



APRIMORAMENTO
DA GESTÃO DE
TECNOLOGIAS NO SUS

PLATAFORMA DE
TRADUÇÃO,
INTERCÂMBIO E
APROPRIAÇÃO SOCIAL
DO CONHECIMENTO

REVISÃO RÁPIDA



**Atalureno para distrofia
muscular de Duchenne**

Sumário

Resumo Executivo -----	3
Contexto -----	3
Registro da tecnologia na Anvisa -----	3
Estágio de incorporação ao SUS -----	4
Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais --	4
Pergunta -----	4
Métodos -----	4
Critérios de inclusão e de seleção -----	4
Definição das estratégias e realização das buscas -----	4
Seleção das evidências -----	5
Avaliação da qualidade das evidências -----	5
Evidências -----	6
Síntese dos resultados -----	8
Conclusão -----	9
Referências -----	9
Identificação dos responsáveis pela elaboração -----	10
Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração -----	10
Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado -----	10

Resumo Executivo

Tecnologia

Atalureno é o princípio ativo do medicamento comercializado como Translarna®, que atua na transcrição da proteína distrofina, essencial para integridade muscular, e assim busca reverter a mutação *nonsense* do DNA que resulta num códon de terminação prematuro no interior de um RNA mensageiro.

Indicação

É indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne.

Pergunta

O atalureno é eficaz e seguro para estabilizar ou retardar a progressão da distrofia muscular de Duchenne?

Métodos

Foram realizadas buscas no *Pubmed* e *NICE Evidence Search*, em 20 de outubro de 2017. A pesquisa recuperou 13 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela análise de título e resumo, restaram três publicações. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, dois ensaios clínicos foram selecionados para compor a revisão rápida. A qualidade metodológica foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane.

Resultados

Coletivamente, os resultados desta revisão rápida não indicam que atalureno tem eficácia clínica e perfil de segurança favorável quando comparado a placebo, pois a diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos entre o atalureno e o placebo, desfecho primário avaliado, não foi estatisticamente significativa, ainda que apresente benefícios clínicos em termos de preservação muscular, estabilizando ou retardando a progressão da doença em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

Conclusão

É fato que a distrofia muscular de Duchenne se trata de uma doença rara e inexistem outros medicamentos para o tratamento da desordem. Mas as evidências do benefício são discretas, gerando incerteza dos benefícios relevantes na prática clínica. Assim, há necessidade de novos estudos para comprovação da sua segurança e eficácia, e a identificação de uma relação custo/benefício favorável para o seu financiamento no sistema de saúde brasileiro.

Contexto

Registro da tecnologia na Anvisa

Atalureno é o princípio ativo do medicamento comercializado como Translarna®, indicado para o tratamento da distrofia muscular de Duchenne (DMD), uma doença genética neuromuscular resultante de uma mutação *nonsense* no gene distrofina¹. Os indivíduos acometidos por essa condição apresentam fraqueza e perda progressiva da função muscular progressiva, por não produzirem a proteína distrofina, o que gera degeneração dos músculos esquelético, liso e cardíaco².

O principal efeito do atalureno é atuar na transcrição da proteína distrofina, essencial para integridade muscular, e assim buscar reverter a mutação *nonsense* do DNA que resulta num códon de terminação

prematureo no interior de um RNA mensageiro. Esse códon causa a doença ao terminar a tradução antes de ser gerada uma proteína de comprimento completo. O atalureno permite o *readthrough* ribossômico do ARNm que contém esse códon de terminação prematuro, o que resulta na produção de uma proteína de comprimento completo³.

Atualmente, o atalureno não tem registro de comercialização na Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁴.

Estágio de incorporação ao SUS

Este medicamento não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec)⁵. A referida tecnologia não está disponível no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Inserção da tecnologia em protocolos clínicos nacionais

Não disponível.

Pergunta

O atalureno é eficaz e seguro para estabilizar ou retardar a progressão da distrofia muscular de Duchenne?

P: Indivíduos com distrofia muscular de Duchenne

I: Atalureno

C: Nenhum tratamento

O: Sobrevida, qualidade de vida, função motora, escoliose, função pulmonar, função cardíaca, reações adversas

S: Revisões sistemáticas ou ensaios clínicos randomizados

Métodos

Critérios de inclusão e de seleção

Foram elegíveis para inclusão, revisões sistemáticas com ou sem metanálises ou, na falta delas, ensaios clínicos randomizados quando avaliaram a utilização do atalureno no tratamento farmacológico da distrofia muscular de Duchenne, visando melhorar sobrevida, qualidade de vida, função motora, escoliose, função pulmonar, função cardíaca e reações adversas.

