaluó utilizando la herramienta Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Se realizó un metaanálisis de los estudios 007 y 020, utilizando las poblaciones ITT de ambos ensayos (que recibieron ataluren 40 mg/kg/día o placebo).

Resultados

Los análisis de eficacia de las poblaciones ITT se realizaron con los datos de 172 pacientes en el grupo ataluren y 172 pacientes en el grupo placebo (estudio 007: ataluren n = 57, placebo n = 57; estudio 020: ataluren n = 115, placebo n = 115).

Eficacia

Se observaron diferencias estadísticamente significativas (según lo observado en los IC 95 % que no cruzaron el valor de "no diferencia", esto es, cero) con ataluren versus placebo en el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la 6MWD, tiempo para subir cuatro escalones, tiempo para descender cuatro escalones, y tiempo para caminar/correr 10 metros.

- **Cambio en la prueba de 6MWD:** DM más 18.3 (IC 95 % 1.0 a 35.5) metros; no se reporta valor de p; certeza alta.
- **Cambio en el tiempo para subir cuatro escalones:** -1.7 (-3.0 a -0.4) segundos; no se reporta valor de p; certeza moderada debido a una imprecisión seria (amplio IC 95 %).
- **Cambio en el tiempo para descender cuatro escalones:** - 1.9 (-3.2 a -0.6) segundos; no se reporta valor de p; certeza moderada debido a una imprecisión seria (amplio IC 95 %).
- **Cambio en el tiempo para caminar/correr 10 metros:** -1.6 (-3.1 a -0.1) segundos; no se reporta valor de p; certeza moderada debido a una imprecisión seria (amplio IC 95 %).

La heterogeneidad estadística fue baja para todos los desenlaces evaluados ($I^2 = 0.0\%$). El riesgo de sesgo fue calificado como incierto para el estudio 007 (debido a una

incertidumbre en el sesgo de selección asociado al proceso de aleatorización) y bajo para el estudio 020.

Análisis crítico

La RS de Pascual-Morena et al. presenta las siguientes fortalezas: 1) El estudio tuvo en cuenta las recomendaciones del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones y los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para reportar revisiones sistemáticas. 2) El estudio tuvo un protocolo predefinido, registrado en PROSPERO (CRD42018102207), y publicado antes de que se realizara la revisión en una revista con revisión por pares (Morena et al. 2019). 3) El estudio fue financiado por una institución educativa, lo que reduce el riesgo de sesgo de reporte a favor de ataluren.

En cuanto a las limitaciones de esta RS, se identificaron las siguientes: 1) Como mencionan los autores, hubo una alta imprecisión en los resultados reportados debido a los amplios IC 95 %, con valores muy cercanos al límite de "no diferencia", es decir cero. Si bien esta alta imprecisión solo se describe para las pruebas funcionales cronometradas, se observa que los resultados de la 6MWD también presentaron una alta imprecisión, con valores que van desde 1 metro hasta 35.5 metros de diferencia entre ataluren y placebo. 2) Los autores no preestablecieron valores de diferencia mínima clínicamente relevante, en ese sentido, no es claro el significado clínico de las diferencias estadísticas observadas. 3) Para el caso de la 6MWD, la EMA ha establecido una diferencia mínima clínicamente relevante de 30 metros en la evaluación de fármacos para la DMD. Así, los resultados de este metanálisis no alcanzan los valores establecidos de relevancia clínica para la condición en evaluación.

iii. Estudios observacionales

Mercuri et al., 2020. "Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study" (Mercuri et al. 2020)

El objetivo de este estudio observacional fue evaluar la efectividad de ataluren (no se especifica la dosis) más el estándar de atención en el Registro STRIDE (Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence) (fecha de corte de datos, julio de 2018) versus el estándar de atención solo en el Registro CINRG-DNHS en pacientes con DMD. El estudio también evaluó la seguridad de ataluren con los datos del Registro STRIDE. El estándar de atención consistió en las terapias paliativas y el tratamiento con corticosteroides. El estudio fue financiado por PTC Therapeutics, fabricante de ataluren.



El desenlace primario de efectividad del estudio fue la edad de pérdida de la deambulación (desde el nacimiento hasta el evento), y los desenlaces secundarios incluyeron la edad de empeoramiento del rendimiento en pruebas de función cronometrada (edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 5 o mayor o igual a 10 segundos, y edad cuando el tiempo para subir cuatro escalones fue mayor o igual a 5 o mayor o igual a 10 segundos), la edad de empeoramiento de la función pulmonar (edad cuando la capacidad vital forzada [FVC] predicha fue menor al 60 %, edad cuando la FVC predicha fue menor al 50 %, edad cuando la FVC fue menor mayor de 1 litro), y la edad de empeoramiento de la función cardíaca (edad en la que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] fue inferior al 55 %, edad en la que la fracción de acortamiento [SF] fue inferior al 28 %).



El Registro STRIDE (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT02369731) es un estudio en curso, internacional, multicéntrico, observacional y posterior a la aprobación de ataluren en pacientes con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, solicitado por el Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA. Este registro está en marcha en países donde ataluren está disponible comercialmente o a través de un programa de acceso anticipado. La inscripción de pacientes en el Registro STRIDE comenzó en marzo de 2015, y se realizará un seguimiento de todos los pacientes durante al menos 5 años a partir de la fecha de su inscripción, o hasta el retiro del estudio o la muerte. El Registro CINRG-DNHS (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00468832) es un estudio, internacional, multicéntrico, y observacional que inscribió a pacientes hombres de 2 a 28 años con DMD (es decir, varios genotipos de DMD; no solo aquellos con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina) de 2006 a 2016. Los datos de los pacientes de CINRG-DNHS que recibieron el estándar de atención se usaron en este estudio como control.



La duración del estudio STRIDE en la fecha de corte de datos utilizado en este estudio fue de ~3.3 años y la duración del estudio CINRG-DNHS de 10 años.

Previamente al análisis de efectividad, los autores realizaron un emparejamiento de puntuación de propensión para identificar a los pacientes de STRIDE y CINRG DNHS que eran comparables en los predictores de progresión de la enfermedad establecidos. Estos fueron los siguientes: edad en el momento de los primeros síntomas clínicos, edad en el primer uso de corticosteroides, duración del uso de deflazacort (<1 mes, ≥1 a <12 meses, ≥12 meses); y la duración del uso de otros corticosteroides (<1 mes, ≥1 a <12 meses, ≥12 meses).

