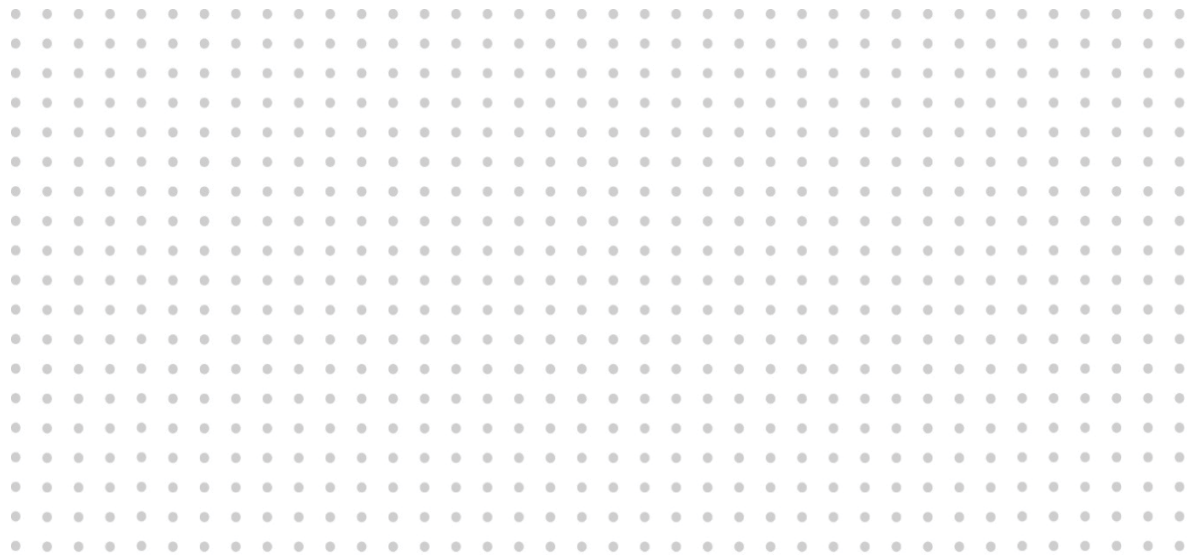


## **INFORME DE INTERVENCIONES NO FAVORABLES 2018**

Condición de Salud: Distrofia Muscular de Duchenne

Tecnología Sanitaria Evaluada: Ataluren

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley N° 20.850.  
“Ley Ricarte Soto”.



Subsecretaría de Salud Pública  
División de Planificación Sanitaria  
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia y Salud Basada en Evidencia

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Distrofia Muscular Duchenne. Santiago, MINSAL 2018.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: Agosto 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN .....	4
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	4
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	4
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
Eficacia de los tratamientos .....	5
Análisis Económico.....	5
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	6
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	6
Diagnóstico e identificación de subgrupos .....	7
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	7
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS .....	8
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	10
10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS .....	11
10.a. Efectividad de los tratamientos .....	11
10.b. Seguridad de los tratamientos .....	15
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	16
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	16
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	16
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	16
15. CONCLUSIÓN .....	16
16. REFERENCIAS .....	17
17. AGRADECIMIENTOS.....	18

## DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

### **1. INTRODUCCIÓN**

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6° del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

### **2. SOLICITUDES EN EVALUACIÓN**

Ataluren.

### **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Distrofia muscular de Duchenne.

### **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Ataluren para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne con mutación sin sentido.

## **5. RESUMEN EJECUTIVO**

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), es un trastorno genético ligado al cromosoma X, que constituye la distrofia muscular más frecuente en la infancia, afectando uno de cada 3.500 a 6.000 hombres recién nacidos (1).

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen DMD que codifica la distrofina, una proteína que protege la integridad de los miocitos, y que al perderse conlleva a la disrupción de la membrana y fibras musculares.