Definição da estratégia e realização das buscas

Foram realizadas buscas nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e NICE Evidence, em 20 de outubro de 2017. As estratégias de busca utilizadas foram desenvolvidas com base na combinação de palavras-chave estruturada a partir do PICOS usando os termos Mesh no Pubmed e adaptando-os ao NICE (Tabela 1).

Tabela 1. Estratégias de busca para cada base de dados

Base de dados	Estratégias de busca	Identificados
<i>PubMed</i>	(ataluren OR (PTC 124) OR PTC124 OR PTC-124) AND ((meta analysis[ptyp] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[mh] OR (systematic[tiab] AND review[tiab]) NOT ((case[ti] AND report[ti])OR editorial[ptyp]OR comment[ptyp]OR letter[ptyp] OR newspaper article [ptyp])) OR (randomized[tiab] or randomised[tiab]))	7
<i>NICE Evidence Search (filtro guidance e secondary evidence)</i>	(duchenne and ataluren)	6

^a Filtro para últimos 10 anos

^b Filtro para *Systematic Reviews e Health Technology Assessments*

Seleção das evidências

Foram identificados 13 registros. Após a remoção de duplicatas e exclusão dos não elegíveis, pela leitura de título e resumo, restaram três publicações⁶⁻⁸. Essas foram inteiramente lidas e, ao final, dois ensaios clínicos randomizados^{6,8} foram selecionados para compor esta revisão rápida.

Avaliação da qualidade das evidências

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada segundo a ferramenta de risco de viés da colaboração Cochrane⁹.

Evidências

As características e o sumário das evidências selecionadas estão apresentados na Tabela 2, e a respectiva avaliação da qualidade na Figura 1.

Tabela 2. Características e sumário das evidências selecionadas

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
McDonald et al, 2017⁶	Avaliar a eficácia e segurança de atalureno em meninos com distrofia muscular de Duchenne, mutação nonsense.	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, realizado em 54 locais de 18 países localizados na América do Norte, Europa, Ásia e América Latina, compreendeu um período de triagem de 2 semanas, seguido de 48 semanas de tratamento. Entre 26 de março de 2013 e 26 de agosto de 2014, foram distribuídos aleatoriamente 230 meninos de 7 a 16 anos para receber atalureno (n = 115) ou placebo (n = 115). O objetivo primário da eficácia foi avaliar a capacidade do atalureno para estabilizar ou retardar a progressão da doença, avaliado pela alteração no teste de caminhada desde a linha de base até a semana 48 e, secundariamente, avaliar o efeito na função dos músculos proximais, mensurado por testes de função muscular cronometrados.	<p>Eficácia: A mudança média no teste de caminhada de 6 minutos não diferiu significativamente entre os pacientes do grupo tratado com atalureno quando comparados com o grupo tratado com placebo. No entanto, os autores registraram um efeito significativo de atalureno no subgrupo pré-especificado de pacientes com teste de caminhada de ≥ 300 a < 400 metros. Além disso, os pacientes do grupo atalureno tiveram menos declínio na função física do que aqueles no grupo placebo.</p> <p>Segurança: Atalureno foi bem tolerado e a maioria dos eventos adversos devido ao tratamento apresentou severidade leve a moderada. Apenas 8 (3%) pacientes relataram eventos adversos graves.</p>	<p>(1) O financiador do estudo participou da elaboração e execução do projeto.</p> <p>(2) Os indivíduos que não estavam em fase de declínio ambulatorial representaram 37% dos pacientes neste estudo. Esses pacientes tendem a permanecer estáveis em estudos de história natural e placebo durante um período de 48 semanas, e a inclusão deles na população de intenção de tratar pode ter atenuado o efeito do tratamento de atalureno.</p> <p>(3) Devido à natureza progressiva da doença seria ideal uma duração mais longa do tratamento.</p>