Resultados

De un total de 217 pacientes inscritos en el Registro STRIDE, se excluyeron cuatro pacientes: tres pacientes porque eran niñas y un paciente porque no pasó la prueba de detección. Los 213 pacientes restantes recibieron al menos una dosis de ataluren y conformaron la población de seguridad. De estos, se excluyeron adicionalmente 32



pacientes para el análisis de efectividad: nueve pacientes tenían mutaciones por desplazamiento del marco de lectura para las que ataluren no está indicado, 18 pacientes carecían de datos sobre la edad en el momento de los primeros síntomas, y cinco pacientes tenían una edad en el momento de los primeros síntomas igual a 0 años. Los datos de los 181 pacientes restantes conformaron la población de efectividad. De un total de 440 pacientes inscritos en el Registro CINRG-DNHS, se excluyeron 40 pacientes: 22 pacientes por haber participado en ensayos clínicos de ataluren o haber recibido eteplirsén, drisapersén o tadalafil, y 18 pacientes porque les faltaban datos sobre la edad de pérdida de la deambulación y la edad de los primeros síntomas. Los datos de los 400 pacientes restantes conformaron la población del Registro CINRG-DNHS no emparejada.



Con respecto al emparejamiento de propensión realizado, si bien los autores informaron similares características basales entre las poblaciones de ambos estudios en los predictores de progresión de la enfermedad establecidos, se observaron diferencias estadísticamente significativas en otras variables medidas. Por ejemplo, la mediana de la duración del seguimiento del tratamiento fue mayor para los pacientes del Registro CINRG-DNHS (1811 días; rango, 0–3485; IC 95 % 1441–1739) en comparación con los del Registro STRIDE (616 días; rango, 5–1453; IC 95 % 579–686) ($p < 0.0001$). Lo mismo se observó para la edad en la primera evaluación ($p = 0.0034$) y la edad en la última evaluación ($p < 0.0001$).

Efectividad

Para el análisis de efectividad, las poblaciones emparejadas de los registros STRIDE y CINRG-DNHS incluyeron 181 pacientes en cada grupo. El porcentaje de pacientes evaluados (o pérdida de datos) varió por cada desenlace.



En líneas generales, los resultados sugieren un retraso estadísticamente significativo con ataluren más el estándar de atención, en comparación con el estándar de atención solo, en la pérdida de la deambulación, el empeoramiento en las pruebas de función cronometradas (edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 5 segundos o mayor o igual a 10 segundos, y edad cuando el tiempo para subir cuatro escaleras fue mayor que o igual a 5 o mayor o igual a 10 segundos) y el empeoramiento de la función pulmonar (edad cuando la FVC prevista fue inferior al 60 %, edad cuando la FVC predicha fue inferior al 50 %, y edad en la que la FVC fue inferior a 1 litro). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el empeoramiento de la función cardíaca (edad en la que la FEVI fue inferior al 55 %, y edad en la que la SF fue inferior al 28 %).

- **Edad de pérdida de la deambulación:** La mediana de edad de pérdida de la deambulación fue de 14.5 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 11.0 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes

evaluados: STRIDE n=181, CINRG-DNHS n=181. Eventos: STRIDE n=36 (19.9 %), CINRG-DNHS n=112 (61.9 %). HR 0.283, IC 95 % 0.190–0.422; p<0.0001.

- **Edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 5 segundos:** La mediana de edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 5 segundos fue de 12.0 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 9.1 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=50, CINRG-DNHS n=32. Eventos: STRIDE n=18 (36.0 %), CINRG-DNHS n=20 (62.5 %). HR 0.241, IC 9 % 0.100–0.580; p=0.0031.
- **Edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 10 segundos:** La mediana de edad cuando el tiempo para ponerse de pie desde la posición supina fue mayor o igual a 10 segundos fue de 14.0 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 9.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=81, CINRG-DNHS n=73. Eventos: STRIDE n=18 (22.2 %), CINRG-DNHS n=31 (42.5 %). HR 0.290, IC 95 % 0.140–0.602; p=0.0008.
- **Edad cuando el tiempo para subir cuatro escaleras fue mayor que o igual a 5 segundos:** La mediana de edad cuando el tiempo para subir cuatro escaleras fue mayor que o igual a 5 segundos fue de 12.3 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 10.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=50, CINRG-DNHS n=47. Eventos: STRIDE n=19 (38.0 %), CINRG-DNHS n=21 (44.7 %). HR 0.400, IC 95 % 0.181–0.880; p=0.0386.
- **Edad cuando el tiempo para subir cuatro escaleras fue mayor que o igual a 10 segundos:** La mediana de edad cuando el tiempo para subir cuatro escaleras fue mayor que o igual a 10 segundos no se alcanzó para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 13.2 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=75, CINRG-DNHS n=85. Eventos: STRIDE n=13 (17.3 %), CINRG-DNHS n=23 (27.1 %). HR 0.385, IC 95 % 0.172–0.859; p=0.0195.
- **Edad cuando la FVC prevista fue inferior al 60 %:** La mediana de edad cuando la FVC prevista fue inferior al 60 % no se alcanzó para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 15.1 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=123, CINRG-DNHS n=96. Eventos: STRIDE n=4 (3.3 %), CINRG-DNHS n=35 (36.5 %). HR 0.148, IC 95 % 0.052–0.426; p<0.0001.





- **Edad cuando la FVC predicha fue inferior al 50 %:** La mediana de edad cuando la FVC predicha fue inferior al 50 % no se alcanzó para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 16.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=136, CINRG-DNHS n=109. Eventos: STRIDE n=3 (2.2 %), CINRG-DNHS n=35 (32.1 %). HR 0.169, IC 95 % 0.051–0.564; p=0.0008.
- **Edad en la que la FVC fue inferior a 1 litro:** La mediana de edad en la que la FVC fue inferior a 1 litro no se alcanzó para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 24.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=129, CINRG-DNHS n=130. Eventos: STRIDE n=0 (0.0 %), CINRG-DNHS n=31 (23.8 %). HR 0.000, IC 95 % 0.000–NA; p=0.0029.
- **Edad en la que la FEVI fue inferior al 55 %:** La mediana de edad en la que la FEVI fue inferior al 55 % no se alcanzó para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 21.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE n=86, CINRG-DNHS n=95. Eventos: STRIDE n=3 (3.5 %), CINRG-DNHS n=18 (18.9 %). HR 0.854, IC 95 % 0.208–3.505; p=0.8479.
- **Edad en la que la SF fue inferior al 28 %:** La mediana de edad en la que la SF fue inferior al 28 % no se alcanzó para ambos grupos. Pacientes evaluados: STRIDE n=79, CINRG-DNHS n=94. Eventos: STRIDE n=1 (1.3 %), CINRG-DNHS n=13 (13.8 %). HR 0.388, IC 95 % 0.047–3.171; p=0.2671.