La primera manifestación clínica puede ser un retraso en el desarrollo psicomotor, en la adquisición de la marcha independiente. La pérdida de la marcha independiente ocurre entre los 7-12 años. Con la pérdida de la deambulación aparecen escoliosis, atrofia por desuso, complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales, digestivas, osteoporosis y fracturas patológicas. En las etapas avanzadas aparece insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía, las cuales se presentan en gran parte de los adultos con esta condición, y son una de las principales causas de muerte en las personas con DMD (3). Sin intervención, la edad de muerte es alrededor de los 19 años por insuficiencia respiratoria (75%) o cardíaca (25%) (4).

Actualmente no existe cura para esta enfermedad, y el tratamiento se limita a dispositivos de asistencia y al uso de corticoides.

### **Eficacia de los tratamientos**

#### Ataluren

En cuanto al test de caminata de 6 minutos, ataluren logra una reducción cuyo significado clínico es irrelevante. Por lo tanto, ya que no presenta efecto clínico relevante y, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850, no se continúa con la evaluación en las otras etapas para ataluren.

### **Análisis Económico**

Ataluren no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850, ya que no presenta efecto clínico relevante en comparación a la alternativa de tratamiento.

### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Ataluren no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850, ya que no presenta efecto clínico relevante en comparación a la alternativa de tratamiento.

### Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	Favorable/ No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Duchenne	Ataluren	No	Eficacia	No presenta efecto clínico relevante

## 6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD), es un trastorno genético ligado al cromosoma X, que constituye la distrofia muscular más frecuente en la infancia, afectando uno de cada 3.500 a 6.000 hombres recién nacidos (1). Según datos de Orphanet, año 2018, la prevalencia general de la DMD corresponde a 4,78 casos por cada 100.000 habitantes y de 15,1 casos por cada 100.000 nacidos vivos totales (2).

La enfermedad es causada por mutaciones en el gen DMD que codifica la distrofina, una proteína que protege la integridad de los miocitos, y que al perderse conlleva a la disrupción de la membrana y fibras musculares. En los hombres que padecen esta enfermedad, clínicamente se traduce en debilidad muscular, alteraciones de la marcha, retraso en el desarrollo psicomotor, hipertrofia de los gastrocnemios y niveles elevados de creatina quinasa (un marcador de daño muscular) (3).

Se presenta durante la infancia y corresponde a la enfermedad neuromuscular más frecuente durante esta etapa. La primera manifestación clínica puede ser un retraso en el desarrollo psicomotor, en la adquisición de la marcha independiente; posteriormente aparece dificultad para correr, subir escalas y saltar debido a la gran debilidad muscular proximal. Algunos pacientes pueden también presentar trastornos del habla y deterioro cognitivo. La pérdida de la marcha independiente ocurre entre los 7-12 años. Con la pérdida de la deambulación aparecen escoliosis, atrofia por desuso, complicaciones respiratorias, cardíacas, nutricionales, digestivas, osteoporosis y fracturas patológicas. En las etapas avanzadas aparece insuficiencia respiratoria y cardiomiopatía, las cuales se presentan en gran parte de los adultos con esta condición, y son una de las principales causas de muerte en las personas con DMD (3). Las mujeres portadoras son mayormente asintomáticas, aunque un porcentaje podría presentar debilidad muscular leve a

moderada y mayor riesgo de miocardiopatía (3). Sin intervención, la edad de muerte es alrededor de los 19 años por insuficiencia respiratoria (75%) o cardíaca (25%) (4).

Actualmente no existe cura para esta enfermedad, y el tratamiento se limita a dispositivos de asistencia y al uso de corticoides.

### **Diagnóstico e identificación de subgrupos**

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, el historial familiar y los resultados de laboratorio (nivel de creatina-quinasa sérica 100-200 veces más elevado de lo normal). Para confirmar el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, se realiza un estudio genético molecular, disponible en Chile.

El subgrupo para el cual está indicado Ataluren corresponde a aquellos pacientes con la mutación sin sentido en el gen de la distrofina. Esta mutación se identifica a través de un segundo examen genético, el cual actualmente no está disponible en Chile.

