



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 001-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATALUREN EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE Distrofia Muscular de UCHENNE
PORTADORES DE UNA MUTACIÓN SIN SENTIDO N EL GEN DE
Distrofina (ACTUALIZACIÓN)**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD



Enero, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Juan Alberto Santillana Callirgos – director, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud.
2. Karina Roxana Cabrera Toro - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, IETSI - EsSalud.
3. Alejandro Hector Huapaya Cabrera - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Jhonatan Ricardo Mejía Santiváñez - equipo técnico evaluador, Subdirección 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 a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - 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 001-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú. 2024.

LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

6MWD	Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos
AGREE-II	Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II
AVAC	Años de vida ajustado por calidad
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CINRG-DNHS	Cooperative International Neuromuscular Research Group - Duchenne Natural History Study
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DM	Diferencia de medias
DMCI	Diferencia mínima clínicamente importante
DMD	Distrofia muscular de Duchenne
EA	Eventos adversos
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FVC	Capacidad vital forzada
GEG	Grupo elaborador de guía de práctica clínica
GPC	Guía de práctica clínica
HR	Hazard ratio
IC 95 %	Intervalo de confianza del 95%
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle Ottawa Scale
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
RS	Revisión sistemática
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	13
III. METODOLOGÍA	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	17
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	17
D. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EVIDENCIA	18
IV. RESULTADOS	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	20
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	23
i. Evaluaciones de tecnología sanitaria.....	23
ii. Guías de práctica clínica	26
iii. Estudios observacionales.....	28
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES.....	40
VII. RECOMENDACIONES	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	47



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una condición genética ligada al cromosoma X y la forma más común de distrofia muscular en niños, afectando a alrededor de uno de cada 3500 a 6000 varones recién nacidos. Es causada por mutaciones en el gen DMD, que codifica la distrofina, una proteína esencial para la integridad de las células musculares. La ausencia de distrofina provoca debilidad muscular progresiva, alteraciones en la marcha y otros síntomas, siendo la creatina quinasa un biomarcador de daño muscular.
- Las mutaciones sin sentido en el gen de la distrofina, que ocurren en aproximadamente el 13 % de los pacientes con DMD, resultan en la formación de una proteína no funcional. Los síntomas de la DMD generalmente aparecen entre los tres y cinco años y progresan con el tiempo, llevando a la pérdida de la capacidad para caminar y el uso de silla de ruedas en la adolescencia temprana. Las complicaciones incluyen discapacidad intelectual, insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía, y la mayoría de los pacientes fallece antes de la tercera década de vida.
- Ataluren es un compuesto de tamaño reducido que se administra por vía oral y está diseñado para tratar la DMD causada por mutaciones sin sentido en el gen de la distrofina. Este fármaco representa la primera terapia concebida para facilitar la lectura ribosómica de codones de parada prematuros, dando como resultado la síntesis de una proteína funcional de longitud completa en pacientes con trastornos genéticos debidos a mutaciones sin sentido.
- La EMA, en septiembre de 2023, recomendó no renovar la autorización de comercialización de ataluren, comercializado como "Translarna", en Europa, basándose en los resultados del Estudio 041. Este estudio, aunque aún no está publicado en una revista revisada por pares, informó una diferencia no estadísticamente significativa en la prueba de 6MWD entre los grupos de ataluren y placebo. Además, los resultados en otras pruebas funcionales tampoco fueron significativas. El CHMP evaluó los estudios 007, 020, 041 y el registro STRIDE, concluyendo que los estudios 020 y 041 no confirmaron los resultados del estudio inicial de fase 2 (estudio 007). La empresa solicitó una reevaluación que está actualmente en curso.
- En Perú, la DIGEMID otorgó su aprobación a ataluren el 10 de noviembre y 7 de diciembre de 2022. Sin embargo, tras la decisión de la EMA de no renovar su autorización, la DIGEMID emitió una alerta (ALERTA DIGEMID N° 108-2023).



Según la alerta, el CHMP de la EMA recomendó la no renovación debido a la falta de eficacia demostrada en los estudios disponibles. La DIGEMID comunicó a profesionales de la salud y al público en general que, a partir de esta recomendación, los médicos que decidan utilizar ataluren deben evaluar cuidadosamente el balance de beneficios y riesgos. Además, la DIGEMID solicitó información adicional al titular del registro sanitario para una evaluación más detallada antes de tomar una decisión final sobre el medicamento en el contexto peruano.

- 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, N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (actualización), y N° 020-DETS-IETSI-2022 (actualización). En ellos, no se aprobó el uso de ataluren por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud porque no se demostró que tuviera un resultado clínicamente relevante mejor que el placebo o que el tratamiento estándar en desenlaces importantes (i.e. sobrevida global, calidad de vida, funcionalidad).
- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-SDEPFyOTS-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)", publicado en abril de 2022.
- La búsqueda de literatura permitió identificar una ETS realizada por el NICE del Reino Unido (NICE, 2023), una GPC de la Sociedad Peruana de Neurología (Martínez-Esteban et al., 2022), y un estudio observacional (Mercuri et al., 2023).
- La ETS de NICE recomienda el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar. Esta recomendación fue realizada dentro de su autorización de comercialización y solo si el fabricante se adhería a un acuerdo comercial de descuentos. Para ello, el NICE optó por considerar como fuente de evidencia al registro STRIDE – CINGR (Mercuri et al., 2020) debido a que la compañía farmacéutica argumentó de que el desenlace de la prueba 6MWD no era comúnmente realizado en el contexto del Reino Unido. Sin embargo, el NICE reconoció que tomar como evidencia a un estudio observacional presentaba limitaciones técnicas (evidencia indirecta), considerando que los resultados eran inciertos.



- Por otra parte, su estudio de costo efectividad del NICE reportó de que ataluren sería costo efectivo solo si se accedían a descuentos comerciales confidenciales con la empresa farmacéutica. De esta manera, el ICER de ataluren resultó por debajo del umbral predefinido por NICE (GBD 100,000). Es necesario señalar que el costo de una caja de 30 sobres de ataluren 125 mg reportado por NICE fue casi la mitad del encontrado en el contexto de EsSalud (S/ 12,003.71 vs. S/ 22,659.03) lo que indicaría que, para el contexto de EsSalud los descuentos deberían de ser inclusive mayores. No obstante, sería necesario realizar un estudio de costo efectividad propio para brindar una conclusión más precisa. Cabe resaltar que esta ETS debe ser tomada como informativa, ya que la decisión depende del contexto en donde se realizó (Reino Unido, un país de elevados ingresos económicos) y está influenciada por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico y epidemiológico de cada país. De esta manera, no es posible extrapolar la decisión de esta ETS al contexto de EsSalud.
- La GPC de la Sociedad Peruana de Neurología realizó una recomendación condicional a favor sobre el uso de ataluren para pacientes con DMD debido a mutaciones sin sentido, pero con una baja certeza de la evidencia. El GEG hizo referencia a una RS (Campbell et al., 2020) que fue analizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022. Brevemente, los resultados obtenidos por esta RS (metaanálisis de los estudios 007 y 020) no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante, con intervalos de confianza amplios muy cercanos al valor de no efecto. Además, la RS presentó limitaciones metodológicas como no presentar un protocolo, no presentar una evaluación del riesgo de sesgo, elevada imprecisión, y haber recibido el patrocinio de la compañía productora de ataluren. Además, el GEG consideró que el alto costo del medicamento constituye una barrera para su acceso e implementación. Estas consideraciones motivaron realizar una recomendación condicional a favor.
- Por otra parte, teniendo en cuenta el análisis crítico realizado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022, la evidencia proveniente de la RS no ha demostrado que ataluren brinde un beneficio clínicamente relevante en comparación con el placebo para el manejo de DMD por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Esto se ve expresado en la baja certeza de la evidencia de la recomendación de la GPC.
- El estudio observacional incluído sugirió que hubo un retraso estadísticamente significativo en el grupo que recibió ataluren más el estándar de atención en comparación con el estándar de atención solo en la edad de pérdida de la deambulación, y en la edad de 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 obstante, este estudio presenta limitaciones metodológicas que cuestionan la validez de sus resultados.

- Al ser un estudio observacional, no permitiría establecer una relación causal y podría traer consigo una confusión residual. Además, el uso de comparaciones que no fueron llevadas a cabo en un mismo estudio incurre en el uso de evidencia indirecta. Por otra parte, es posible la ocurrencia de un sesgo de selección al analizar dos registros diferentes con distintos criterios de elegibilidad, principalmente la inclusión de pacientes con DMD con diferentes mutaciones en el registro CINGR DNHS. Es necesario considerar que ambos registros fueron recolectados en diferentes continentes y en periodos de tiempo diferentes, lo que puede conllevar a un sesgo de detección.
- La comparabilidad de las cohortes sería cuestionada debido al desbalance de los grupos en ciertas características a pesar del emparejamiento con los puntajes de propensión, lo que cuestionaría la comparabilidad de las cohortes. Asimismo, el sesgo de desgaste debido a la pérdida de pacientes durante el seguimiento en ciertos desenlaces contribuiría a la incertidumbre de los resultados. Por estos motivos se deberían considerar a estos resultados como exploratorios, y su interpretación teniendo en cuenta estas limitaciones metodológicas.
- 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) Actualmente, los pacientes con DMD debido a una mutación sin sentido del gen distrofina reciben un tratamiento de soporte constituido por corticoides y dispositivos de asistencia disponibles en el contexto de EsSalud. ii) Los dictámenes preliminares que acontecieron a esta actualización revisaron los ECA 007 y 020, así como una RS que metaanalizó sus resultados y al registro STRIDE, CINGR-DNHS concluyendo de que los estudios no demostraron que ataluren brinde una mejoría clínicamente relevante en comparación con el uso de placebo. iii) La EMA recomendó no renovar la autorización de comercialización de ataluren al analizar los resultados del estudio 041 proveídos preliminarmente por la compañía farmacéutica, lo que motivó a que la DIGEMID emita una alerta sobre el uso de ataluren en el Perú. No obstante, actualmente el medicamento se encuentra en un proceso de reevaluación aguardándose la decisión final de la EMA y la Comisión Europea. iv) La ETS de NICE recomendó el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar, no obstante, reconoció que la evidencia en la que basó esta recomendación presenta limitaciones importantes



que brindaría incertidumbre a los resultados. Además, consideró que la recomendación de uso se encontraría dentro de su autorización de comercialización habiéndose publicado meses antes de la no renovación por parte de la EMA. Adicionalmente, su uso en el Reino Unido estaría dentro del marco de un acuerdo de descuentos confidenciales que llevó a que ataluren sea considerado costo efectivo para ese contexto. Cabe resaltar que la información de esta ETS debería de ser considerada como informativa debido a las diferencias del contexto donde fue elaborada con el de EsSalud. v) La GPC peruana realizó una recomendación condicional a favor sobre el uso de ataluren para pacientes con DMD debido a mutaciones sin sentido, pero con una baja certeza de la evidencia. La evidencia en la que sustentó su decisión no alcanzó una diferencia clínicamente relevante con el uso de ataluren en comparación del placebo considerando que su elevado costo constituiría una barrera para su acceso. vi) Las limitaciones del estudio observacional incluido no permiten establecer una relación de causalidad entre el uso de ataluren y los beneficios en los desenlaces considerados por los autores, además de incurrir en el uso de evidencia indirecta, una cuestionable comparabilidad de las cohortes y sus potenciales sesgos de selección, detección y de desgaste. Estos motivos conllevarían a considerar a estos resultados como exploratorios. vii) El costo estimado de ataluren en EsSalud asciende al millón de soles para el tratamiento anual de un niño de 12 kg, y a los 6 millones de soles para un adulto de 70 kg. De esta manera, el costo de oportunidad que resultaría de aprobar ataluren sería desfavorable debido a que no se ha demostrado un beneficio clínicamente relevante a favor de este medicamento, y la inversión en su inclusión al petitorio farmacológico conllevaría a no financiar otros tratamientos brindados en la actualidad.