Seguridad

Se informaron EA en 43 pacientes (20.2 %). Tres pacientes (1.4 %) experimentaron EA que llevaron a la discontinuación de ataluren. Los EA más comunes (en >1 % de los pacientes) fueron dificultad para caminar (3.3 % [siete pacientes]), tos, diarrea, fractura de fémur, vómitos (1.9 % [cuatro pacientes] cada uno), dolor de espalda, gastroenteritis y dolor de cabeza (1.4 % [tres pacientes] cada uno). Doce pacientes (5.6 %) experimentaron EA serios.



Análisis crítico

Dada la naturaleza observacional del estudio, los resultados del estudio de Mercuri et al. no permiten establecer una relación causal entre el tratamiento con ataluren y los resultados reportados. En ese sentido, no es posible concluir que ataluren haya conllevado a un retraso en la pérdida de la deambulacion en los pacientes con DMD y demás desenlaces de efectividad que resultaron estadísticamente significativos.



Sobre el análisis de puntuación de propensión, utilizado para emparejar las características basales de dos poblaciones diferentes, es importante mencionar que el uso de este método estadístico no evita que los grupos de comparación diverjan en diversos factores de pronóstico medidos y no medidos, lo que podría finalmente ser la razón de las diferencias estadísticamente significativas observadas. De hecho, con respecto a las características basales medidas, los autores informaron que, a pesar del emparejamiento realizado, la duración del seguimiento en el grupo control (Registro CINRG-DNHS) siguió siendo significativamente mayor en comparación con el grupo de ataluren (Registro STRIDE). Lo antes mencionado pudo haber explicado el mayor número de eventos detectados en el grupo control y los resultados favorables para el grupo de ataluren.



Otra característica informada que difirió entre los grupos de comparación fue el porcentaje de pacientes con una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (población objetivo de este dictamen). Al respecto, se informa que en STRIDE todos los pacientes presentaban esta mutación, mientras que en CINRG-DNHS solo el 6 % la presentó. Este considerable desbalance no solo reduce la confianza en los resultados reportados, sino que también cuestiona su extrapolación a la población objeto del presente dictamen. Además, no es claro, dado que no se presenta información al respecto, sobre si las definiciones de los desenlaces medidos difirieron entre los grupos de estudio.

Con respecto a los resultados de las pruebas de función cronometrada, función pulmonar y función cardíaca, se observó una importante pérdida de datos, que osciló entre 18 % y 75 %. En efecto, esto introduce riesgo de sesgo de selección, lo que a su vez aumenta el riesgo de obtener asociaciones espurias producto del desbalance en las características basales entre ambos grupos de estudio. Además, la realización de múltiples comparaciones, sin la consideración de ajustes en el nivel de significancia estadística (es decir, considerar un nivel de significancia estadística más bajo que el valor convencional de 0.05), aumenta el riesgo de encontrar resultados estadísticamente significativos solo por el azar (error tipo 1).

Adicionalmente, no es posible descartar un sesgo de reporte, ya que los autores no justificaron razonablemente la selección de las variables utilizadas en el modelo de puntuación de propensión ni los desenlaces de efectividad medidos, por lo que pudieron haber utilizado las variables que conducían a resultados favorables para ataluren.

Finalmente, el hecho de que el estudio haya sido patrocinado por PTC Therapeutics, la compañía farmacéutica que produce ataluren, aumenta el riesgo de reportar resultados favorables para este medicamento (Lundh et al. 2017). En vista de lo antes mencionado, los resultados del estudio de Mercuri et al. 2020 deben ser vistos como exploratorios e interpretarse a la luz de las limitaciones antes descritas.



McDonald et al., 2022. “Ataluren delays loss of ambulation and respiratory decline in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy patients” (McDonald et al. 2022)



El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad de ataluren 40 mg/kg/día más estándar de atención en el estudio 019 (EC de un solo grupo) versus el estándar de atención solo en el registro CINRG-DNHS en pacientes con DMD. El estudio también evaluó la seguridad de ataluren en el estudio 019. El estándar de atención se refiere a terapias paliativas y tratamiento con corticosteroides. El estudio fue financiado por PTC Therapeutics, el fabricante de ataluren.

El desenlace primario de efectividad del estudio fue la edad de pérdida de la deambulación (desde el nacimiento hasta el evento). Otros desenlaces de efectividad, que se asociaron con la función pulmonar, solo se midieron en pacientes no ambulatorios (población que no es el objeto de este dictamen), en ese sentido, no se describen los resultados.

Para los pacientes del estudio 019, la edad de pérdida de deambulación se definió como la edad en la que pérdida de deambulación se informó como un evento o la edad en la primera de dos visitas consecutivas en las que el paciente demoró constantemente más de 30 segundos para correr/caminar 10 metros, lo que ocurriera antes. Para los pacientes de CINRG-DNHS, la edad de pérdida de deambulación se definió como la edad en la que se informó el uso de silla de ruedas a tiempo completo.



El estudio 019 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01557400) fue un estudio de fase III, a largo plazo, multicéntrico, internacional, abierto, diseñado para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de ataluren en pacientes hombres con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina que habían recibido ataluren en estudios previos patrocinados por PTC Therapeutics en centros de investigación fuera de Estados Unidos. El estudio inició en mayo de 2012 y concluyó en enero de 2018. El Registro CINRG-DNHS (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT00468832) es un estudio, internacional, multicéntrico, y observacional que inscribió a pacientes hombres de 2 a 28 años con DMD (es decir, varios genotipos de DMD; no solo aquellos con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina) de 2006 a 2016. Los datos de los pacientes de CINRG-DNHS que recibieron el estándar de atención se usaron en este estudio como control.

La duración del estudio 019 fue de 240 semanas (~4.5 años) o hasta 336 semanas en Canadá (~6.4 años), y de CINRG-DNHS de 10 años.