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### **Fisioterapia**

La fisioterapia como tratamiento en los trastornos neuromusculares ayuda a mantener y aumentar, hasta donde sea posible, el nivel de función y movilidad actual del niño. Sus propósitos principales son: proporcionar una valoración física, minimizar el desarrollo de contracturas, mantener la fuerza muscular y prolongar la movilidad y funcionalidad.

### **Terapia Ocupacional**

Este tipo de terapia ayuda a desarrollar destrezas para mejorar la habilidad para bañarse, vestirse, cocinar, comer, jugar, trabajar, etc. Los objetivos específicos son: educación principalmente del paciente y familia; ayudar al niño con los problemas tempranos a nivel motor y favorecer las actividades de la extremidad superior relacionadas con el juego, autocuidado y colegio; facilitar las ayudas técnicas necesarias para mantener máxima independencia; valorar las modificaciones arquitectónicas necesarias para ayudar a su movilidad; mantener el rango de movimiento y uso de las extremidades superiores con los dispositivos ortopédicos necesarios; colaborar con el equipo interdisciplinarios en lo referente a miembros inferiores y atención respiratoria.

### Listado de las Ayudas Técnicas

- Coche neurológico.
- Silla de ruedas eléctrica.
- Sitting, bipedestador.
- Dispositivo de tos asistida.
- Grúa de traslado.
- Ventilador mecánico de traslado (Trilogy).
- Ventilador mecánico no invasivo BIPAP.

### 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Una mutación sin sentido en el ADN tiene como resultado un codón de parada prematuro en un ARNm. Este codón de parada prematuro en el ARNm provoca la enfermedad al finalizar la traducción antes de que se genere una proteína funcional. Ataluren facilita la lectura ribosómica del ARNm que contiene un codón de parada prematuro de ese tipo, lo que tiene como resultado la producción de una proteína funcional (5).

#### Ataluren

##### Registro e Indicación

Ataluren cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

##### Presentaciones

**Tabla 1. Presentaciones y registro en ISP de ataluren**

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23876/18	Translarna Granulado para Suspensión Oral 1.000 mg, en sobre (Ataluren)	2018-06-20	Laboratorios Pint-Pharma Chile S.p.A
F-23874/18	Translarna Granulado para Suspensión Oral 125 mg , en sobre (Ataluren)	2018-06-20	Laboratorios Pint-Pharma Chile S.p.A
F-23875/18	Translarna Granulado para Suspensión Oral 250 mg, en sobres (Ataluren)	2018-06-20	Laboratorios Pint-Pharma Chile S.p.A.



**Laboratorio**

Translarna de PINT-PHARMA CHILE S.p.A.

**Posología**

Administrar por vía oral 3 veces al día. La primera toma se debe administrar por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche. Los intervalos posológicos recomendados son de 6 horas entre la toma de la mañana y la del mediodía, de 6 horas entre la del mediodía y la de la noche, y de 12 horas entre la de la noche y la primera toma del día siguiente.

La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal a mediodía y 20 mg/kg de peso corporal por la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal). La Tabla 2 ofrece información sobre la o las dosis del sobre que se deben emplear para preparar la posología recomendada según el intervalo de peso corporal.

**Tabla 2. Dosis según peso corporal**

Intervalo de peso (kg)		Número de sobres								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		Sobres de 125mg	Sobres de 250mg	Sobres de 1.000mg	Sobres de 125mg	Sobres de 250mg	Sobres de 1.000mg	Sobres de 125mg	Sobres de 250mg	Sobres de 1.000mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo nº 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Éstos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N° 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6° de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N° 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N° 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.a. Efectividad de los tratamientos

En esta etapa se evaluó la eficacia de ataluren para personas con la enfermedad de Duchenne con mutación sin sentido, con uso de corticoides previos.

#### Ataluren

*Población:* para personas con la enfermedad de Duchenne con mutación sin sentido, con uso de corticoides previos.

*Intervención:* Ataluren

*Comparación:* Placebo

*Desenlaces (outcomes):* Funcionalidad medida por test marcha en 6 minutos, calidad de vida, función cardíaca y función pulmonar.