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.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la actualización del 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)" (IETSI-EsSalud, 2022). El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 corresponde a la segunda 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 de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, publicado en octubre de 2017, concluyó que, en el momento de la evaluación, no existía evidencia de que el tratamiento con ataluren proporcionara algún beneficio clínico en comparación con el tratamiento de soporte en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) con mutación sin sentido (IETSI-EsSalud, 2017). En ese periodo, la evidencia más sólida sobre la eficacia y seguridad de ataluren en la población objetivo del dictamen provenía de dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), específicamente los estudios 007 (Bushby et al., 2014) y 020 (McDonald et al., 2017), en los cuales los análisis primarios predefinidos para evaluar la eficacia no lograron demostrar 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 marcha de seis minutos (6MWD, su sigla del inglés *6-minute walking distance*). El dictamen detalla que, en el ECA de fase 3 (estudio 020), los investigadores evaluaron la eficacia de ataluren basándose en los resultados de un subgrupo de pacientes, derivado de múltiples comparaciones sin un control adecuado del error tipo I y, además, se trató de análisis exploratorios no planeados en el protocolo original del estudio. Debido a la falta de rigor metodológico, estos resultados se consideraron exploratorios, no concluyentes y generadores de hipótesis para futuros ECA.

El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022, publicado en abril del 2022, concluyó que, en el momento de la evaluación, la evidencia proveniente de metaanálisis de los estudios 007 y 020 (Campbell et al., 2020) mostraron resultados que no fueron clínicamente relevantes para el desenlace del cambio en la 6MWD, con una imprecisión considerable y límites de los intervalos de confianza cercanos al valor de no efecto (IETSI-EsSalud, 2022). Esto también fue considerado para los



desenlaces del tiempo para subir cuatro escalones y el tiempo para descender cuatro escalones. Además, consideró que la evidencia proveniente de estudios observacionales serían exploratorios debido a las limitaciones metodológicas identificadas que no permitieron establecer una relación de causalidad. Por otra parte, el costo de oportunidad fue considerado desfavorable e injustificable señalando que la población objetivo en EsSalud recibe a los corticoides como alternativa de tratamiento.

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	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
Intervención	Tratamiento con ataluren
Comparador	Tratamiento de soporte que incluye corticoides o placebo
Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de 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.º 020-DETS-IETSI-2022 (IETSI-EsSalud, 2022). En él se mencionó que la DMD es una condición genética vinculada al cromosoma X y constituye la forma más prevalente de distrofia muscular en la infancia, afectando a alrededor de uno de cada 3500 a 6000 varones recién nacidos (Beytía et al., 2012; Mah et al., 2014). Esta enfermedad resulta de mutaciones en el gen DMD, que es responsable de codificar la distrofina, una proteína esencial para preservar la integridad de las células musculares (Abdul-Razak et al., 2016; Mah, 2016; Shimizu-Motohashi et al., 2016). La ausencia de distrofina en los individuos con DMD provoca cambios en la membrana y las fibras musculares, dando lugar a una progresiva debilidad muscular, alteraciones en la marcha, retraso en el desarrollo motor, hipertrofia de la pantorrilla y niveles elevados de creatina quinasa, que actúa como un biomarcador indicativo de daño muscular (Mah, 2016).

Además, se señaló que la DMD se origina por diversas variantes mutacionales en el gen de la distrofina, tales como deleciones, inserciones y mutaciones puntuales. Alrededor del 13 % de los pacientes con DMD presentarán la denominada mutación sin sentido (EMA,

2014). Una mutación sin sentido implica una alteración en la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) que se traduce en un codón de parada prematuro en el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la distrofina. Este codón de terminación ocasiona que el complejo de ribosomas concluya la traducción de manera anticipada, resultando en una proteína truncada y no funcional (EMA, 2014).

La mayoría de los niños afectados por la DMD experimentan los primeros indicios de la enfermedad entre los tres y cinco años. Estos síntomas progresan gradualmente con el tiempo, conduciendo eventualmente a la pérdida de la capacidad para caminar y a la necesidad de utilizar una silla de ruedas en la adolescencia temprana. Además, los niños con DMD pueden manifestar discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo del habla y deterioro cognitivo (Mah, 2016; Yiu & Kornberg, 2015). A medida que la enfermedad avanza, se producen complicaciones como insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía (Yiu & Kornberg, 2015). En términos de esperanza de vida, la mayoría de las personas con DMD fallece antes de alcanzar la tercera década de vida debido a complicaciones cardiorrespiratorias (Kole & Krieg, 2015; Mah, 2016; Yiu & Kornberg, 2015). Por otro lado, las mujeres portadoras de la mutación DMD suelen ser mayormente asintomáticas, aunque un 20 % a 30 % de ellas pueden experimentar debilidad muscular leve a moderada y enfrentar un mayor riesgo de desarrollar miocardiopatía dilatada (Yiu & Kornberg, 2015).

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 se señaló que los desenlaces de pruebas funcionales fueron considerados como adecuados para una toma de decisión, siendo la 6MWD la más estudiada (IETSI-EsSalud, 2022). Según la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicines Agency*), una mejora de 30 metros en la 6MWD se considera como un resultado clínicamente relevante (DMCI, diferencia mínima clínicamente importante) (EMA, 2014; Henricson et al., 2013; Schrover et al., 2017). En ese sentido, la diferencia de medias (DM) entre el grupo de pacientes que recibe ataluren en comparación de quienes reciben el tratamiento de soporte o placebo debería superar los 30 metros, así como el umbral inferior y superior del intervalo de confianza para concluir que el resultado es clínicamente relevante.

También, se mencionó que, en EsSalud, el abordaje de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) se centra en la prevención y manejo de las complicaciones, integrando el uso de corticoides y dispositivos médicos. Entre estos, los corticoides son el único tratamiento que ha evidenciado una reducción temporal en el deterioro de la función motora en pacientes con DMD. No obstante, es posible que algunos pacientes no puedan utilizar corticosteroides debido a efectos adversos o a la ausencia de respuesta (IETSI-EsSalud, 2022).

De esta manera, el objetivo de la presente actualización del 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.º 020-DETS-IETSI-2022. En este informe se mencionó que ataluren es un compuesto de tamaño reducido que se administra por vía oral y está diseñado para tratar la DMD causada por mutaciones sin sentido en el gen de la distrofina. Este fármaco representa la primera terapia concebida para facilitar la lectura ribosómica de codones de parada prematuros, dando como resultado la síntesis de una proteína funcional de longitud completa en pacientes con trastornos genéticos debidos a mutaciones sin sentido (EMA, 2014).

Ataluren, comercializado con el nombre de "Translarna", recibió una autorización condicional en Europa por parte de la EMA en julio del 2014 (EMA, 2014). No obstante, en un comunicado emitido el 15 de septiembre del 2023, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, sus siglas del inglés *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la EMA recomendó no renovar su autorización de comercialización en Europa (EMA, 2023b). Esta decisión se llevó a cabo tras evaluar los resultados del Estudio 041¹ que, aunque actualmente no se encuentra publicado en una revista científica revisada por pares, reportó una diferencia no estadísticamente significativa en la prueba de 6MWD entre aquellos que recibieron ataluren vs. placebo (DM: 8.26 metros; IC 95 %: -26.05 a -9.53; $p = 0.36$). Además, la diferencia en el desenlace compuesto de pruebas funcionales (tiempo para correr/caminar 10 metros + tiempo para subir cuatro escalones + tiempo para descender cuatro escalones) tampoco fue estadísticamente significativa (DM: -1.04 segundos; IC 95 %: -0.204 a +5.204; $p = 0.09$), así como la diferencia (DM: +0.9; IC 95 %: -0.22 a +2.02; $p = 0.13$) en el cambio de la prueba de Evaluación de la Ambulación de North Star (NSAA, su sigla del inglés *North Star Ambulatory Assessment*). Este análisis fue realizado por solicitud del CHMP en el subgrupo de pacientes en fase de declive de la deambulación al considerar que estos pacientes serían más sensibles al medicamento. Además, reevaluaron los resultados de los estudios 007 (Bushby et al., 2014), 020 (McDonald et al., 2017), 041 (PTC Therapeutics, 2023) y el registro STRIDE (Mercuri et al., 2023) concluyendo que los estudios 020 y 041 fallaron en confirmar los resultados del

¹ En el comunicado de la EMA se menciona que el Estudio 041 es un ECA de fase 3, doble ciego, controlado con placebo realizado en 360 participantes mayores de 7 años con DMD y mutación sin sentido en el gen de distrofina con un seguimiento de 72 semanas. No obstante, el texto completo de este estudio aún no ha sido publicado en una revista científica revisada por pares, solo encontrándose su resumen presentado en un congreso científico.

estudio de fase 2 inicial (estudio 007). Esto motivó a que el 04 de octubre del 2023 la empresa productora solicite una reevaluación de esta decisión encontrándose actualmente en una reevaluación por parte del CHMP para que posteriormente se obtenga una decisión final por parte de la Comisión Europea (EMA, 2023c). Por otra parte, la FDA le retiró su designación como medicamento huérfano y su autorización de comercio el 15 de marzo del 2023, como figura en su plataforma web (FDA, 2023).

En el Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) le otorgó su aprobación el 10 de noviembre y 07 de diciembre del 2022 (DIGEMID, 2022b, 2022c, 2022d), no obstante, tras la decisión de la EMA de no renovar su autorización motivó a que la DIGEMID emita una alerta (ALERTA DIGEMID N° 108-2023) en la que se señala textualmente lo siguiente: "...La Dirección General de Medicamentos, insumos y Drogas (DIGEMID) de Ministerio de Salud, en base a información científica proveniente del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) sobre el medicamento TRANSLARNA (Atalureno) comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y al público en general lo siguiente: El CHMP de la EMA, en base a una reevaluación de los beneficios y riesgos de Translarna como parte de una solicitud de renovación de autorización de comercialización de este producto, recomendó no renovar la autorización de comercialización de Translarna (atalureno), un medicamento autorizado en 2014 para el tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad causada por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina; debido a que no ha demostrado su eficacia, en los estudios disponibles. La EMA enviará el dictamen del CHMP a la Comisión Europea, que emitirá una decisión final jurídicamente vinculante aplicable en todos los Estados miembros de la UE, para su no comercialización..." (DIGEMID, 2023).

De esta forma, la DIGEMID señaló de que, a partir de la recomendación de la EMA de no renovar la autorización de comercialización de ataluren, los médicos que decidan brindar el medicamento a los pacientes con DMD deberán considerar un balance de beneficios y riesgos previamente. Asimismo, solicitó información al titular del registro sanitario para proceder a evaluarla y tomar una decisión (DIGEMID, 2023).

En el Perú, este medicamento se encuentra disponible en la presentación de sobres granulados para suspensión (125 mg, 250 mg y 1000 mg) que pueden ser administrados mediante vía oral al ser mezclados con alimento líquidos y semisólidos. En la tabla 2 se presenta el registro sanitario de Ataluren (Translarna) en el Perú.