Previamente al análisis de efectividad, los autores realizaron un emparejamiento de puntuación de propensión para identificar a los pacientes de STRIDE y CINRG-DNHS que eran comparables en los predictores de progresión de la enfermedad establecidos. Estos fueron los siguientes: edad en el momento de los primeros síntomas clínicos, edad en el primer uso de corticosteroides, duración del uso de deflazacort (<1 mes, ≥1 a <12



meses, ≥ 12 meses); y la duración del uso de otros corticosteroides (< 1 mes, ≥ 1 a < 12 meses, ≥ 12 meses). El tipo de mutación no se usó como covariable para el emparejamiento de puntuación de propensión porque solo había 26/440 (5.9 %) pacientes en el CINRG-DNHS con DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, lo que significa que, si el tipo de mutación hubiera sido una covariable, esto habría reducido sustancialmente la cantidad de pacientes disponibles para el análisis.

Resultados

De un total de 94 pacientes inscritos en el estudio 019, todos recibieron al menos una dosis de ataluren y conformaron la población de seguridad. De estos, se excluyeron adicionalmente 34 pacientes para el análisis de efectividad: nueve pacientes carecían de datos sobre edad de pérdida de la deambulaci3n y las cuatro covariables utilizadas para el emparejamiento de puntuaci3n de propensi3n, y 25 no habían recibido ataluren a dosis de 40 mg/kg/día. Los datos de los 60 pacientes restantes conformaron la poblaci3n de efectividad. De un total de 440 pacientes inscritos en el Registro CINRG-DNHS, se excluyeron 22 pacientes por haber participado en ensayos clínicos de ataluren o haber recibido eteplirsén, drisapersén o tadalafil. Los datos de los 418 pacientes restantes conformaron la poblaci3n del Registro CINRG-DNHS no emparejada.

Con respecto al emparejamiento de propensi3n realizado, los autores informaron similares características basales entre las poblaciones de ambos estudios en los predictores de progresi3n de la enfermedad establecidos, y otras variables medidas (i.e., tiempo para subir cuatro escalones en la primera evaluaci3n, tiempo para caminar/correr 10 metros en la primera evaluaci3n, tiempo para ponerse de pie desde la posici3n supina en la primera evaluaci3n).

Efectividad

Para el análisis de efectividad, las poblaciones emparejadas de Estudio 019 y Registro CINRG-DNHS incluyeron 60 pacientes en cada grupo.

- **Edad de pérdida de la deambulaci3n.** El tratamiento con ataluren a 40 mg/kg/día más el estándar de atenci3n se asoció con un retraso significativo de aproximadamente 2.2 años en la edad de pérdida de la deambulaci3n en comparaci3n con el estándar de atenci3n solo. La mediana de edad de pérdida de la deambulaci3n fue de 15.5 años para los 60 pacientes tratados con ataluren 40 mg/kg/día más el estándar de atenci3n en el estudio 019, en comparaci3n con 13.3 años para los 60 pacientes tratados con el estándar de atenci3n solo en CINRG-DNHS ($p = 0.0006$).

Seguridad

En general, 91 de 94 pacientes (96.8 %) experimentaron EA. Tres pacientes (3.2 %) experimentaron EA que llevaron a la discontinuaci3n de ataluren. Treinta y un pacientes (33.0 %) experimentaron EA serios.

Análisis crítico



Al igual que el estudio de Mercuri et al., la calidad de la evidencia de este estudio se ve reducida dada su naturaleza observacional. Así, dada la ausencia de un proceso de aleatorización, que se realiza en los ECA, no permite establecer una relación causal entre el tratamiento con ataluren y los desenlaces evaluados. Además, aunque los autores utilizaron el método de puntuación de propensión para emparejar las características basales de los grupos de comparación, que pertenecían a diferentes estudios, esto no es suficiente para evitar desbalances en factores de pronóstico no medidos asociados a la ausencia de un proceso de aleatorización.



Los desbalances en los factores pronóstico conducen a resultados estadísticamente significativos que no son atribuibles al uso de ataluren. Los autores solo proporcionaron información para un número limitado de características basales; sin embargo, según lo descrito por los autores, los grupos de comparación discrepaban en: a) El diagnóstico de la DMD, dado que todos los pacientes en el estudio 019 tenían DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (población objeto de este dictamen), mientras que en CINRG-DNHS solo un 6 % presentaba esta mutación. Esto no solo aumenta el riesgo de desbalances en los factores pronósticos entre los grupos de estudio, lo que a su vez conduce a la obtención de resultados sesgados, sino que también afecta a la extrapolación de los resultados a la población objetivo de este dictamen; b) La duración del seguimiento, dado que esta fue mayor para el estudio CINRG-DNHS (que aportó información para el grupo control) en comparación con el estudio 019 (que aportó información para el grupo de ataluren). Específicamente, esta diferencia en la duración de los estudios pudo conducir potencialmente a la detección de más eventos de interés en el grupo control en comparación con el grupo de ataluren, lo que a su vez pudo haber llevado a resultados sesgados a favor de ataluren. La existencia de estos desbalances luego del emparejamiento mediante puntajes de propensión impide descartar que la selección de las variables utilizadas en dicho modelo haya estado influenciada por los datos; es decir, que los autores hayan seleccionado aquellos que beneficiaran los resultados para ataluren en el estudio.



Adicionalmente, es importante recalcar que la definición del desenlace de efectividad, edad de pérdida de la deambulaci3n, difiri3 entre ambos grupos de comparaci3n, lo que reduce la confianza en los resultados reportados.

Finalmente, el patrocinio del estudio por parte de la compaa que produce ataluren pudo haber influenciado el reporte de resultados que favorecen a ataluren (Lundh et al. 2017). Así, dada la falta de solidez en los datos y m3todos utilizados, los resultados de McDonald et al. no permiten concluir sobre un beneficio clínico con ataluren más atenci3n estándar en comparaci3n con atenci3n estándar sola, y deben considerarse solo como exploratorios.

V. DISCUSIÓN



Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 “Eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina - actualización” (IETSI-EsSalud 2017), publicado en octubre de 2017. La población objetivo fueron pacientes a partir de los 5 años de edad con DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. La intervención de interés fue ataluren a la dosis autorizada en Europa, 40 mg/kg/día. El comparador de interés fue el placebo o el tratamiento de soporte, que incluye el uso de corticoides. Los desenlaces considerados fueron la mortalidad, la calidad de vida, y la progresión de la enfermedad, que incluye la 6MWD.