#### Resultados de la búsqueda de evidencia

Se identificó sólo una revisión sistemática, la cual incluye dos ensayos comparando la intervención contra placebo (6,7).

No se identificaron otros ensayos mediante la búsqueda adicional, pero se pesquisó otra publicación de uno de los ensayos (8), la cual no había sido incluida en las revisiones sistemáticas por haberse publicado con posterioridad a la fecha de búsqueda de estas últimas.

**Tabla 3. Características de la evidencia seleccionada**

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificó sólo 1 revisión sistemática (3) que incluyó 2 ensayos aleatorizados evaluando ataluren, ambos pertinentes a la pregunta de interés: los ensayos PTC124-GD-007-DMD (6) y ACT DMD (7,8). Para mayores detalles consultar la matriz de evidencia<sup>1</sup>.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p><b>Criterios de inclusión PTC124-GD-007-DMD (6)</b> Hombres mayores de 5 años de edad; con una mutación sin sentido en el gen de la distrofina; con inicio de los síntomas antes de los 9 años de edad, creatina quinasa elevada y dificultad para caminar, pero capaces</p>

<sup>1</sup> Ataluren para distrofia muscular de Duchenne <http://www.epistemonikos.org/matrixes/5b55eab07aac84468318904>

	<p>de caminar 75 metros o más sin asistencia en el test de marcha de 6 minutos.</p> <p>El uso de corticoides en etapa estable se permitía, pero no constituía un criterio de inclusión ni exclusión.</p> <p><b>Criterios de inclusión ACT DMD (8)</b></p> <p>Hombres de 7 a 16 años de edad; con una mutación sin sentido en el gen de la distrofina; con inicio de los síntomas antes de los 6 años de edad, creatina quinasa elevada, y dificultad para caminar, capaces de caminar 150 metros o más sin asistencia en el test de marcha de 6 minutos, pero 80% o menos de lo predicho por edad y altura; uso de corticoides por al menos 6 meses previo al reclutamiento, sin cambios en el esquema durante los 3 últimos meses.</p> <p><b>Características basales PTC124-GD-007-DMD (6)</b></p> <p>Mediana de edad 8 años (edad al diagnóstico no fue reportada); mediana de altura 125 cm y de peso 30 kilos; el tipo de codón de terminación fue UGA en 47%, UAG en 28% y UAA en 25%; uso previo de corticoides 71% (sin diferencia relevante entre el grupo intervención y control; no se reporta qué porcentaje de los pacientes se mantuvo con corticoides durante el periodo de tratamiento, pero probablemente es el mismo); basal promedio en test de caminata de 6 minutos 358 metros; fenotipo no reportado.</p> <p><b>Características basales ACT DMD (8)</b></p> <p>Mediana de edad 9 años (edad al diagnóstico 4 años); mediana de altura 125 cm y de peso 28 kilos; el tipo de codón de terminación no fue reportado; uso previo de corticoides 100% (criterio de inclusión), siendo deflazacort en 44%, prednisona en 32% y prednisolona en 24%; basal promedio en test de caminata de 6 minutos 374 metros; fenotipo marcha claudicante en 69%, maniobra de Gowers en 75% e hipertrofia de gastrocnemios en 80%.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>El ensayo PTC124-GD-007-DMD (6) comprendió dos ramas de intervención. Ambas recibieron ataluren por vía oral 3 veces al día, durante 48 semanas, pero en una en dosis de 40 mg/kg/día (10, 10, 20 mg/kg) y en la otra en dosis de 80 mg/kg/día (20, 20, 40 mg/kg). Solo la información del grupo que recibió 40 mg fue utilizada en este informe, ya que corresponde a la dosis clínicamente adecuada.</p> <p>El ensayo ACT DMD (8) utilizó ataluren por vía oral 3 veces al día, durante 48 semanas, en dosis de 40 mg/kg/día (10, 10, 20 mg/kg).</p> <p>Ambos ensayos compararon contra placebo.</p>