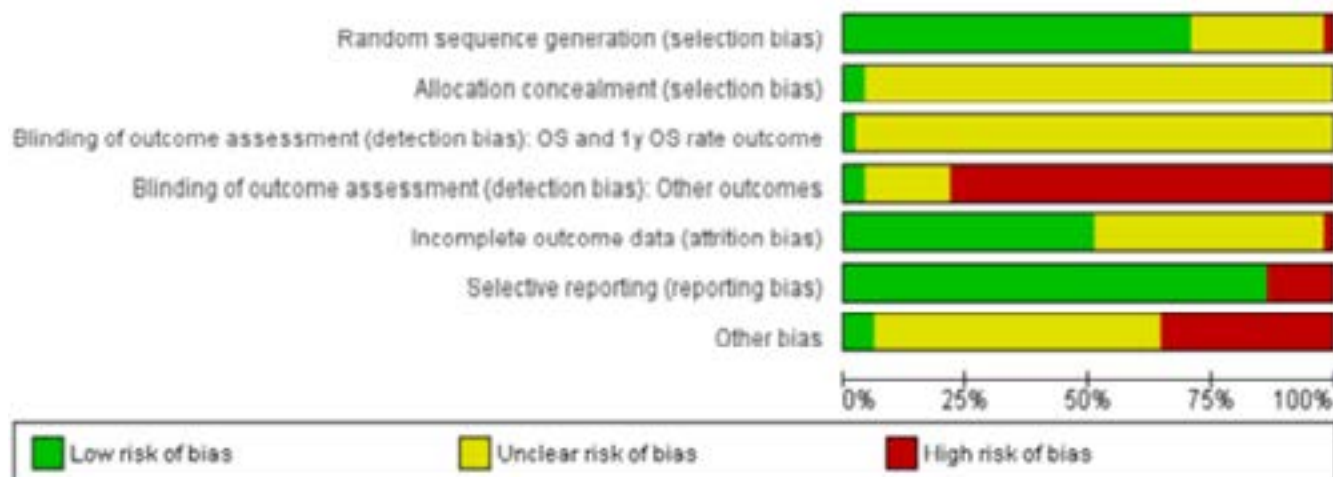
Continua

Continuação

Estudo	Objetivo	Métodos	Conclusões	Limitações
Bushby et al, 2014⁸	Avaliar a eficácia e segurança de atalureno em meninos com distrofia muscular de Duchenne, mutação nonsense.	Estudo aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo, selecionou 174 meninos de 5 anos com distrofia muscular de Duchenne em 37 locais de 11 países, dos quais 57 foram atribuídos ao placebo, 57 para atalureno com 40 mg/kg/ dia e 60 para atalureno com 80 mg/kg/dia. Os pacientes receberam atalureno por via oral 3 vezes ao dia ou placebo por 48 semanas. O desfecho primário foi a alteração na distância de caminhada de 6 minutos na semana 48. Secundariamente, testes de função muscular cronometrados.	<p>Eficácia:</p> <p>Observaram-se declínios significativos no teste de caminhada de 6 minutos na semana 48 de 42,6 e 12,9 metros para placebo e atalureno 40 mg/kg/dia, respectivamente. Na população de intenção por tratar corrigida, observaram-se declínios significativos no teste de caminhada na semana 48 de -44,1 e -12,8 metros para placebo e atalureno 40 mg/kg/dia, respectivamente. A diferença na variação média no teste de caminhada desde a linha de base até a semana 48 entre placebo e atalureno 80 mg/kg/dia foi insignificante.</p> <p>No teste de função muscular, os pacientes tratados com atalureno (40 ou 80 mg/kg/dia) demonstraram aumentos menores no tempo necessário para subir e descer 4 degraus de escada e correr/andar 10 metros quando comparados com os pacientes tratados com placebo:</p> <p>Subir 4 degraus (2,4 ou 3,5 <i>versus</i> 4,8 segundos) Descer 4 degraus (2,4 ou 3,0 <i>versus</i> 4,0 segundos) Correr/andar 10 metros (9,1 ou 10,2 <i>versus</i> 3,0 segundos)</p> <p>Segurança:</p> <p>Observou-se uma pequena tendência positiva quanto ao atalureno em comparação com o placebo. Atalureno foi geralmente bem tolerado em ambos os níveis de dose ao longo de 48 semanas. Os resultados de eventos adversos foram semelhantes nos pacientes tratados com atalureno e placebo. Nenhum paciente saiu do estudo devido a um evento adverso e nenhum evento adverso grave relacionado com atalureno foi relatado.</p>	Devido à natureza progressiva da doença seria ideal uma duração mais longa do tratamento.

ISRN: Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; OR: odds ratio; RS: Revisão Sistemática; ECRs: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Risco Relativo; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; MADRS: *Montgomery and Asberg Rating Scale*; CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale-Revised*; IC 95%: Intervalo de confiança de 95%.

Figura 1. Resultado da avaliação da qualidade da evidência do ensaio clínico



Síntese dos resultados

Um estudo multicêntrico⁶, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, distribuiu aleatoriamente 230 meninos de sete a 16 anos para receber atalureno (n = 115) ou placebo (n = 115). O objetivo foi avaliar a capacidade do atalureno para estabilizar ou retardar a progressão da doença da distrofia muscular de Duchenne (DMD), avaliado pela alteração no teste de caminhada desde a linha de base até a 48ª semana, e, secundariamente, avaliar o efeito na função dos músculos proximais, mensurado por testes de função muscular. No estudo, a diferença na variação média da distância do teste de caminhada de seis minutos entre o atalureno e o placebo, no desfecho primário avaliado, não foi estatisticamente significativa na população de intenção de tratar. Essa diferença só foi estatisticamente significativa na população de intenção de tratar corrigida; no entanto, o efeito do tratamento foi evidente no subgrupo pré-especificado de pacientes com teste de caminhada basal de ≥ 300 a < 400 metros. Adicionalmente, os pacientes do grupo atalureno tiveram menos declínio na função física do que aqueles no grupo placebo, tanto na população de intenção de tratar como nos pacientes com teste de caminhada basal de ≥ 300 a < 400 metros. Além disso, atalureno foi geralmente bem tolerado.