A modo de antecedente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 concluyó que el beneficio clínico de ataluren con respecto al placebo no ha sido demostrado con base en los resultados de los estudios 007 (ECA de fase 2b) y 020 (ECA de fase 3). Al respecto, se señaló que ambos estudios fallaron en mostrar una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace principal, el cambio medio desde el inicio hasta la semana 48 en la 6MWD. Con respecto a los análisis de subgrupos realizados en el estudio 020, se criticó el hecho que no se haya tenido en cuenta ajustes del valor de significancia estadística para controlar el riesgo de error de tipo I o falsos positivos que resultan de las múltiples comparaciones, y que estos no hayan sido planificados en el protocolo de estudio. En ese sentido, los resultados de los análisis de subgrupos se consideraron exploratorios. En cuanto a la calidad de vida y los EA serios y severos, se señaló que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ataluren y el placebo. Por ello, la decisión fue de no aprobar el uso de ataluren para tratar la DMD en la institución.



Como parte de la metodología de la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. La búsqueda se limitó a estudios publicados a partir de enero de 2016. La búsqueda de literatura permitió identificar dos ETS realizadas por el SMC de Escocia (SMC 2021) y el MINSAL de Chile (MINSAL Chile 2018), dos RS con MA (Campbell et al. 2020; Pascual-Morena et al. 2020), y dos estudios observacionales (Mercuri et al. 2020; McDonald et al. 2022).

De las dos ETS identificadas, solo el MINSAL de Chile incluyó una recomendación de uso, la que fue desfavorable para ataluren. La ETS del SMC consistió en una evaluación inicial de la evidencia, que no incluyó una recomendación de uso. Ambas ETS identificaron los ECA 007 y 020 como la mejor evidencia científica disponible para evaluar la eficacia y seguridad de ataluren versus placebo en la población objeto del dictamen. Además, ambas revisaron los resultados combinados de ambos ECA y, con

respecto al desenlace principal (cambio en la 6MWD) concluyeron que, si bien hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ataluren y placebo, el efecto no alcanzó la diferencia mínima clínicamente relevante de 30 metros. Esta fue la razón por la cual el MINSAL de Chile no aprobó el uso de ataluren en el sistema de salud chileno.

En cuanto a la seguridad, la ETS del SMC menciona que ataluren, en general, es bien tolerado y que el perfil de seguridad podría considerarse aceptable y el MINSAL de Chile que ataluren probablemente no se asocie con EA severos. Adicionalmente, el SMC revisó la evidencia procedente de un estudio observacional (Mercuri et al. 2020) que reportó resultados estadísticamente significativos a favor de ataluren más el estándar de atención respecto al estándar de atención solo para diferentes desenlaces funcionales, incluyendo la edad de pérdida de la deambulación y las medidas de la función pulmonar. Sin embargo, el comité del SMC criticó la calidad de la evidencia de este estudio y cuestionó la validez de sus resultados. Este estudio se incluyó y evaluó en detalle en el presente dictamen, por lo que sus resultados se discuten más adelante. Además, el comité del SMC consideró que ataluren no era un medicamento costo-efectivo para el sistema de salud escocés, incluso considerando un descuento en el precio del medicamento y la denominación de medicamento ultra huérfano, que permite elevar el nivel de costo-efectividad aceptable. Si bien las ETS dependen del contexto en el que se realizan y, por tanto, sus recomendaciones no son extrapolables al contexto de EsSalud, se destaca que, en cuanto a la valoración de la evidencia, ambas afirman que ataluren no proporciona un efecto clínicamente relevante en términos de eficacia, en base a la mejor evidencia científica disponible actualmente para ataluren: estudios 007 y 020.

Las dos RS con MA incluidas en el presente dictamen combinaron los datos de los ECA 007 y 020, para evaluar la eficacia de ataluren 40 mg/kg/día versus el placebo en la DMD resultante de una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. La RS de Campbell et al. fue financiada por PTC Therapeutics, la compañía farmacéutica que produce ataluren, y la RS de Pascual-Morena fue financiada por Universidad de Castilla-La Mancha. Los resultados reportados en ambas revisiones fueron similares. En líneas generales, ambos MA reportaron resultados estadísticamente significativos a favor de ataluren en el cambio desde el inicio hasta la semana 48 en la 6MWD, el tiempo para subir cuatro escalones y el tiempo para descender cuatro escalones. De manera adicional, el MA de Campbell et al. encontró una diferencia estadísticamente significativa a favor de ataluren en el tiempo hasta el empeoramiento persistente de 10 % en la 6MWD y el MA de Pascual-Morena en el tiempo para caminar/correr 10 metros. Sin embargo, las estimaciones tuvieron una alta imprecisión, con amplios IC 95 %, cuyos extremos se aproximaban al valor de “no diferencia” (0 para las DM y 1 para el HR). Por ejemplo, el MA de Campbell et al. reportó que la DM en el cambio en la 6MWD osciló entre 0.2 y 34.1 metros, por lo que, a pesar de meta-analizarse dos ECA, los resultados siguen siendo inciertos con respecto al beneficio clínico de ataluren en la población de interés. Además, las diferencias medias en el cambio en la 6MWD reportadas en ambas



RS (17.2 metros en el MA de Campbell et al. y 18.3 metros en el MA de Pascual-Morena et al.) no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente relevante establecida por la EMA (30 metros). Con respecto a la seguridad, los resultados de Campbell et al. sugieren que ataluren es un medicamento tolerable. La RS de Pascual-Morena et al. no evaluó la seguridad del medicamento. En conclusión, aunque ataluren parece ser un medicamento seguro, no se ha probado que brinde un beneficio clínico adicional sobre el placebo en el manejo de la DMD por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina.



Los estudios observacionales incluidos en este dictamen (Mercuri et al. 2020; McDonald et al. 2022) presentan importantes limitaciones metodológicas que cuestionan la validez de los resultados. La limitación más importante fue el hecho de que ambos evaluaron la efectividad de ataluren más el estándar de atención versus el estándar de atención solo en pacientes con DMD, utilizando distintas fuentes de información para cada grupo de estudio. Los datos del grupo de comparación provinieron del Registro CINRG-DNHS; mientras que los datos del grupo ataluren provinieron del Registro STRIDE (Mercuri et al.) y del estudio 019 (McDonald et al.); siendo este último un ensayo de un solo brazo. Esta forma de crear los grupos no asegura que estos sean comparables lo cual impide que se pueda atribuir una relación causal entre la intervención recibida y los desenlaces observados.