Tabla 2. Ataluren (Translarna) registrado en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Nombre	Presentación	Registro sanitario	Titular del registro	Fabricante	País	Vigencia
TRANSLARNA	125 mg gránulos para suspensión oral	EE11167	H REPS S.A.C.	ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES, S.A.	España	10-11-2027
TRANSLARNA	250 mg gránulos para suspensión oral	EE11221	H REPS S.A.C.	ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES, S.A.	España	07-12-2027
TRANSLARNA	1000 mg gránulos para suspensión oral	EE11222	H REPS S.A.C.	ROVI PHARMA INDUSTRIAL SERVICES, S.A.	España	07-12-2027

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el 28 de diciembre de 2023. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>

La dosis recomendada de ataluren es de 40 mg/kg/día dividido en tres dosis (10 mg/kg por la mañana, 10 mg/kg al mediodía y 20 mg/kg por la noche). Según la EMA, los eventos adversos (EA) más comunes son los vómitos, náuseas, cefalea, dolor abdominal y flatulencia (EMA, 2023a).

El costo de ataluren en el contexto de EsSalud se muestra en la tabla 3. Estos montos fueron estimados a partir de la información obtenida del SAP/R3, considerando a Translarna 125 mg, una dosis de 480 mg por día (40 mg/kg/día para un niño de 12 kg), una dosis de 2800 mg (40 mg/kg/día para un adulto de 70 kg), y para un año de duración (365 días). Estos costos fueron estimados para un paciente.

Tabla 3. Estimación de costos de adquisición de ataluren (Translarna) disponibles en EsSalud para la demanda anual de pacientes del HNERM

Ítem	Precio unitario	Precio por caja (30 sobres)	Dosis requerida al día	Costo al día	Costo anual
Translarna 125 mg	S/ 755.301	S/ 22,659.03	480 mg (paciente de 12 kg)	S/ 2,900.36	S/ 1,058,631.4
Translarna 125 mg	S/ 755.301	S/ 22,659.03	2800 mg (paciente de 70 kg)	S/ 16,918.74	S/ 6,175,340.1

Fuente: SAP/R3

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 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)" (IETSI-EsSalud, 2022). Se utilizaron las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Las búsquedas se limitaron a estudios publicados a partir del 22 de febrero de 2022.

Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan ETS y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (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>), el 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.

Por otra parte, se consideraron los estudios solicitados de evaluación en el MEMORANDO N.º 2012-IETSI-ESSALUD-2023 y la evidencia considerada por la DIGEMID (DIGEMID, 2022a) que motivó la aprobación de ataluren en el Perú. Cabe resaltar que se evaluó la elegibilidad e inclusión de estos documentos en la presente actualización de Dictamen Preliminar según los criterios de elegibilidad presentados en el ítem C de este apartado siguiendo el procedimiento de evaluación por título, resumen y texto completo.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron estrategias de búsqueda que incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH² 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.

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 congresos³.

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 y que debieron de haber estado mencionadas o declaradas en la metodología de estas. Los documentos de recomendaciones de expertos y documentos de consensos fueron excluidos cuando no cuenten con un sistema de gradación de la evidencia y la recomendación se haya brindado mediante un método Delphi⁴.

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

² Término MeSH (acrónimo de Medical Subject Headings): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia

³ Los resúmenes de congresos presentan resultados preliminares de estudios, no obstante, estos no han sido sometidos a una revista científica con un proceso de revisión por pares. Este proceso es considerado el procedimiento estándar de revisión de los resultados de estudios científicos que permiten asegurar su calidad y validez antes de su publicación y difusión.

⁴ El método Delphi es un proceso para opinar o decidir al encuestar a un grupo de expertos. En el contexto de toma de decisiones en salud, el método Delphi no sería adecuado debido a que no se prioriza la gradación y calidad de la evidencia, si no la opinión del grupo de expertos.

(Figura 1). Los motivos de exclusión de los estudios preseleccionados son presentados en el apartado IV. Resultados, sección A. Sinopsis de la evidencia.

D. ANÁLISIS CRÍTICO DE LA EVIDENCIA

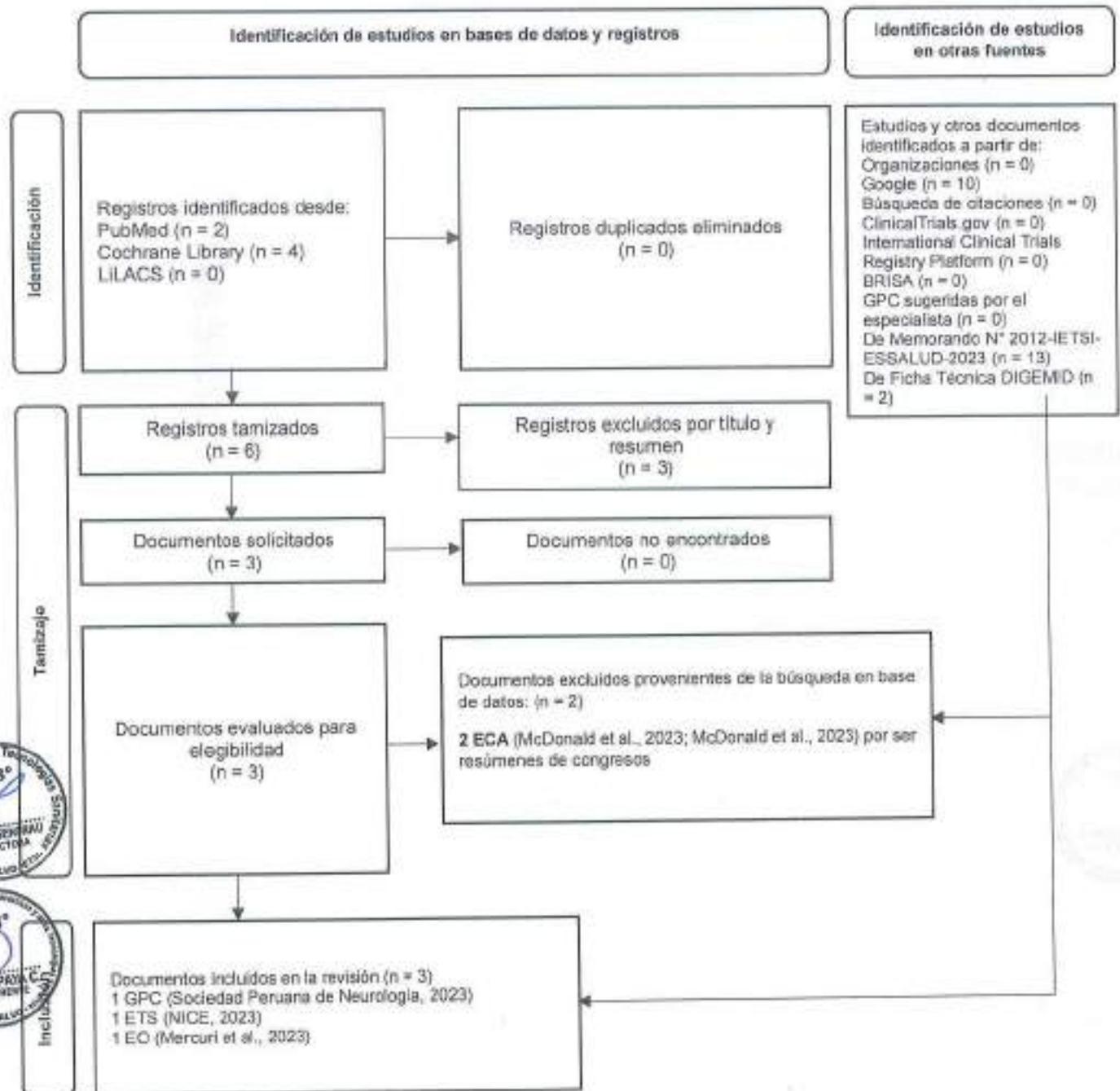
Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizó una versión adaptada por IETSI de los siguientes instrumentos: dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II) para GPC, A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2) para RS, Risk Of Bias (RoB) de Cochrane para ECA, y Newcastle Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica se realizó el 20 de diciembre de 2023 y se incluyeron luego de la fase de texto completo una ETS (NICE, 2023) que evaluó la tecnología sanitaria y población de interés y una GPC (Martínez-Esteban et al., 2022) que contenían recomendaciones acerca de ataluren para la población objetivo. No se identificaron RS ni ECA nuevos que fueran incluidos en la presente actualización de Dictamen. No obstante, se incluyó un estudio observacional (Mercuri et al., 2023) por ser un seguimiento mayor de otro ya considerado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 (registro STRIDE).

Cabe resaltar que se revisaron todos los estudios adjuntados en el Memorando N.º 2012-IETSI-ESSALUD-2023 sin haberse encontrado alguno que sea potencialmente elegible para la presente actualización de Dictamen Preliminar. Las razones de exclusión de aquellos que fueron preseleccionados, es decir, evaluados a texto completo, se muestran en la sección A. Sinopsis de la evidencia de este apartado. Además, el documento de ficha técnica de DIGEMID no fue considerado debido a no ser un tipo de estudio elegible para esta actualización de Dictamen Preliminar, ya que no es una GPC, ETS, RS, ECA o estudio observacional. Sin embargo, se consideró revisar la evidencia utilizada en el mismo, pero no se encontraron referencias bibliográficas que permitan identificar a los estudios utilizados. No obstante, por la información brindada en él, se identificaron estudios *in vitro* (no elegibles para este Dictamen Preliminar) y ECA que ya habían sido considerados anteriormente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 (Estudio 007) (Bushby et al., 2014) y en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (Estudio 020) (McDonald et al., 2017).

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se describe la evidencia disponible según el orden jerárquico del nivel de evidencia o pirámide de Haynes 6S⁶, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja: Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne/Becker (INSN - San Borja, 2023).
 - Motivo: No se encuentra un apartado de metodología que permita evaluar si cumple con nuestro criterio de inclusión de haber realizado una búsqueda sistemática ni la fecha de búsqueda de esta, además, no define ni explicita su sistema de gradación de la evidencia. Para ciertas recomendaciones hace referencia a la GPC de la Sociedad Peruana de Neurología.
- Adult North Star Network (ANSN): Consensus Document for Therapists Working with Adults with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) –Therapy Guidelines (Narayan et al., 2022).
 - Motivo: No especifica si realizó una búsqueda sistemática de la evidencia. Además, no define ni explicita su sistema de gradación de la evidencia. Por otra parte, no emite ninguna recomendación acerca del uso de ataluren.
- Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy (Araujo et al., 2023).
 - Motivo: No define ni explicita su sistema de gradación de la evidencia. Además, hace referencia que las recomendaciones emitidas fueron realizadas al utilizar un consenso de expertos mediante un método Dephi.
- Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne (Rivas et al., 2019).
 - Motivo: Documento de consenso de expertos que utilizó un método Delphi. No realizó una gradación de la evidencia ni evaluó la calidad de ella.
- Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne (Nascimento Osorio et al., 2019).

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

- Motivo: Sus términos de búsqueda incluyeron documentos de consenso y guías de práctica clínica, mas no estudios primarios con los que formulen sus recomendaciones.
- **Expertenempfehlung: Therapie nichtgehfähiger Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne (Bernert et al., 2021).**
 - Motivo: Documento de recomendación de expertos. No realizó una gradación de la evidencia ni evaluó la calidad de ella.
- **Improvements in health status and utility associated with ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (Landfeldt et al., 2020).**
 - Motivo: Documento de recomendación de expertos. No realizó una gradación de la evidencia ni evaluó la calidad de ella.



Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología (Martínez-Esteban et al., 2022).

Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias



Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- NICE 2016. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (NICE, 2016).
 - Motivo: Documento incluido y analizado previamente en el DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 056-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.



Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- NICE 2023. Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (NICE, 2023).