Os resultados supramencionados são corroborados por outro estudo aleatorizado⁸, duplo-cego, controlado por placebo, que selecionou 174 meninos com distrofia muscular de Duchenne em 11 países, dos quais 57 foram atribuídos ao placebo, 57 para atalureno com 40 mg/kg/dia e 60 para atalureno com 80 mg/kg/dia. Em relação à eficácia, observou-se que tanto no teste de caminhada quanto na função muscular o atalureno foi significativamente mais eficaz que o placebo. Apesar do efeito do atalureno ter sido mais evidente em pacientes na fase de declínio ambulatorial, a atividade de atalureno foi observada em todo o espectro da doença. Quando estratificados, os resultados mostraram também que atalureno 40 mg/kg/dia desacelerou a taxa de declínio da habilidade de andar e alcançou a diferença média direta de 30 metros entre atalureno e placebo no teste de caminhada de seis minutos ao longo de 48 semanas. Além disso, atalureno foi bem tolerado em ambos os níveis de dosagem. Não houve descontinuações do estudo devido a eventos adversos e não foram reportados eventos adversos graves relacionados a atalureno. A maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento foi leve ou moderado.

Conclusão

Coletivamente, os resultados desta revisão rápida não indicam que atalureno tem eficácia clínica e perfil de segurança favorável quando comparado a placebo, pois a diferença na variação média da distância de caminhada de seis minutos entre o atalureno e o placebo, desfecho primário avaliado, não foi estatisticamente significativa, ainda que apresente benefícios clínicos em termos de preservação muscular, estabilizando ou retardando a progressão da doença em pacientes com distrofia muscular de Duchenne.

É fato que a distrofia muscular de Duchenne se trata de uma doença rara e inexistem outros medicamentos para o tratamento da desordem. Mas as evidências do benefício são discretas, gerando incerteza dos benefícios relevantes na prática clínica. Assim, há necessidade de novos estudos para comprovação da sua segurança e eficácia, e a identificação de uma relação custo/benefício favorável para o seu financiamento no sistema de saúde brasileiro.

Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. Published: 20 July 2016. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3/resources/ataluren-for-treating-duchenne-muscular-dystrophy-with-a-nonsense-mutation-in-the-dystrophin-gene-1394899207621>
2. National Center for Advancing Translational Sciences (NIH). Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). Learning About Duchenne Muscular Dystrophy. National Human Genome Research Institute (NHGRI). April 18, 2013. [acesso em out 2017]. Disponível em: <https://www.genome.gov/19518854/>
3. Almac Pharma Services. Translarna™. EPAR: Product Information. Annex I. Summary of product characteristics. Translarna®. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta de medicamentos. [acesso em out 2017]. Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/rconsulta_produto_detalhe.asp
5. Ministério da Saúde (BR), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. [acesso em 16 out 2017]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/>
6. McDonald CM1, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, Glanzman AM; PTC124-GD-007-DMD Study Group, Spiegel R, Barth J, Elfring G, Reha A, Peltz S. The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2013 Sep;48(3):343-56. doi: 10.1002/mus.23902. Epub 2013 Jun 26.

7. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, Finkel RS4, Flanigan KM5, Goemans N6, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Sep 23;390(10101):1489-1498. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31611-2. Epub 2017 Jul 17.

8. 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. doi: 10.1002/mus.24332.

9. Higgins J, Green S (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Cochrane Collab. [acesso em 17 out 2017]. Disponível em: www.cochranehandbook.org.

■ Identificação dos responsáveis pela elaboração

Keitty Regina Cordeiro de Andrade

Mestre em Ciências da Saúde com ênfase em Saúde Coletiva e doutoranda em Ciências Médicas com ênfase em Epidemiologia e Saúde Pública

Universidade de Brasília, Campus Darcy Ribeiro, Faculdade de Medicina

E-mail: keittyregina@hotmail.com

Telefone: 61 98334-9119

■ Declaração de potenciais conflitos de interesse dos responsáveis pela elaboração

A autora afirma não haver conflitos de interesse a serem declarados.

▶ **Link de acesso ao protocolo de Revisão Rápida utilizado**