Qué tipo de desenlaces se midieron	<p><b>Desenlace primario</b></p> <p>Test de caminata de 6 minutos (6,8).</p> <p><b>Otros desenlaces</b></p> <p>Pruebas de función cronometrada, actividad en el domicilio, miometría, caídas accidentales, dominios físicos y psicosociales de la escala <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> (PedsQL), <i>Pediatric Outcomes Data Collection Instrument</i> (PODCI), <i>Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication</i> (TSQM), <i>activities of daily living (ADL) and disease status survey</i>, atención y memoria verbal, frecuencia cardíaca, creatina quinasa sérica, efectos adversos, adherencia, biopsia de músculos (incluyendo medición de expresión de distrofina).</p>
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	Ambos estudio fueron financiados por PTC Therapeutics (6,8).

Resumen de resultados

**Tabla 4. Resumen de evidencia para Ataluren**

Ataluren comparado con placebo en enfermedad de Duchenne con mutación sin sentido, con uso de corticoides previos						
Pacientes	Enfermedad de Duchenne con mutación sin sentido, con uso de corticoides previos					
Intervención	Ataluren					
Comparación	Placebo					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN ataluren	CON ataluren	Diferencia (IC 95%)		
<b>Test de caminata en 6 minutos</b> A las 48 semanas	-- (2 ensayos/ 346 pacientes) (6,8)	En promedio, lograron un resultado 55 metros peor que su basal	En promedio, lograron un resultado 40,44 metros peor que su basal	DM. 14,56 (5,03 a 24,09)	⊕⊕⊕⊕ <sup>1</sup> Alta	Ataluren logra una reducción cuyo significado clínico es irrelevante.
<b>Calidad de vida</b> A las 48 semanas	-- (2 ensayos/ 346 pacientes) (6,8)	Los ensayos midieron, pero no reportaron este desenlace, aunque mencionan que no hubo diferencias significativas.			--	--
<b>Función cardíaca o pulmonar</b>	-- (2 ensayos/ 346 pacientes) (6,8)	Los ensayos no reportaron este desenlace.			--	--

<b>Efectos adversos severos**</b> A las 48 semanas	RR 0,94 (0,45 a 1,97) (2 ensayos/ 346 pacientes) (6,8)	75 por 1000	70 por 1000	5 menos (ME: 41 menos a 72 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1,2</sup> Moderada	Probablemente ataluren no se asocia a efectos adversos severos.
<p>ME: Margen de error (Intervalo de confianza del 95%).  RR: Riesgo relativo.  DM: Diferencia de medias.  GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Para los desenlaces dicotómicos, los riesgos <b>SIN ataluren</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON ataluren</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). Para los desenlaces continuos, los riesgos <b>SIN ataluren</b> están basados en la mediana aproximada del promedio en los grupos control de los ensayos. El riesgo <b>CON ataluren</b> está calculado a partir del efecto absoluto.</p> <p>** Ningún efecto adverso fue particularmente frecuente. En general, los autores los consideran no relacionados con la terapia.</p> <p><sup>1</sup> Si bien algunos pacientes del ensayo PTC124-GD-007-DMD no habían recibido corticoides previamente, su número es bajo, y no incide mayormente en el resultado, por lo que no se disminuyó la certeza de la evidencia por ser indirecta.</p> <p><sup>2</sup> Se disminuyó la certeza por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la posibilidad de que el tratamiento se asocie a efectos adversos severos.</p>						

Otras consideraciones para la toma de decisión

▪ **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Esta evidencia se aplica a pacientes con distrofia muscular de Duchenne, con demostración de cualquier mutación sin sentido. En general, se aplica a pacientes que han recibido corticoides por un periodo y esquema adecuado.

Esta evidencia se debe extrapolar con cautela a pacientes que no hubiesen recibido corticoides, ya que se encuentran poco representados en los ensayos (sólo un porcentaje bajo en el ensayo PTC124-GD-007-DMD).