Revisiones sistemáticas con metaanálisis



Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

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

- Motivo: RS incluida y analizada previamente en el DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 020-DETS-IETSI-2022

Publicaciones Incluidas en la evaluación de la evidencia:

Ninguna

Ensayos clínicos aleatorizados

Publicaciones No incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Safety and Efficacy of Ataluren in nmDMD Patients from Study 041, a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PL5.001) (McDonald et al., 2023).
 - Motivo: Resumen presentado en un congreso científico. No se dispone del texto completo del artículo publicado en una revista científica revisada por pares.
- Ataluren Preserves Upper Limb Function in nmDMD Patients From Study 041, a Phase 3 Placebo-Controlled Trial, and the STRIDE Registry (Christian Werner, 2023).
 - Motivo: Resumen presentado en un congreso científico. No se dispone del texto completo del artículo publicado en una revista científica revisada por pares. No estudió los desenlaces considerados en la PICO de esta actualización de Dictamen Preliminar.
- Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (McDonald et al., 2017).
 - Motivo: ECA incluido (Estudio 020) y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017.
- Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy (Bushby et al., 2014).
 - Motivo: ECA incluido (Estudio 007) y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.



Publicaciones Incluidas en la evaluación de la evidencia:

Ninguna.

Estudios observacionales

Publicaciones No 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).
 - Motivo: Estudio observacional incluido y analizado previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022.
- Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry (Muntoni et al., 2019).
 - Motivo: Estudio observacional que solo presenta las características demográficas basales de los participantes del registro STRIDE. No presenta los resultados de los desenlaces de interés al final del periodo de seguimiento.



Publicaciones Incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015-2022): 2022 interim analysis (Mercuri et al., 2023).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Evaluaciones de tecnología sanitaria

NICE, Reino Unido. "Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene" (NICE, 2023)

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino Unido (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó en febrero del 2023 una guía de evaluación de tecnología en la cual recomienda el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar (NICE, 2023). Esta recomendación fue realizada dentro de su autorización de comercialización y solo si el fabricante se adhería a un acuerdo comercial de descuentos.



Para llegar a esta recomendación, el NICE tomó como base a estudios de evidencia de la vida real (registro STRIDE – CINGR) (Mercuri et al., 2020), sin considerar a dos ECA (Estudio 007 y Estudio 020) debido a que estos últimos evaluaron como desenlace principal a la prueba de 6MWD. Esto fue considerado por el comité elaborador ya que la compañía farmacéutica señaló que la prueba de 6MWD no es usualmente realizada en el Reino Unido, prefiriendo el desenlace de pérdida de la habilidad para caminar evaluado en los estudios de la vida real. En estos estudios, el NICE evidenció un retraso en la mediana del tiempo hasta la pérdida de la habilidad para caminar a favor de ataluren en comparación con el mejor tratamiento de soporte, mientras que otros desenlaces (retraso para alcanzar una capacidad vital forzada de menos del 50 %) no resultaron estadísticamente significativos. No obstante, el NICE reconoció que tomar como evidencia a los estudios de la vida real tenía limitaciones metodológicas, ya que provenía de evidencia indirecta, hubo desbalances entre los grupos y fue incierto si los diferentes lugares en los que ambos estudios fueron desarrollados pudo afectar los resultados (STRIDE en Europa y CINGR en Norte América). De esta forma, el NICE reconoció que los resultados eran inciertos.

Por otra parte, el NICE evaluó el modelo económico presentado por la compañía en el que notó que el modelo tenía una limitación al considerar las etapas tardías de la enfermedad sin considerar todo el espectro de la calidad de vida en la etapa ambulatoria de la DMD, no incluir el impacto de la escoliosis, entre otros. Además, señaló que el modelo de sobrevida elaborado por la compañía tuvo resultados inciertos debido a un pobre ajuste. Finalmente, al considerar las asunciones del comité elaborador, se estimó una razón incremental de costo efectividad (ICER, su sigla del inglés *incremental cost-effectiveness ratio*) por debajo de GBD 100,000 por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado tras incluir los acuerdos comerciales con la empresa farmacéutica. Esto se consideró como un resultado costo efectivo al estar por debajo del umbral predefinido por el NICE para el contexto del Reino Unido (el ICER exacto no está disponible debido a un acuerdo de confidencialidad), lo que resaltó en las razones principales de la recomendación de uso de ataluren. Por otra parte, se reconoció que habría consideraciones en cuanto a la equidad del uso del medicamento, debido a que pocos centros especializados podrían brindarlo.

Análisis crítico

La guía de evaluación de tecnología publicada por el NICE es un documento con una revisión de la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de ataluren en pacientes con DMD resultante de una mutación sin sentido del gen de la distrofina. Este documento es una actualización del que se publicó previamente en el año 2016 (NICE, 2016) y que fue incluido en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 (IETSI-EsSalud, 2017). En el documento publicado el 2016, el NICE había concluido que no había una mejora significativa en la tasa de declive en la prueba de 6MWD con ataluren comparado con el mejor tratamiento de soporte. No

obstante, su aprobación se llevó a cabo mediante un acuerdo de descuentos comerciales confidenciales, y un acuerdo de acceso gestionado con componentes financieros que redujeron los costos para el sistema nacional de salud del Reino Unido. De esta forma, el NICE consideró que, con la evidencia disponible, los beneficios con el uso de ataluren justificarían su alto costo al aplicarse importantes descuentos.

En el documento de actualización publicado en febrero del 2023, el NICE admitió considerar el desenlace de la pérdida de la habilidad para caminar en lugar de la prueba de 6MWD ya que esta prueba no era usualmente realizada en el Reino Unido. No obstante, al considerar este desenlace incurrió en admitir el uso de evidencia indirecta (usualmente no considerada en la metodología del IETSI) que presentó limitaciones metodológicas reconocidas por el NICE. Esta evidencia tomó resultados de dos estudios, realizados con diferentes objetivos y en diferentes localizaciones. El registro STRIDE es un estudio que evalúa la seguridad del uso de ataluren como parte de su seguimiento luego de su aprobación de uso realizado en Europa, mientras que el registro CINRG realizó un seguimiento prospectivo de la historia natural de la DMD en Norte América. Cabe resaltar que ambos registros tuvieron diferentes criterios de elegibilidad de sus participantes resaltando que en el registro CINRG se incluyó a todo paciente con DMD sin importar el tipo de mutación que tuviera. Además, el hecho de que ambos hayan sido llevados a cabo en diferentes continentes y países puede no dejar en claro que se hayan seguido esquemas de tratamiento similares, o un cuidado estándar de los pacientes entre todos los países participantes, ya que los investigadores no pudieron controlar este factor al obtener los datos. Estas limitaciones también fueron reconocidas por el NICE además de otras cuestiones metodológicas como el desbalance de los grupos, lo que puede llevar a un potencial sesgo de selección, pudiendo favorecer a uno de los grupos de tratamiento (ataluren o mejor terapia de soporte).

Por otra parte, el costo de ataluren 125 mg (una caja de 30 sobres) informado por el NICE fue de GBD 2532 (equivalente a S/ 12,003.71, tasa de cambio al 08 de enero del 2024), sobre el que fueron aplicados descuentos comerciales confidenciales para que el medicamento resultara costo efectivo para el Reino Unido. No obstante, el precio obtenido en EsSalud e informado en el apartado de Tecnología Sanitaria del presente dictamen es de S/ 22,659.03 por la misma presentación del medicamento, el cual es casi el doble del informado por el NICE. Esto indicaría que, para el contexto de EsSalud, los descuentos deberían de ser inclusive mayores para que el medicamento resultara costo efectivo, aunque sería necesario el desarrollo de estudios económicos propios (en el contexto de EsSalud) para brindar una respuesta real. La decisión del NICE de recomendar el uso de ataluren tuvo como componente importante a su análisis de costo efectividad y los descuentos y acuerdos comerciales realizados. Además, inclusive en el contexto de un país desarrollado como el Reino Unido, se identificó de que la equidad del acceso al



medicamento podría verse afectada ya que pocos establecimientos tienen el grado de especialización adecuado para brindar este tratamiento.

Asimismo, se destaca que la recomendación de uso brindada por NICE se encuentra dentro de la autorización de comercialización de ataluren (Translarna) en Europa. Por ello, se debe considerar que el informe del NICE fue publicado meses antes (febrero 2023) de la no renovación de autorización de comercialización publicada por la EMA (septiembre 2023).

Es necesario resaltar que, las recomendaciones provenientes de evaluaciones de tecnologías sanitarias de otros contextos son tomadas como informativas debido a la diferencia de ellos con el contexto de EsSalud. Esto debido a que las decisiones dependen del contexto en donde se realizan las ETS y están influenciadas por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico y epidemiológico de cada país. Además, es preciso señalar que la decisión del NICE corresponde al contexto de un país con elevados ingresos económicos, lo que dista de nuestro país.

ii. Guías de práctica clínica

Sociedad Peruana de Neurología, Perú. "Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne" (Martínez-Esteban et al., 2022)

La guía de la Sociedad Peruana de Neurología publicada en agosto del 2022 realizó una recomendación condicional a favor⁶ sobre el uso de ataluren para pacientes con diagnóstico de DMD con mutaciones sin sentido. La recomendación tuvo una baja certeza de la evidencia⁷ (Martínez-Esteban et al., 2022).

Los miembros del grupo elaborador de la guía (GEG) emitieron esta recomendación con base en dos estudios, la RS con metaanálisis de Campbell et al., que incluyó a los Estudios 007 y 020 (Campbell et al., 2020), y el estudio observacional de Mercuri et al. (registro STRIDE y CINRG) (Mercuri et al., 2020). Con respecto a los desenlaces priorizados en la PICO del presente Dictamen Preliminar, el GEG reportó un beneficio a favor de ataluren en la prueba de 6MWD (DM: +17.2 metros; IC 95 %: +0.2 a +34.1), y 45.6 % y 33.9 % de eventos adversos relacionados con el uso de ataluren, aunque ninguno de ellos fue severo. Además, reportaron una DM de -1.1 segundos (IC 95 %: -2.2 a +0.1) en la caminata de diez metros, aunque no fue estadísticamente significativo. También una DM de -1.7 segundos

⁶ Una recomendación condicional indica que puede haber incertidumbre sobre los beneficios o eventos adversos, los costos no están justificados en todos los casos, hay variabilidad en los valores y preferencias, o que el panel considera que el balance entre los beneficios y eventos adversos es cercano.

⁷ La baja certeza de la evidencia indica que existe una baja confianza en que los resultados de los estudios apoyarían a la recomendación. Una certeza baja o muy baja indica que hay gran incertidumbre sobre los efectos de la intervención.

(IC 95 %: -2.9 a -0.4) en la prueba de subida de cuatro escalones, una DM de -1.9 segundos (IC 95 %: -3.2 a -0.6), y un cociente de riesgos (HR, su sigla del inglés *Hazard ratio*) de 0.68 (IC 95 %: 0.48 a 0.94) para el empeoramiento del 10 % en la prueba de 6MWD. El GEG consideró que existió un beneficio a favor de ataluren, siendo aceptable y aplicable, no obstante, esta evidencia tuvo elevada imprecisión con una barrera de alto costo (el GEG citó un costo mayor a S/ 1,050,575.4 por un paciente de 18.5 kg según un reporte del IETSI-EsSalud, y con un ICER por encima de los 7 millones de soles por AVAC ganado según un estudio independiente), lo cual llevó a formular una recomendación condicional con baja certeza de la evidencia.

Análisis crítico

La GPC de la Sociedad Peruana de Neurología es una guía que responde a la pregunta PICO del presente Dictamen Preliminar, realizó una búsqueda sistemática de la evidencia (revisiones sistemáticas en el periodo de 2015 a 2020), utilizó la metodología GRADE (sus siglas del inglés *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*) para la gradación de la evidencia y evaluó la calidad de esta con herramientas adecuadas. Esta GPC fue considerada de adecuada calidad metodológica al ser evaluada con los dominios tres y seis de la herramienta AGREE-II.