Aunque se empleó el método de emparejamiento de puntuación por propensión, ajustando por cuatro variables de progresión de la enfermedad, otras características permanecieron desbalanceadas entre los grupos de estudio, como la duración del seguimiento, que fue más larga en el grupo control (Registro CINRG-DNHS: duración de hasta 10 años) en comparación con los grupos de ataluren (Registro STRIDE: duración de hasta 3.3 años, y estudio 019: duración de hasta 4.5 años). Estas diferencias podrían influenciar claramente las estimaciones reportadas, ya que aumentarían la probabilidad de detectar más eventos en el grupo control, favoreciendo así los resultados para ataluren. Lo antes mencionado se apoya en el mayor número de censuras realizadas en los grupos de ataluren, lo que sugiere que no se observaron los eventos en estos grupos debido a una mayor pérdida de seguimiento asociada al corto periodo de observación. Otra característica que difirió entre los grupos de comparación fue el porcentaje de pacientes con una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (población objeto de este dictamen). Al respecto, se informa que en STRIDE todos los pacientes presentaban esta mutación, mientras que en CINRG-DNHS solo el 6 % la presentó. Este considerable desbalance no solo reduce la confianza en los resultados reportados, sino que también cuestiona su extrapolación a la población objeto de este dictamen. Debe resaltarse que una limitación importante del emparejamiento por puntajes de propensión es que los factores de confusión no medidos podrían seguir desbalanceados entre los grupos; introduciendo mayor error en los resultados observados. La mejor forma de evitar estas limitaciones es la asignación aleatoria de la intervención, tal como se hizo en los ECA 007 y 020 evaluados en los dictámenes

preliminares N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 y N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, respectivamente. Al respecto, es importante mencionar que los ECA son el *gold standard* para medir los efectos de una intervención.

Además, los análisis realizados por Mercuri et. al. presentaron una importante pérdida de datos, lo que aumenta el riesgo de sesgo de selección; afectando la validez de los resultados observados. Otra limitación fue la diferencia en las definiciones de los desenlaces evaluados entre los grupos de estudio (considerando que la información para cada grupo provino de diferentes bases de datos), lo que reduce aún más la calidad de la evidencia de estos estudios observacionales. Adicionalmente, la realización de múltiples comparaciones, sin la consideración de ajustes en el nivel de significancia estadística (es decir, considerar un nivel de significancia estadística más bajo que el valor convencional de 0.05), aumenta el riesgo de encontrar resultados estadísticamente significativos solo por el azar (error tipo 1).

Con ello, se reitera que no es posible atribuir los efectos observados al tratamiento con ataluren más el estándar de atención, ya que estos podrían ser consecuencia de la introducción de múltiples factores de confusión, como el tiempo de seguimiento y otras variables no medidas. Lo antes mencionado reduce la confianza en las estimaciones reportadas. Así, los resultados de ambos estudios observacionales deben ser vistos como exploratorios e interpretarse a la luz de las limitaciones antes descritas; especialmente si ya se dispone de un ECA de fase 3 que evalúa ataluren en la población objetivo del presente dictamen (McDonald et al. 2017).

Se reitera que la evidencia de estudios observacionales no puede reemplazar la evidencia de ECA que muestran resultados negativos para un medicamento en evaluación, ya que se trata de un nivel de evidencia inferior, cuyo diseño no permite establecer una relación causal entre el tratamiento y los resultados reportados. Con respecto al uso de ataluren en el tratamiento de pacientes con DMD, los ECA 002 y 003 mostraron consistentemente una falta de beneficio clínico con ataluren sobre el placebo. En particular, el ECA de fase 3 de ataluren (estudio 020), que incluyó un número suficiente de pacientes para evaluar la superioridad de ataluren sobre el placebo en el desenlace principal, 6MWD, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones en este desenlace, ni en otros desenlaces de interés, como la calidad de vida. Así, los datos de los ECA de ataluren en la DMD (estudios 002 y 003) continúan siendo la mejor evidencia científica disponible en el momento para evaluar la pregunta PICO de este dictamen, en la que se basa la decisión de no aprobación de uso de ataluren en la institución.

Respecto al comparador de interés del presente dictamen, diversos consensos de expertos publicados recientemente coinciden en afirmar que el uso de corticoides sigue siendo el estándar de atención en el tratamiento de la DMD (Darras 2022; Birnkrant et al. 2018; Leigh et al. 2018; Quinlivan et al. 2021). A saber, ninguno de estos consensos



realizó una recomendación de uso de ataluren. Sobre el beneficio clínico del uso de corticoides, la GPC de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, por sus siglas en inglés) para el tratamiento con corticosteroides de la DMD menciona que, en niños con DMD, la prednisona o el deflazacort mejora la fuerza, la función pulmonar, y la función motora cronometrada, además de reducir la necesidad de cirugía de escoliosis y retrasar la aparición de miocardiopatía a los 18 años (Gloss et al. 2016). Esta GPC también describe que los efectos secundarios más comunes del tratamiento con glucocorticoides para la DMD son el aumento de peso, el hirsutismo y la apariencia cushingoide.

Con base en el cuerpo de la evidencia disponible, los argumentos de decisión sobre el uso de ataluren en la institución fueron los siguientes: i) Las ETS y los MA incluidos en el dictamen identifican a los estudios 007 y 020 como la mejor evidencia científica para evaluar la eficacia y seguridad de ataluren versus el placebo en la población objetivo del dictamen. ii) Los resultados de los estudios 007 y 020 no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el desenlace principal, cambio en la 6MWD, entre ataluren y el placebo. iii) Ambas ETS incluidas concluyen que el efecto de ataluren en la 6MWD resultante de la combinación de los estudios 007 y 020, aunque estadísticamente significativo, no es clínicamente relevante. iv) Los resultados de los MA sobre la 6MWD y otras pruebas funcionales fueron bastante imprecisos, y los límites de los IC 95 % se aproximaron al valor de "no diferencia". v) Las limitaciones de los estudios observacionales revisados no permiten establecer relaciones de causalidad entre el tratamiento con ataluren y los resultados reportados. vi) Los resultados de estos estudios observacionales deben considerarse exploratorios, especialmente si se dispone de otros estudios con mayor nivel de evidencia (ECA de fase 3; McDonald et al. 2017). vii) La población objetivo de la presente evaluación tiene una alternativa de tratamiento en EsSalud que es el uso de corticoides, que sigue siendo el estándar de atención según las GPC y consensos disponibles. viii) El costo de oportunidad que resultaría de aprobar el uso de ataluren en la institución sería desfavorable e injustificable técnicamente ya que implicaría dejar de financiar otras tecnologías sanitarias con beneficios clínicos demostrados para que en su lugar se financie ataluren, una intervención que en el momento actual no ha demostrado rigurosamente ser mejor que el placebo en el tratamiento de la DMD, en términos de eficacia o seguridad.