Esta evidencia no se aplica a otras distrofinopatías (por ejemplo, distrofia muscular de Becker), aunque en ausencia de evidencia directa, podría tratarse de una indicación razonable de lo que ocurrirá en estos pacientes.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Si bien desde el punto de vista clínico, los desenlaces más importantes en esta condición podrían ser la supervivencia, funcionalidad y calidad de vida, los tratamientos existentes son tan escasos y de eficacia limitada, que existe consenso en que una mejora en los test funcionales es adecuada para la toma de decisión, siendo el test de caminata en 6 minutos el más utilizado en la literatura. En vista a interpretar este desenlace, es importante considerar que existe evidencia proveniente de esta condición y otras similares, en las que se ha establecido que la diferencia mínimamente importante (*minimally important*

*difference - MID*) es una mejora de aproximadamente 8%, lo que corresponde a cerca de 30 metros en los ensayos evaluados (9).

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Las conclusiones de este informe coinciden con las de la revisión sistemática identificada (3) en cuanto al efecto de ataluren sobre la marcha y la funcionalidad es limitado.

**10.b. Seguridad de los tratamientos**

**Tabla 5. Efectos adversos de Ataluren<sup>2</sup>**

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito, hipertrigliceridemia.	Cambio en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol).
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea.	
Trastornos vasculares		Hipertensión.	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, epistaxis.	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos.	Náuseas, dolor abdominal alto, flatulencia, molestias abdominales, dolor abdominal, estreñimiento.	
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo		Exantema eritematoso.	
Trastornos renales y urinarios		Dolor en las extremidades, dolor torácico osteomuscular.	Cambio en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina, nitrógeno ureico en sangre, cristatina C).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Hematuria, enuresis Pirexia, pérdida de peso.	

<sup>2</sup> Tabla de reacciones adversas extraída de Anexo I Ficha Técnica de las Características del Producto Ataluren, Agencia de Medicamentos Europea EMA

## **11. ANÁLISIS ECONÓMICO**

Ataluren no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850, ya que no presenta efecto clínico relevante en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES**

Ataluren no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850, ya que no presenta efecto clínico relevante en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES**

Ataluren no fue evaluado en esta dimensión, en conformidad con el Título III De las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la evidencia establecido en el artículo 7° de la Ley N°20.850, ya que no presenta efecto clínico relevante en comparación a la alternativa de tratamiento.

## **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## **15. CONCLUSIÓN**

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera como no favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo Ministerio.



## 16. REFERENCIAS

1. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2014 Jun;24(6):482–91.
2. Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos. *Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras*. 2018.
3. Shawi F, Perras C SM. CADTH Issues in Emerging Health Technologies. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*. 2016.
4. Valdebenito R, Ruiz D. Aspectos relevantes en la rehabilitación de los niños con Enfermedades Neuromusculares. *Clin las condes* [Internet]. 2014;25(2):295–305. Available from: [https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imágenes/PDF\\_revista\\_médica/2014/6\\_Nov/pdf-medica-noviembre.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imágenes/PDF_revista_médica/2014/6_Nov/pdf-medica-noviembre.pdf)
5. EMA. Ficha Técnica - Translarma (ataluren). 2014.
6. Bushby K, Finkel R, Wong B, Barohn R, Campbell C, Comi GP, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014 Oct;50(4):477–87.
7. Goemans N, Campbell C, McDonald C, Voit T, Luo X, Elfring G, et al. D.08 ACT DMD (Ataluren Confirmatory Trial in Duchenne Muscular Dystrophy): effect of Ataluren on timed function tests (TFT) in nonsense mutation (nm) DMD. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 2016 Jun;43(S2):S15.
8. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS, Flanigan KM, Goemans N, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Sep;390(10101):1489–98.
9. Schrover R, Evans K, Giugliani R, Noble I, Bhattacharya K. Minimal clinically important difference for the 6-min walk test: literature review and application to Morquio A syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):78.

## **17. AGRADECIMIENTOS**

Se agradece a la Dra. Rocío Cortés y a su equipo del Hospital de niños Roberto del Río, por su apoyo a la definición de las preguntas de investigación para evaluar la eficacia, así como también a la entrega de estimaciones de población elegible.