El GEG declaró un beneficio a favor de ataluren para los desenlaces mostrados previamente, no obstante, estos tuvieron una imprecisión seria en la tabla de resumen de resultados, además, otros desenlaces tuvieron un riesgo de sesgo muy serio (pérdida de la capacidad de deambulación). Si bien el resultado en la prueba de 6MWD resultó estadísticamente significativo (DM: +17.2 metros; IC 95 %: +0.2 a +34.1), el GEG no consideró una diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) para realizar la interpretación del resultado. Según la EMA, el DMCI para esta prueba es de 30 metros (EMA, 2014), con lo que podríamos concluir que a pesar de tener un resultado a favor de ataluren en comparación con el placebo, esto no fue clínicamente relevante, con el umbral inferior del intervalo de confianza cercano al valor de no efecto (cero). Además, cabe señalar que los resultados fueron obtenidos de la RS de Campbell et al., la cual fue previamente analizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022. En este Dictamen Preliminar se observó que la RS no tuvo un protocolo predefinido, los autores de la RS no evaluaron el riesgo de sesgo de los estudios primarios incluidos, hubo una alta imprecisión observada en los amplios intervalos de confianza cercanos al valor de no efecto (cero para DM y 1 para HR), no tener resultados claros en cuanto a su relevancia clínica, no haber obtenido resultados clínicamente relevantes para la prueba de 6MWD, y el patrocinio del estudio por la compañía farmacéutica productora de ataluren (IETSI-EsSalud, 2022).

Por otra parte, la búsqueda de RS fue en el periodo de 2015 a 2020, evidencia que también fue explorada en los dictámenes anteriores siendo incluidos los mismos estudios para el análisis de la evidencia. Además, esta GPC fue publicada antes del comunicado de no renovación de autorización de comercialización de ataluren por parte de la EMA.

iii. Estudios observacionales

Mercuri et al., 2023. "Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis" (Mercuri et al., 2023)

Mercuri et al. tuvieron por objetivo evaluar la seguridad a largo plazo del uso de ataluren (40 mg/kg/día) más el estándar de atención en el registro STRIDE y su efectividad en comparación con el estándar de atención solo (corticosteroides y terapia de soporte) en los participantes del registro CINRG DNHS. Las terapias de soporte incluyeron planes dietéticos, cuidado respiratorio, manejo de la salud mental, toma de decisiones compartidas, planeamiento legal, entre otros. Esta publicación representa un seguimiento que tiene un punto de corte de datos hasta el 31 de enero del 2022 (3.5 años luego del reporte previo), enrolando 307 participantes en el registro STRIDE y 440 en el registro CINRG DNHS. El estudio fue financiado por PTC Therapeutics, fabricante de ataluren. La publicación anterior tuvo como fecha de corte de datos a julio de 2018 y fue considerada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETS-2022.

Los desenlaces de efectividad estudiados fueron la edad de pérdida de la deambulación, edad de empeoramiento del rendimiento en pruebas de la función pulmonar (capacidad vital forzada [FVC]), y el cambio del índice de masa corporal (IMC), mientras que el desenlace de seguridad fue la ocurrencia de eventos adversos.

El registro STRIDE (NCT02369731) es un estudio observacional, internacional y multicéntrico iniciado en marzo del 2015 como compromiso de la farmacovigilancia luego de haberse obtenido su autorización de comercialización por parte de la EMA en la Unión Europea. Este registro involucró a pacientes con DMD debido a una mutación sin sentido del gen de distrofina provenientes de países europeos, que posteriormente también incluyó participantes de Brasil (66 centros de investigación de 14 países). Además, los pacientes no debieron haber estado recibiendo ataluren o placebo. El tamaño de muestra fue modificado permitiendo el enrolamiento de más de 360 participantes (inicialmente fue de 200) y se modificó el protocolo para permitir la inclusión de al menos 20 pacientes de 2 a 5 años. El tiempo de seguimiento también fue modificado de 2 a 5 años. El registro CINRG DNHS (NCT00468832) es un estudio observacional, internacional y multicéntrico que enroló pacientes con DMD de 2 a 28 años de 20 centros en 9 países entre el 2006 y 2016 (10 años

de duración). Los pacientes no necesariamente debieron tener una mutación sin sentido del gen de distrofina, y fueron excluidos si previamente habían recibido algún medicamento en el contexto de una investigación. Los participantes recibieron el tratamiento estándar para DMD y fueron considerados como controles del estudio STRIDE. En ambos registros, la definición de un paciente que carecía de la capacidad de caminar fue si requería del uso de una silla de ruedas a tiempo completo.

Los autores realizaron un análisis por tratamiento recibido (*as-treated analysis*) con aquellos participantes que brindaron el consentimiento y recibieron al menos una dosis de ataluren. Se excluyeron del análisis de efectividad a quienes tuvieron un diagnóstico prenatal de DMD o un tamizaje prenatal como primer síntoma, datos perdidos con relación a la edad de los primeros síntomas y la edad de la pérdida de la capacidad de caminar, así como a quienes no tuvieron registrada la fecha de inicio del tratamiento con corticoesteroides. Para comparar los registros STRIDE y CINRG DNHS, los autores realizaron un emparejamiento con puntajes de propensión según los siguientes predictores de progresión de la enfermedad: edad de aparición de los primeros síntomas, edad del primer uso de corticoesteroides, duración del uso de deflazacort y duración del uso de otros corticoesteroides.

Resultados

El registro STRIDE enroló 307 participantes que brindaron su consentimiento informado. De ellos, un paciente tuvo una mutación no elegible, siendo 306 quienes recibieron al menos una dosis de ataluren (población considerada para el análisis por tratamiento recibido), y de los cuales 16 fueron excluidos debido a que 4 fueron mujeres, 10 tuvieron otras mutaciones y 2 presentaron datos perdidos acerca del tipo de mutación. De los 290 participantes considerados como la población evaluable, 18 fueron excluidos debido a datos perdidos, 5 debido a que tuvieron un tamizaje neonatal registrado como primer síntoma, y 6 porque presentaron una pérdida de la capacidad de caminar antes de recibir ataluren. De esta forma, quedaron 261 participantes (90.8 %) como parte de la población en la que se evaluó la efectividad del tratamiento, con 237 participantes con la capacidad de caminar y 70 con pérdida de la deambulación. La mayor parte de los participantes tuvieron más de 5 años (284 participantes de la población para el análisis por tratamiento recibido y 268 de la población evaluable). De los 268 participantes con más de 5 años en la población evaluable, el 97.4 % (261 participantes) recibieron algún otro medicamento antes o durante su ingreso al estudio (91% corticoesteroides, 81 % vitamina D, 50 % inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 25.4 % calcio, 22 % inhibidores de bomba de protones y el 10.1 % laxantes).

El registro CINRG DNHS incluyó 440 participantes. De ellos, se excluyeron 22 participantes debido a que habían recibido ataluren u otro tratamiento en otros estudios, y otros 20



participantes fueron excluidos debido a datos perdidos. Esto resultó en 398 participantes (90.45%) con DMD incluidos en el análisis de efectividad.

Antes del emparejamiento con los puntajes de propensión, hubo diferencias entre los 261 participantes de la población de la efectividad del registro STRIDE y los 398 participantes del registro CINRG DNHS. Luego del emparejamiento, persistieron ciertas diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad de la primera evaluación clínica (9.3 vs. 10.1 años; $p = 0.03$), edad de la última evaluación clínica (13.1 vs. 14.6 años; $p = 0.001$), peso (30.2 vs. 33.7 kg; $p = 0.02$), talla (121.9 vs. 130.8 cm; $p < 0.001$), IMC (19 vs. 18.1; $p = 0.04$), y días de exposición a corticoesteroides (1838 vs. 1580 días; $p = 0.03$).

Efectividad

Para el análisis de la efectividad se emparejaron 261 participantes de cada registro. La frecuencia de pacientes evaluados, así como los datos perdidos varió para cada desenlace.

- **Edad de pérdida de la deambulación:** La mediana de edad de pérdida de la deambulación fue de 17 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 13 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE $n = 261$, CINRG-DNHS $n = 261$. Eventos: STRIDE $n = 70$ (26.8 %), CINRG-DNHS $n = 131$ (50.2 %). HR: 0.375, IC 95 %: 0.277 a 0.508; $p < 0.001$.
- **Edad cuando la FVC prevista fue inferior al 60 %:** La mediana de edad cuando la FVC prevista fue inferior al 60 % fue de 17.7 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 15.9 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE $n = 181$, CINRG-DNHS $n = 172$. Eventos: STRIDE $n = 38$ (21 %), CINRG-DNHS $n = 63$ (36.6 %). HR: 0.539, IC 95 %: 0.352 a 0.826; $p = 0.0021$.
- **Edad cuando la FVC predicha fue inferior al 50 %:** La mediana de edad cuando la FVC prevista fue inferior al 50 % fue de 20.1 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 17.8 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE $n = 196$, CINRG-DNHS $n = 194$. Eventos: STRIDE $n = 28$ (14.3 %), CINRG-DNHS $n = 55$ (28.4 %). HR: 0.60, IC 95 %: 0.375 a 0.962; $p = 0.021$.
- **Edad cuando la FVC predicha fue inferior al 30 %:** La mediana de edad cuando la FVC prevista fue inferior al 30 % no fue estimable para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 22.5 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG DNHS. Pacientes evaluados: STRIDE $n = 207$, CINRG-DNHS $n = 214$. Eventos: STRIDE

n = 5 (2.4 %), CINRG-DNHS n = 31 (14.5 %). HR: 0.33, IC 95 %: 0.124 a 0.896; p = 0.017.

- **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 fue estimable 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 = 179, CINRG-DNHS n = 206. Eventos: STRIDE n = 8 (4.5 %), CINRG-DNHS n = 36 (17.5 %). HR: 0.453, IC 95 %: 0.204 a 1.004; p = 0.044.
- **Tasa anual de disminución de la FVC predicha para pacientes con pérdida de la deambulación:** El cambio promedio anual de la FVC predicha en pacientes con pérdida de la deambulación y con un FVC basal predicho entre 30 % a 80 % fue de -3.07 (IC 95 %: -3.92 a -2.21) en STRIDE y -3.95 (IC 95 %: -4.50 a -3.39) en CINRG DNHS, pero no obtuvo un cambio estadísticamente significativo (p=0.09).
- **Edad de pérdida de la deambulación en pacientes con pérdida de la deambulación:** La mediana de edad de pérdida de la deambulación fue de 12.1 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 11.5 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG-DNHS, pero no obtuvo un cambio estadísticamente significativo (p = 0.99).
- **Edad cuando la FVC predicha fue inferior al 50 % en pacientes con pérdida de la deambulación:** La mediana de edad cuando la FVC prevista fue inferior al 50 % fue de 18.2 años para los pacientes tratados con ataluren más el estándar de atención en STRIDE, en comparación con 17.8 años para los pacientes tratados con el estándar de atención solo en CINRG DNHS, pero no obtuvo un cambio estadísticamente significativo (p = 0.335).

En resumen, este estudio sugirió que hubo un retraso estadísticamente significativo en el grupo que recibió ataluren más el estándar de atención en comparación con el estándar de atención solo en la edad de pérdida de la deambulación, y en la edad de 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 obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos desenlaces cuando el análisis se llevó a cabo en el grupo de pacientes con pérdida de la capacidad de deambulación.