VI. CONCLUSIONES

- 
- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 "Eficacia de ataluren en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina - actualización" (IETSI-EsSalud 2017), publicado en octubre de 2017.
 - La búsqueda de evidencia científica permitió identificar dos ETS realizadas por el SMC de Escocia (SMC 2021) y el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL Chile 2018), dos RS con MA (Campbell et al. 2020; Pascual-Morena et al. 2020), y dos estudios observacionales (Mercuri et al. 2020; McDonald et al. 2022).
 - Las dos ETS identificadas meta-analizaron los resultados de dos ECA (estudios 007 y 020) y concluyeron que alectinib no brinda un efecto clínicamente relevante en términos de eficacia (cambio en la 6MWD) en la población objeto del dictamen. La única ETS que emitió una recomendación, desfavoreció el uso de ataluren (MINSAL Chile).
 - Las dos MA de ECA (estudios 007 y 020) reportaron resultados estadísticamente significativos y favorables para ataluren, sin embargo, la calidad de la evidencia se vio afectada principalmente por la imprecisión de los resultados y el pequeño tamaño del efecto, que no fue clínicamente relevante según las consideraciones de la EMA.
 - Los estudios observacionales incluidos en este dictamen representan evidencia de baja calidad y sus resultados deben considerarse exploratorios. Dada la falta de un proceso de aleatorización, como en el caso de los ECA, la evidencia de los estudios observacionales no permite establecer una relación causal entre ataluren y los efectos reportados. En consecuencia, los resultados no pueden atribuirse de forma fiable al uso de ataluren.
 - Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de ataluren en pacientes con DMD portadores de una mutación sin sentido en el gen de distrofina.
- 
- 

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda actualizar el cuerpo de la evidencia de este dictamen cuando los datos finales del ECA 041 (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT03179631) estén disponibles o cuando se identifiquen ECA que respondan a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



Abdul-Razak, Hayder, Alberto Malerba, and George Dicksona. 2016. "Advances in Gene Therapy for Muscular Dystrophies." *F1000Res.* 5 (F1000). doi:10.12688/f1000research.8735.1.

Beytía, Maria de los Angeles, Julia Vry, and Janbernd Kirschner. 2012. "Drug Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: Available Evidence and Perspectives." *Acta Myol.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440798/pdf/1128-2460-31-4.pdf>.

Birnkrant, David J, Katharine Bushby, Carla M Bann, Susan D Apkon, Angela Blackwell, David Brumbaugh, Laura E Case, et al. 2018. "Review and Management of Duchenne Muscular Dystrophy, Part 1: Diagnosis, and Neuromuscular, Rehabilitation, Endocrine, and Gastrointestinal and Nutritional Management." *Lancet Neurology* 4422 (18). Elsevier Ltd: 30024–3. doi:10.1016/S1474-4422(18)30024-3.



Bushby, Katharine, Richard Finkel, Brenda Wong, Richard Barohn, Craig Campbell, Giacomo P Comi, Anne M Connolly, et al. 2014. "Ataluren Treatment of Patients with Nonsense Mutation Dystrophinopathy." *Muscle Nerve* 50 (4): 477–87. doi:10.1002/mus.24332.

CADTH. 2017. "Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy." *CADTH Issues in Emerging Health Technologies; Issue 161.* <https://www.cadth.ca/emerging-drugs-duchenne-muscular-dystrophy>.

Campbell, Craig, Richard J Barohn, Enrico Bertini, Brigitte Chabrol, Pietro Comi, Basil T Darras, Richard S Finkel, and Kevin M Flanigan. 2020. "Meta-Analyses of Ataluren Randomized Controlled Trials in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy." *J. Comp. Eff. Res.* 9 (14): 973–84. doi:10.2217/ce-2020-0095.

Darras, Basil T. 2022. "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy: Glucocorticoid and Disease-Modifying Treatment." *UpToDate [Internet].* www.uptodate.com.



EMA. 2022. "Find Medicines." Accessed April 16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.

EMA. 2014. "Assessment Report for Initial Marketing Authorisation Application. Ataluren (Translarna). EMEA/H/C/002720." *EMA/369266/2014.* https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/translarna-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Gloss, David, Richard T. Moxley, Stephen Ashwal, and Maryam Oskoui. 2016. "Practice Guideline Update Summary: Corticosteroid Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the AAN." *Neurology* 86 (5): 465–472. doi:10.1212/WNL.0000000000002337.

Guiraud, Simon, Huijia Chen, David T. Burns, and Kay E. Davies. 2015. "Advances in Genetic Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy." *Exp Physiol* 100 (12): 1458–1467. doi:10.1113/EP085308.

HAS. 2019. "Transparency Committee Opinion 23 October 2019: Ataluren Translarna 125 Mg, 250 Mg, 1000 Mg, Granules for Oral Suspension." <https://www.has-sante.fr/>.

Henricson, Erik, Richard Abresch, Jay J Han, Alina Nicorici, Erica Goude Keller, Evan de Bie, and Craig M McDonald. 2013. "The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year." *PLoS Curr* 8 (5). doi:10.1371/currents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.

IETSI-EsSalud. 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." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020—SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-020-sdepfyots-dets-ietsi-2016/>.

IETSI-EsSalud. 2017. "Eficacia de Ataluren En Pacientes Con Diagnóstico de Distrofia Muscular de Duchenne Portadores de Una Mutación Sin Sentido En El Gen de Distrofina - Actualización." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-056-sdepfyots-dets-ietsi-2017/>.

Kole, Ryszard, and Arthur M Krieg. 2015. "Exon Skipping Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy." *Adv Drug Deliv Rev* 87: 104–7. doi:10.1016/j.addr.2015.05.008.

Leigh, Fawn, Alessandra Ferlini, Doug Biggar, Katharine Bushby, Richard Finkel, Lauren P Morgenroth, and Kathryn R Wagner. 2018. "Neurology Care, Diagnostics, and Emerging Therapies of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy." *Pediatrics* 142 (Suppl 2): 5–16. doi:10.1542/peds.2018-0333C.