Seguridad

Los eventos adversos fueron reportados en el 46.1 % de los participantes mayores de 5 años (131/284). La mayoría de ellos fueron eventos adversos leves (15.8 %, 45 pacientes) o moderados (18 %, 51 pacientes). No ocurrieron muertes ni eventos adversos que lleven peligro de muerte. Los eventos adversos más comunes (en >1 % de los participantes)



fueron la dificultad para caminar (11,6 %, 33 pacientes), caídas (5,6 %, 16 pacientes), dolor de cabeza (4,6 %, 13 pacientes), dolor de espalda (3,9 %, 11 pacientes), fractura de fémur (3,5 %, 10 pacientes), dolor abdominal (3,2 %, nueve pacientes), esguince de ligamentos (2,8 %, ocho pacientes), y vómitos (2,5 %, siete pacientes). Además, 27 participantes (9,5 %) sufrieron de 43 eventos adversos serios.

Análisis crítico

La publicación anterior del estudio de Mercuri et al. fue considerada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 y tuvo como fecha de corte de datos a julio de 2018 (Mercuri et al., 2020). Los autores siguieron una metodología similar para llevar a cabo su reporte de los datos luego de 3,5 años de la publicación anterior. Por este motivo, continuaría destacando la limitación metodológica de ser un estudio observacional, dado que este diseño metodológico no permite establecer una relación causal entre el uso de ataluren y los beneficios observados. Además, el estudio incurre en el uso de evidencia indirecta, ya que ambas intervenciones no fueron evaluadas en un mismo estudio (*head-to-head*) tomando datos de dos registros diferentes, y debido a la evaluación de desenlaces no priorizados en la PICO del presente Dictamen Preliminar. Por estos motivos, no se puede concluir que ataluren haya retrasado la edad de pérdida de la deambulación en los pacientes con DMD y otros desenlaces de efectividad estadísticamente significativos.

Al utilizar la herramienta Newcastle Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales se consideró brindarle un puntaje de 6 estrellas (de un total de 9). Uno de los motivos por los que se disminuyó el puntaje fue el uso de registros diferentes (STRIDE y CINRG DNHS), lo que conllevó a que los participantes que recibieron ataluren más el estándar de atención en comparación del grupo que recibió el estándar de atención solo no provengan de un mismo registro o grupo de pacientes. Además, los criterios de elegibilidad del registro CINRG DNHS no se limitaron a pacientes con la mutación sin sentido del gen de distrofina, incluyendo a todo tipo de pacientes con DMD, mientras que el registro STRIDE solo incluyó pacientes con la mutación sin sentido. Asimismo, el estudio STRIDE fue realizado principalmente en centros de investigación de Europa, mientras que CINRG DNHS en centros de investigación de Norte América, siendo realizados en diferentes periodos de tiempo (STRIDE a partir del 2015 y CINRG DNHS del 2006 al 2016). Esto motivos conllevan a un potencial sesgo de selección debido a que, al no provenir de un mismo grupo de pacientes, con criterios de elegibilidad diferentes, pudo haber ocurrido de que los pacientes en el grupo de ataluren hayan tenido características (la mutación sin sentido del gen de distrofina) que favorecieron la respuesta al tratamiento. Además, se cuestiona la extrapolación de los resultados a la población objetivo del presente dictamen preliminar debido a que en el grupo control no fueron seleccionados solo pacientes con la mutación sin sentido. Por otra parte, las diferentes localizaciones y los diferentes periodos de tiempo



entre uno y otro registro pudieron haber condicionado que los pacientes hayan recibido diferentes estándares de atención y diferente seguimiento a su condición. Además, es posible que los pacientes que recibieron ataluren hayan recibido un seguimiento más intenso que quienes recibieron el estándar de atención solo, conduciendo a un potencial sesgo de detección que pudo sobreestimar el tamaño del efecto.

Por otra parte, a pesar de que se haya realizado un emparejamiento con puntajes de propensión, persistieron desbalances entre los grupos en las siguientes características: edad de la primera evaluación clínica, edad de la última evaluación, peso, talla, IMC, y días de exposición a corticoesteroides. Estas características condicionaron la comparabilidad de las cohortes, pudiendo haber sobreestimado o subestimado los resultados. Especialmente, el hecho de que el grupo que recibió el estándar de atención solo tuvo un menor tiempo de exposición a los corticoides en comparación con el grupo que recibió ataluren pudo haber subestimado los resultados del estándar de atención solo. Además, es notorio que la duración del seguimiento en el grupo control fue menor que la del grupo que recibió ataluren, lo que pudo haber conllevado a la detección de un mayor número de eventos en el grupo control. Asimismo, la elección de los factores por los que se realizó el emparejamiento con puntajes de propensión no fue justificada razonablemente. Inclusive se identificaron características adicionales a las utilizadas en el manuscrito publicado previamente. Este motivo pudo haber llevado a un sesgo de reporte ya que se pudieron haber elegido variables que conlleven a resultados favorables.

Adicionalmente, ningún desenlace fue evaluado por evaluadores del desenlace cegados o independientes, lo que pudo llevar a un sesgo de detección. Asimismo, se observó un sesgo de desgaste para diversos desenlaces con pérdidas de seguimiento mayores al 10 %, o inclusive mayores del 40 % con respecto al número de pacientes elegibles del registro STRIDE. Además, el patrocinio de la empresa fabricante de ataluren puede conllevar a un reporte selectivo de resultados favorables.

Debido a todo lo mencionado, los resultados del estudio de Mercuri et al. deben de ser considerado exploratorios mas no definitivos. Además, en el contexto de toma de decisiones deberían de ser tomados con cautela debido a las limitaciones anteriormente presentadas.

V. DISCUSIÓN

Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-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)", publicado en abril de 2022 (IETSI-EsSalud, 2022). La población objetivo fueron pacientes ambulatorios a partir de los 5 años con DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, tributarios a tratamiento con ataluren. La intervención de interés fue ataluren (40 mg/kg/día). El comparador de interés fue el tratamiento de soporte que incluye corticoides o placebo. Los desenlaces fueron la mortalidad, la calidad de vida, y la progresión de la enfermedad, que incluye la prueba de 6MWD.

Previamente, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 y el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 concluyeron que, en el momento de la evaluación, no existía evidencia de que el tratamiento con ataluren proporcionara algún beneficio clínico relevante en comparación con el tratamiento de soporte en pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) con mutación sin sentido (IETSI-EsSalud, 2017, 2022). La evidencia utilizada por estos dictámenes provino de los ECA 007 (Bushby et al., 2014), 020 (McDonald et al., 2017), la RS que metaanalizó los resultados de ambos estudios (Campbell et al., 2020), y el estudio observacional de los registros STRIDE y CINGR DNHS que tuvo como punto de corte de datos julio de 2018 (Mercuri et al., 2020). Los análisis primarios no lograron demostrar 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 con deficiencias metodológicas que llevaron a considerar a estos resultados como exploratorios, no concluyentes y generadores de hipótesis para futuros ECA. Además, el metaanálisis de los estudios 007 y 020 mostraron resultados que no fueron clínicamente relevantes para el desenlace del cambio en la 6MWD, con una imprecisión considerable y límites de los intervalos de confianza cercanos al valor de no efecto. Por otra parte, se consideró que la evidencia proveniente de estudios observacionales serían exploratorios debido a las limitaciones metodológicas identificadas que no permitieron establecer una relación de causalidad. De esta manera, se consideró que el costo de oportunidad fue considerado desfavorable e injustificable. Además, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 recomendó actualizar la búsqueda de evidencia cuando se tengan los resultados publicados del estudio 041. En la presente actualización se identificó el resumen de dicho estudio presentado a un congreso (McDonald et al., 2023), no obstante, no se identificó el texto completo del estudio 041 publicado en una revista científica revisada por pares. Por este motivo no fue considerado en el presente dictamen ya que un resumen de congreso no brinda los datos necesarios para realizar una evaluación crítica minuciosa y poder reportar los resultados completos de un estudio. No obstante, se discutirán los resultados presentados en un comunicado emitido por la EMA (EMA, 2023b).



Ataluren actualmente se encuentra en una revisión de su autorización de comercialización por parte de la EMA (EMA, 2023c) y no se encuentra una aprobación por parte de la FDA (FDA, 2023). La EMA emitió un comunicado, en septiembre 2023, en el que recomendó no renovar su autorización de comercialización en Europa tras evaluar los resultados del estudio 041 (EMA, 2023b). En su comunicado, la EMA reporta que el estudio 041 obtuvo como resultado una diferencia no estadísticamente significativa en la prueba de 6MWD en los pacientes en fase de declive de la deambulaci3n que recibieron ataluren vs. placebo (- 81.83 metros vs. -90.09 metros; DM: 8.26 metros; IC 95 %: -26.05 a -9.53; p = 0.36). Por otra parte, en la poblaci3n general se report3 un cambio promedio de -53.01 metros en el grupo de ataluren vs. -67.43 metros en el grupo de placebo (DM: 14.42 metros; IC 95 %: 1.83 a 27.01 m). Estas diferencias de medias no serían consideradas clínicamente relevantes ya que no alcanzaron los 30 metros de diferencia (DMCI), e inclusive, sus intervalos de confianza no superaron este DMCI establecido por la EMA (EMA, 2014). Por otra parte, la diferencia en el desenlace compuesto de pruebas funcionales (tiempo para correr/caminar 10 metros + tiempo para subir cuatro escalones + tiempo para descender cuatro escalones) tampoco fue estadísticamente significativa (DM: -1.04 segundos; IC 95 %: -0.204 a +5.204; p = 0.09), así como la diferencia (DM: +0.9; IC 95 %: -0.22 a +2.02; p = 0.13) en el cambio de la prueba de NSAA. Los análisis realizados en los pacientes en fase de declive de la deambulaci3n fueron solicitados por la EMA debido a que serían más sensibles al medicamento y, por ende, se esperarían mejores resultados, pero esto no fue evidenciado. Además, reevaluaron los resultados de los estudios 007, 020, 041 y el registro STRIDE concluyendo que los estudios 020 y 041 fallaron en confirmar los resultados del estudio de fase 2 inicial (estudio 007), mientras que el estudio proveniente del registro STRIDE y CINGR DNHS no pudo ser tomado en cuenta para la decisi3n debido a sus limitaciones metodol3gicas. De esta forma, la empresa productora solicit3 una reevaluaci3n de esta decisi3n encontrándose actualmente en una reevaluaci3n por parte del CHMP de la EMA para que posteriormente se obtenga una decisi3n final por parte de la Comisi3n Europea. A partir de los resultados del estudio 041 presentados por la EMA se observa que estos no logran alcanzar ni superar la diferencia clínicamente importante, e inclusive, no alcanzan una significancia estadística. No obstante, es necesario reevaluar el estudio 041 cuando se tenga su texto completo publicado en una revista científica revisada por pares.

A partir del comunicado de no renovaci3n de autorizaci3n de la EMA, la DIGEMID emiti3 una alerta (ALERTA DIGEMID N.º 108-2023) en la que comunica la decisi3n de la EMA indicando que ataluren no habría demostrado su eficacia en los estudios disponibles (DIGEMID, 2023). Además, señaala que los médicos que decidan brindar el medicamento a los pacientes con DMD deberán considerar un balance de beneficios y riesgos previamente. Asimismo, solicit3 informaci3n al titular del registro sanitario para proceder a evaluarla y tomar una decisi3n con respecto a su autorizaci3n en el Perú.