Mah, Jean K. 2016. "Current and Emerging Treatment Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy." *Neuropsychiatr Dis Treat*. 12: 1795–1807. doi:10.2147/NDT.S93873.

Mah, Jean K, Lawrence Korngut, Jonathan Dykeman, Lundy Day, Tamara Pringsheim, and Nathalie Jette. 2014. "A Systematic Review and Meta-Analysis on the Epidemiology of Duchenne and Becker Muscular Dystrophy." *Neuromuscul Disord* 24 (6): 482–91. doi:10.1016/j.nmd.2014.03.008.

McDonald, Craig M, Craig Campbell, Ricardo Erazo Torricelli, Richard S Finkel, Kevin M Flanigan, Nathalie Goemans, Peter Heydemann, et al. 2017. "Ataluren in Patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (ACT DMD): A Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial." *Lancet* 390: 1489–98. doi:10.1016/S0140-6736(17)31611-2.

McDonald, Craig M, Francesco Muntoni, Vinay Penematsa, Joel Jiang, Allan Kristensen, Francesco Bibbiani, Elizabeth Goodwin, et al. 2022. "Ataluren Delays Loss of Ambulation and Respiratory Decline in Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy Patients." *J Comp Eff Res* 11 (3): 139–55. doi:10.2217/ce-2021-0196.

Mercuri, Eugenio, Francesco Muntoni, Andrés Nascimento Osorio, Már Tulinus, Filippo Buccella, Lauren P Morgenroth, Heather Gordish-Dressman, et al. 2020. "Safety and Effectiveness of Ataluren: Comparison of Results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study." *J. Comp. Eff. Res.* 9 (5): 341–360. doi:10.2217/ce-2019-0171.

MINSAL Chile. 2018. "Informe de Intervenciones No Favorables 2018. Condición de Salud: Distrofia Muscular de Duchenne. Tecnología Sanitaria Evaluada: Ataluren." https://docs.bvsalud.org/biblioref/2019/10/1021786/distrofia_muscular_duchenne.pdf.





Morena, Carlos Pascual, Vicente Martínez-Vizcaino, Celia Álvarez-Bueno, Ruben Fernández Rodríguez, Estela Jiménez López, Ana Isabel Torres-Costoso, and Iván Cavero-Redondo. 2019. "Effectiveness of Pharmacological Treatments in Duchenne Muscular Dystrophy: A Protocol for a Systematic Review and Meta-Analysis." *BMJ Open* 9 (9): e029341. doi:10.1136/bmjopen-2019-029341.

Pascual-Morena, Carlos, Iván Cavero-Redondo, Celia Álvarez-Bueno, Arthur Eumann Mesas, Diana Pozuelo-Carrascosa, and Vicente Martínez-Vizcaino. 2020. "Restorative Treatments of Dystrophin Expression in Duchenne Muscular Dystrophy: A Systematic Review." *Annals of Clinical and Translational Neurology* 7 (9): 1738–52. doi:10.1002/acn3.51149.

Quinlivan, R, B Messer, P Murphy, R Astin, R Mukherjee, J Khan, A Emmanuel, et al. 2021. "Adult North Star Network (ANSN): Consensus Guideline For The Standard Of Care Of Adults With Duchenne Muscular Dystrophy." *J Neuromuscul Dis* 8 (6): 899–926. doi:10.3233/JND-200609.



Schrover, Rudolf, Kathryn Evans, Roberto Giugliani, Ian Noble, and Kaustuv Bhattacharya. 2017. "Minimal Clinically Important Difference for the 6-Min Walk Test: Literature Review and Application to Morquio A Syndrome." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (78). Orphanet Journal of Rare Diseases: 1–11. doi:10.1186/s13023-017-0633-1.

Shimizu-Motohashi, Yuko, Shouta Miyatake, Hirofumi Komaki, Shin'ichi Takeda, and Yoshitsugu Aoki. 2016. "Recent Advances in Innovative Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: From Discovery to Clinical Trials." *Am J Transl Res*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4931144/pdf/ajtr0008-2471.pdf>.

SMC. 2021. "Ataluren 125mg, 250mg, and 1,000mg Granules for Oral Suspension (Translarna®). SMC2327." <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.



Tian, Cuixia, Robert Kong, Fengbin Jin, Edward O'Mara, Panayiota Trifillis, Joseph McIntosh, and J B. Renfro. 2018. "Ataluren in Patients Aged ≥2 to <5 Years with NMDMD: 28-Week Results from a Phase 2 Study. #807." *Journal of Neuromuscular Diseases* 5 (s1): S200. <https://content.iospress.com/download/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd189001?id=journal-of-neuromuscular-diseases%2Fjnd189001>.

Yiu, Eppie M, and Andrew J Kornberg. 2015. "Duchenne Muscular Dystrophy." *J Paediatr Child Health* 51 (8): 759–64. doi:10.1111/jpc.12868.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 21 de febrero de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Muscular Dystrophy, Duchenne[Mesh] OR Muscular Dystroph*[tiab] OR Duchenne[tiab] OR Becker[tiab] OR X-Linked Cardio*[tiab] OR Pseudohypertrophic Childhood[tiab] OR Pseudohypertrophic Muscular[tiab] OR Pseudohypertrophic Dystroph*[tiab] OR Pseudohypertrophic Progressive[tiab]) AND (Ataluren[Supplementary Concept] OR Ataluren[tiab] OR Translarna[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) Filters: from 2016/1/1 - 3000/12/12	14

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 21 de febrero de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	244
	#2 (Muscular NEAR/3 Dystroph*):ti,ab,kw	1044
	#3 Duchenne:ti,ab,kw	806
	#4 Becker:ti,ab,kw	226
	#5 (X-Linked NEAR/3 Cardio*):ti,ab,kw	1
	#6 (Pseudohypertrophic NEAR/3 Childhood):ti,ab,kw	0
	#7 (Pseudohypertrophic NEAR/3 Muscular):ti,ab,kw	1
	#8 (Pseudohypertrophic NEAR/3 Dystroph*):ti,ab,kw	1
	#9 (Pseudohypertrophic NEAR/3 Progressive):ti,ab,kw	0
	#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1207
	#11 Ataluren:ti,ab,kw	117
	#12 Translarna:ti,ab,kw	2
	#13 #11 OR #12	117
	#14 #10 AND #13 with Publication Year from 2016 to 2022, with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Feb 2022, in Trials	40

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 21 de febrero de 2022	Resultado
Estrategia	#1 Ataluren OR Translarna [Words] and 2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 [Country, year publication]	1