Como parte de la metodología de la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2022, 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 del 22 de febrero de 2022. Asimismo, se consideraron los estudios solicitados de evaluación en el MEMORANDO N.º 2012-IETSI-ESSALUD-2023 y la evidencia considerada por la DIGEMID que motivó la aprobación de ataluren en el Perú (DIGEMID, 2022a). Cabe resaltar que se evaluó la elegibilidad e inclusión de estos documentos en la presente actualización de dictamen preliminar según los criterios de elegibilidad y siguiendo el procedimiento de evaluación por título, resumen y texto completo. La búsqueda de literatura permitió identificar una ETS realizada por el NICE del Reino Unido (NICE, 2023), una GPC de la Sociedad Peruana de Neurología (Martínez-Esteban et al., 2022), y un estudio observacional (Mercuri et al., 2023).

La ETS de NICE es una guía de evaluación de tecnología que recomienda el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar (NICE, 2023). Esta recomendación fue realizada dentro de su autorización de comercialización y solo si el fabricante se adhería a un acuerdo comercial de descuentos. Para ello, el NICE optó por considerar como fuente de evidencia al registro STRIDE – CINGR debido a que la compañía farmacéutica argumentó de que el desenlace de la prueba 6MWD no era comúnmente realizado en el contexto del Reino Unido. No obstante, la EMA continúa considerando al desenlace de 6MWD como un desenlace importante para la toma de decisiones en pacientes con DMD (EMA, 2023b). A pesar de haber emitido una recomendación a favor del uso de ataluren, el NICE reconoció que tomar como evidencia a un estudio observacional presentaba limitaciones técnicas (evidencia indirecta), considerando que los resultados eran inciertos. Sin embargo, el estudio de costo efectividad para el contexto del NICE fue un punto importante tomado en cuenta para su toma de decisión. En él encontraron que ataluren sería costo efectivo solo si se accedían a descuentos comerciales confidenciales con la empresa farmacéutica. De esta manera, el ICER de ataluren resultó por debajo del umbral predefinido por NICE (GBD 100,000). Es necesario señalar que el costo de una caja de 30 sobres de ataluren 125 mg reportado por NICE fue casi la mitad del encontrado en el contexto de EsSalud (S/ 12,003.71 vs. S/ 22,659.03) lo que indicaría que, para el contexto de EsSalud los descuentos deberían de ser inclusive mayores. No obstante, es necesario realizar un estudio de costo efectividad propio para brindar una conclusión más precisa. Además, la recomendación de NICE se circunscribe a la autorización de comercialización de ataluren, habiéndose publicado meses antes de la recomendación de no renovación publicada por la EMA. Es preciso señalar que esta ETS debe ser tomada como informativa, ya que la decisión depende del contexto en donde se realizó (Reino Unido, un país de elevados ingresos económicos) y está

influenciada por múltiples factores como el contexto sanitario, regulatorio, económico y epidemiológico de cada país. De esta manera, no es posible extrapolar la decisión de esta ETS al contexto de EsSalud.

La GPC de la Sociedad Peruana de Neurología realizó una recomendación condicional a favor sobre el uso de ataluren para pacientes con DMD debido a mutaciones sin sentido, pero con una baja certeza de la evidencia (Martínez-Esteban et al., 2022). El GEG hizo referencia a una RS (Campbell et al., 2020) que fue analizada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022 (IETSI-EsSalud, 2022). Brevemente, los resultados obtenidos por esta RS (metaanálisis de los estudios 007 y 020) no alcanzaron la diferencia mínima clínicamente importante, con intervalos de confianza amplios muy cercanos al valor de no efecto. Además, la RS presentó limitaciones metodológicas como no presentar un protocolo, no presentar una evaluación del riesgo de sesgo, elevada imprecisión, y haber recibido el patrocinio de la compañía productora de ataluren. Además, el GEG consideró que el alto costo del medicamento constituye una barrera para su acceso e implementación. Estas consideraciones motivaron realizar una recomendación condicional a favor. Considerando el análisis crítico realizado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2022, la evidencia proveniente de la RS no ha demostrado que ataluren brinde un beneficio clínicamente relevante en comparación con el placebo para el manejo de DMD por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Esto se ve expresado en la baja certeza de la evidencia de la recomendación de la GPC (IETSI-EsSalud, 2022).

El estudio observacional incluido en este dictamen presenta limitaciones metodológicas que cuestionan la validez de sus resultados (Mercuri et al., 2023). Al ser un estudio observacional, no permitiría establecer una relación causal y podría traer consigo una confusión residual. Además, el uso de comparaciones que no fueron llevadas a cabo en un mismo estudio puede incurrir en el uso de evidencia indirecta. Por otra parte, la potencial incurrencia de un sesgo de selección al analizar dos registros diferentes con distintos criterios de elegibilidad, principalmente la inclusión de pacientes con DMD con diferentes mutaciones en el registro CINGR DNHS. Es necesario considerar que ambos registros fueron recolectados en diferentes continentes y en periodos de tiempo diferentes. La comparabilidad de las cohortes sería cuestionada debido al desbalance de los grupos en ciertas características a pesar del emparejamiento con los puntajes de propensión, lo que cuestionaría la comparabilidad de las cohortes. Asimismo, el sesgo de desgaste debido a la pérdida de pacientes durante el seguimiento en ciertos desenlaces contribuiría a la incertidumbre de los resultados. Por estos motivos y los descritos en su análisis crítico se deberían considerar a estos resultados como exploratorios, y la interpretación de sus resultados debe de ser llevados a cabo teniendo en cuenta estas limitaciones metodológicas.

Los tres estudios incluidos en la presente actualización de dictamen preliminar deberían de ser agregados al conjunto de la evidencia previamente analizada en los dictámenes preliminares publicados anteriormente. De esta manera, se considera que se ha revisado toda la evidencia disponible hasta la fecha considerando ETS de diferentes países del mundo, observando que aquellas desarrolladas en nuestra región no recomiendan el uso de ataluren por razones similares a las anteriormente descritas (IETSI-EsSalud, 2017, 2022), GPC con una adecuada calidad metodológica, pero que no consideraron el análisis usando un DMCI para establecer una diferencia clínica relevante, ECA importantes (estudio 007 y 020), una RS con metaanálisis de los ECA y estudios observacionales que también han sido evaluados por otras instituciones. No obstante, sería pertinente realizar una actualización de la evidencia cuando se encuentre publicado el texto completo del estudio 041 en una revista científica revisada por pares, así como la decisión final de la EMA luego de su recomendación de no renovar la autorización de comercialización de ataluren. En suma, la evidencia actual no podría concluir que ataluren brinda un beneficio clínicamente relevante a los pacientes con DMD con mutación sin sentido del gen distrofina.

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) Actualmente, los pacientes con DMD debido a una mutación sin sentido del gen distrofina reciben un tratamiento de soporte constituido por corticoides y dispositivos de asistencia disponibles en el contexto de EsSalud. ii) Los dictámenes preliminares que acontecieron a esta actualización revisaron los ECA 007 y 020, así como una RS que metaanalizó sus resultados y al registro STRIDE, CINGR-DNHS concluyendo de que los estudios no demostraron que ataluren brinde una mejoría clínicamente relevante en comparación con el uso de placebo. iii) La EMA recomendó no renovar la autorización de comercialización de ataluren al analizar los resultados del estudio 041 proveídos preliminarmente por la compañía farmacéutica, lo que motivó a que la DIGEMID emita una alerta sobre el uso de ataluren en el Perú. No obstante, actualmente el medicamento se encuentra en un proceso de reevaluación aguardándose la decisión final de la EMA y la Comisión Europea. iv) La ETS de NICE recomendó el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar, no obstante, reconoció que la evidencia en la que basó esta recomendación presenta limitaciones importantes que brindaría incertidumbre a los resultados. Además, consideró que la recomendación de uso se encontraría dentro de su autorización de comercialización habiéndose publicado meses antes de la no renovación por parte de la EMA. Adicionalmente, su uso en el Reino Unido estaría dentro del marco de un acuerdo de descuentos confidenciales que llevó a que ataluren sea considerado costo efectivo para ese contexto. Cabe resaltar que la información de esta ETS debería de ser considerada como informativa debido a las diferencias del contexto donde fue elaborada con el de EsSalud. v) La GPC peruana realizó una recomendación condicional a favor sobre

el uso de ataluren para pacientes con DMD debido a mutaciones sin sentido, pero con una baja certeza de la evidencia. La evidencia en la que sustentó su decisión no alcanzó una diferencia clínicamente relevante con el uso de ataluren en comparación del placebo considerando que su elevado costo constituiría una barrera para su acceso. vi) Las limitaciones del estudio observacional incluido no permiten establecer una relación de causalidad entre el uso de ataluren y los beneficios en los desenlaces considerados por los autores, además de incurrir en el uso de evidencia indirecta, una cuestionable comparabilidad de las cohortes y sus potenciales sesgos de selección, detección y de desgaste. Estos motivos conllevarían a considerar a estos resultados como exploratorios. vii) El costo estimado de ataluren en EsSalud asciende al millón de soles para el tratamiento anual de un niño de 12 kg, y a los 6 millones de soles para un adulto de 70 kg. De esta manera, el costo de oportunidad que resultaría de aprobar ataluren sería desfavorable debido a que no se ha demostrado un beneficio clínicamente relevante a favor de este medicamento, y la inversión en su inclusión al petitorio farmacológico conllevaría a no financiar otros tratamientos brindados en la actualidad.



VI. CONCLUSIONES

- Este documento tuvo como objetivo actualizar el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-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)", publicado en abril de 2022.
- La EMA recomendó no renovar la autorización de comercialización de ataluren al analizar los resultados del estudio 041 proveídos preliminarmente por la compañía farmacéutica, lo que motivó a que la DIGEMID emita una alerta sobre el uso de ataluren. No obstante, actualmente el medicamento se encuentra en un proceso de reevaluación aguardándose la decisión final de la EMA y la Comisión Europea.
- La búsqueda de literatura permitió identificar una ETS realizada por el NICE del Reino Unido (NICE, 2023), una GPC de la Sociedad Peruana de Neurología (Martínez-Esteban et al., 2022), y un estudio observacional (Mercuri et al., 2023).
- La ETS de NICE recomendó el uso de ataluren como una opción terapéutica para el tratamiento de la DMD debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina en personas mayores de 2 años que tienen la capacidad de caminar. Sin embargo, reconoció que la evidencia en la que basó su decisión presenta limitaciones importantes que brindaría incertidumbre a los resultados. Adicionalmente, el uso de ataluren en el Reino Unido estaría dentro del marco de un acuerdo de descuentos confidenciales que llevó a que el producto sea considerado costo efectivo para ese contexto. No obstante, esta información debería de ser considerada como informativa debido a las diferencias del contexto del Reino Unido con el de EsSalud.
- La GPC peruana realizó una recomendación condicional a favor sobre el uso de ataluren para pacientes con DMD debido a mutaciones sin sentido, pero con una baja certeza de la evidencia. No obstante, la evidencia en la que sustentó su decisión no alcanzó una diferencia clínicamente relevante a favor de ataluren en comparación del placebo considerando que su elevado costo constituiría una barrera para su acceso.
- Los resultados del estudio observacional no permiten establecer una relación de causalidad entre el uso de ataluren y los beneficios en los desenlaces clínicos, además de incurrir en el uso de evidencia indirecta y sus potenciales sesgos de selección, detección, reporte y de desgaste. Por estos motivos, sus resultados deberían de ser interpretados en el marco de estas limitaciones.
- 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.





DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 001-DETS-IETSI-2024
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ATALUREX EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE Distrofia Muscular de Uchenne PORTADORES DE
UNA MUTACIÓN SIN SENTIDO N EL GEN DE Distrofina (ACTUALIZACIÓN)



VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda actualizar la evidencia de este dictamen cuando el texto completo del ECA 041 se encuentre publicado en una revista científica revisada por pares y se cuente con una decisión final por parte de la EMA o la Comisión Europea acerca de la no renovación de su autorización de comercialización.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdul-Razak, H., Malerba, A., & Dickson, G. (2016). Advances in gene therapy for muscular dystrophies. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-2030. <https://doi.org/10.12688/f1000research.8735.1>
- Araujo, A. P. de Q. C., Saute, J. A. M., Fortes, C. P. D. D., França, M. C., Pereira, J. A., Albuquerque, M. A. V. de, Carvalho, A. A. de S., Cavalcanti, E. B. U., Covaleski, A. P. P. M., Fagundes, S. C., Gurgel-Giannetti, J., Gonçalves, M. V. M., Martinez, A. R. M., Coimbra Neto, A. R., Neves, F. R., Nucci, A., Nucera, A. P. C. D. S., Pessoa, A. L. S., Rebel, M. F., ... Sobreira, C. F. da R. (2023). Update of the Brazilian consensus recommendations on Duchenne muscular dystrophy. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 81(1), 81-94. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1761466>
- Bernert, G., Hahn, A., Köhler, C., Meyer, S., Schara, U., Schlachter, K., Trollmann, R., & Walter, M. C. (2021). Expertenempfehlung: Therapie nichtgehfähiger Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne. *Der Nervenarzt*, 92(4), 359-366. <https://doi.org/10.1007/s00115-020-01019-3>
- Beytia, M. de los A., Vry, J., & Kirschner, J. (2012). Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: Available evidence and perspectives. *Acta Myologica: Myopathies and Cardiomyopathies: Official Journal of the Mediterranean Society of Myology*, 31(1), 4-8.
- Bushby, K., Finkel, R., Wong, B., Barohn, R., Campbell, C., Comi, G. P., Connolly, A. M., Day, J. W., Flanigan, K. M., Goemans, N., Jones, K. J., Mercuri, E., Quinlivan, R., Renfro, J. B., Russman, B., Ryan, M. M., Tulinius, M., Voit, T., Moore, S. A., ... PTC124-GD-007-DMD STUDY GROUP. (2014). Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle & Nerve*, 50(4), 477-487. <https://doi.org/10.1002/mus.24332>
- Campbell, C., Barohn, R. J., Bertini, E., Chabrol, B., Comi, G. P., Darras, B. T., Finkel, R. S., Flanigan, K. M., Goemans, N., Iannaccone, S. T., Jones, K. J., Kirschner, J., Mah, J. K., Mathews, K. D., McDonald, C. M., Mercuri, E., Nevo, Y., Péréon, Y., Renfro, J. B., ... Clinical Evaluator Training Groups. (2020). Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 9(14), 973-984. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0095>
- Christian Werner. (2023). *Ataluren Preserves Upper Limb Function in nmDMD Patients From Study 041, a Phase 3 Placebo-Controlled Trial, and the STRIDE Registry*. MDA Clinical & Scientific Conference 2023. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/ataluren-preserves-upper-limb-function-in-nmdmd-patients-from-study-041-a-phase-3-placebo-controlled-trial-and-the-stride-registry/>
- DIGEMID. (2022a). *Información para el profesional de la salud: Translama*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmacéuticas/2022/EE11167_FT_V01.pdf
- DIGEMID. (2022b). *Resolución Directorial N° 12929-2022-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA*.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2022/RD_DPF_0012929_2022.pdf

DIGEMID. (2022c). *Resolución Directorial N° 14089-2022-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA.*

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2022/RD_DPF_0014089_2022.pdf

DIGEMID. (2022d). *Resolución Directorial N° 14090-2022-DIGEMID/DPF/EMNDYO/MINSA.*

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/Resoluciones/DPF/2022/RD_DPF_0014090_2022.pdf

DIGEMID. (2023). *ALERTA DIGEMID N° 108-2023.*
<https://www.digemid.minsa.gob.pe/webDigemid/alertas-modificaciones/2023/alerta-digemid-no-108-2023/>

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

EMA. (2023a). *Translama | European Medicines Agency.*
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translama>

EMA. (2023b, septiembre 15). *EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translama | European Medicines Agency.*
<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translama>

EMA. (2023c, octubre 13). *Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 9-12 October 2023 | European Medicines Agency.*
<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-9-12-october-2023>

FDA. (2023, marzo 15). *Search Orphan Drug Designations and Approvals: Ataluren.*
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=255907>

Henricson, E., Abresch, R., Han, J. J., Nicorici, A., Goude Keller, E., de Bie, E., & McDonald, C. M. (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 Currents*, 5, ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
<https://doi.org/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/>
- IETSI-EsSalud. (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)» Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2022.
<https://repositorio.essalud.gob.pe/handle/20.500.12959/2662>
- INSN - San Borja. (2023). GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE/BECKER.
<https://www.insnsb.gob.pe/docs-trans/resoluciones/archivopdf.php?pdf=2023/GPC%20PARA%20Dx%20Y%20Tx%20DE%20LA%20DISTROFIA%20MUSCULAR%20DE%20DUCHENNE-BECKER-NEUROLOG%20C3%208DA%20PED.%20revi%202002%20julio.pdf>
- Kole, R., & Krieg, A. M. (2015). Exon skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 87, 104-107.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.008>
- Landfeldt, E., Lindberg, C., & Sejersen, T. (2020). Improvements in health status and utility associated with ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 61(3), 363-368. <https://doi.org/10.1002/mus.26787>
- Mah, J. K. (2016). Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 1795-1807.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S93873>
- Mah, J. K., Korngut, L., Dykeman, J., Day, L., Pringsheim, T., & Jette, N. (2014). A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders: NMD*, 24(6), 482-491.
<https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.03.008>
- Martínez-Esteban, P. C., Guillén-Pinto, D., Duran Padrós, A. A., Koc-Gonzales, D., Flores-Bravo, J., Méndez-Dávalos, C., Suyo-Suyo-Suyo, C., Espíritu-Rojas, E. R., Caballero-Bedón, N., Celis-García, L. E., Chávez-Pasco, V. G., Granados-Guibovich, K., Graña-Espinoza, J. M., Alva-Díaz, C., Martínez-Esteban, P. C., Guillén-Pinto, D., Duran Padrós, A. A., Koc-Gonzales, D., Flores-Bravo, J., ... Alva-Díaz, C. (2022). Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sociedad Peruana de Neurología. Versión Corta. *Acta Médica Peruana*, 39(2), 205-215. <https://doi.org/10.35663/amp.2022.392.2376>
- McDonald, C. M., Campbell, C., Torricelli, R. E., Finkel, R. S., Flanigan, K. M., Goemans, N., Heydemann, P., Kaminska, A., Kirschner, J., Muntoni, F., Osorio, A. N., Schara, U., Sejersen, T., Shieh, P. B., Sweeney, H. L., Topaloglu, H., Tulinius, M., Vilchez, J. J., Voit, T., ... ACT DMD Study Group. (2017). Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 390(10101), 1489-1498. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31611-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31611-2)
- McDonald, C. M., Wu, S., Gulati, S., Komaki, H., Escobar, R. E., Kostera-Pruszczyk, A., Vlodavets, D., Chae, J.-H., Jong, Y.-J., Karachunski, P., Statland, J., Lorentzos, M., Penematsa, V., Chou, C., Lin, M., Werner, C., Trifillis, P., Gordon, G., Koladicz, K.,

- ... Klein, M. (2023). Safety and Efficacy of Ataluren in nmDMD Patients from Study 041, a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PL5.001). *Neurology*, 100(17_supplement_2), 2374. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000202505>
- Mercuri, E., Muntoni, F., Osorio, A. N., Tulinius, M., Buccella, F., Morgenroth, L. P., Gordish-Dressman, H., Jiang, J., Trifillis, P., Zhu, J., Kristensen, A., Santos, C. L., Henricson, E. K., McDonald, C. M., Desguerre, I., STRIDE, & CINRG Duchenne Natural History Investigators. (2020). Safety and effectiveness of ataluren: Comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 9(5), 341-360. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0171>
- Mercuri, E., Osorio, A. N., Muntoni, F., Buccella, F., Desguerre, I., Kirschner, J., Tulinius, M., de Resende, M. B. D., Morgenroth, L. P., Gordish-Dressman, H., Johnson, S., Kristensen, A., Werner, C., Trifillis, P., Henricson, E. K., McDonald, C. M., & STRIDE and CINRG DNHS investigators. (2023). Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015-2022): 2022 interim analysis. *Journal of Neurology*, 270(8), 3896-3913. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>
- Muntoni, F., Desguerre, I., Guglieri, M., Osorio, A. N., Kirschner, J., Tulinius, M., Buccella, F., Eifring, G., Werner, C., Schilling, T., Trifillis, P., Zhang, O., Delage, A., Santos, C. L., & Mercuri, E. (2019). Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: Patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 8(14), 1187-1200. <https://doi.org/10.2217/ce-2019-0086>
- Narayan, S., Pietrusz, A., Allen, J., DiMarco, M., Docherty, K., Emery, N., Ennis, M., Flesher, R., Foo, W., Freebody, J., Gallagher, E., Grose, N., Harris, D., Hewamadduma, C., Holmes, S., James, M. K., Maidment, L., Mayhew, A., Moat, D., ... ANSN. (2022). Adult North Star Network (ANSN): Consensus Document for Therapists Working with Adults with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) - Therapy Guidelines. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 9(3), 365-381. <https://doi.org/10.3233/JND-210707>
- Nascimento Osorio, A., Medina Cantillo, J., Camacho Salas, A., Madruga Garrido, M., & Vilchez Padilla, J. J. (2019). Consenso para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente con distrofia muscular de Duchenne. *Neurología*, 34(7), 469-481. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.01.001>
- NICE. (2023). Overview | Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene | Guidance | NICE. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst22>
- NICE. (2016, julio 20). Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene | Guidance | NICE. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3>
- PTC Therapeutics. (2023). A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy and Open-Label Extension (Clinical trial registration NCT03179631). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03179631](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03179631)

- Rivas, M. M., Leones, S. M. C., Ospina, E. R., Ruiz, D. M. C., Echeverri, R. C., Arango, M. E. M., Rodríguez, B. D., Saldaña, L. M. T., Guerrero, P., Piñeros, M., Hemer, D. C., Prieto, J. C., Rodríguez, A., Gómez, M., Rivera, C., Galvez, M., García, G. C., Ospina, S., Mora, L., ... García, M. (2019). Consenso colombiano para el seguimiento de pacientes con Distrofia muscular de Duchenne. *Pediatría*, 52(3), Article 3. <https://doi.org/10.14295/p.v52i3.153>
- Schrover, R., Evans, K., Giugliani, R., Noble, I., & Bhattacharya, K. (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(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0633-1>
- Shimizu-Motohashi, Y., Miyatake, S., Komaki, H., Takeda, S., & Aoki, Y. (2016). Recent advances in innovative therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy: From discovery to clinical trials. *American Journal of Translational Research*, 8(6), 2471-2489.
- Yiu, E. M., & Komberg, A. J. (2015). Duchenne muscular dystrophy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 51(8), 759-764. <https://doi.org/10.1111/jpc.12868>



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023	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 2022/2/21 - 3000/12/12	2



Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Muscular Dystrophy, Duchenne] explode all trees	31
	#2 (Muscular NEAR/3 Dystroph*):ti,ab,kw	1203
	#3 Duchenne ti,ab,kw	919
	#4 Becker:ti,ab,kw	265
	#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	1407
	#11 Ataluren:ti,ab,kw	120
	#12 Translarna:ti,ab,kw	2
	#13 #11 OR #12	120
	#14 #10 AND #13 with Publication Year from 2022 to 2023, with Cochrane Library publication date Between Jan 2022 and Dec 2023, in Trials	4



Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2023		Resultado
Estrategia	#1	(Ataluren OR Translarna) AND (da:(2022 OR 2023))	0

