



ALERTAS DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

ATALURENO PARA Distrofia MUSCULAR DE DUCHENNE

VOLUME 4 – Nº 2 – DEZEMBRO/2018



2018 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Tiragem – v. 4, n. 2, dez. 2018 – versão eletrônica

O Alertas de Monitoramento do Horizonte Tecnológico - periódico da Secretaria-Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC – é uma publicação quadrimestral de caráter científico e acesso livre, editada pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – SCTIE do Ministério da Saúde do Brasil.

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Ministério da Saúde

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

Revisão técnica

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes – DGITS/SCTIE/MS

Thaís Conceição Borges – DGITS/SCTIE/MS

Elaboradores

Paula Santos – NATS/INC

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Projeto gráfico

Bruna Caroline de Abreu Pereira – DGITS/SCTIE/MS

Comitê Editorial

Alexandre Lemgruber – OPAS/OMS

Aline do Nascimento – NATS/INC

Augusto Afonso Guerra Junior – CCATES/UFMG

Daniel Savignon Marinho – CDTS/Fiocruz

Erika Aragão – PECS/ISC/UFBA

Evelinda Marramon Trindade – NATS – HC/FMUSP

Jorge Otávio Maia Barreto – EFG/Fiocruz

Marisa da Silva Santos – NATS/INC

Maurício Gomes Pereira – FS/UnB

Patrícia Medeiros de Sousa – FAR/UnB

Rosimary Terezinha de Almeida – COPPE/UFRJ

Revisão de texto e editoração

Daniel Zanetti Scherrer – CPCDT/DGITS/SCTIE/MS

Contatos

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: mht.conitec@saude.gov.br

Site: <http://conitec.gov.br>

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

ATALURENO (TRANSLARNA™)

para distrofia muscular de Duchenne com mutações sem sentido

APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias emergentes (em estágio de desenvolvimento) e novas (em fase de aprovação ou recém aprovadas por agências reguladoras) no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

TECNOLOGIA ANALISADA

Atalureno para distrofia muscular de Duchenne.

MÉTODOS PARA ELABORAÇÃO DO ALERTA

Foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes bases de dados: *Medline* via PubMed¹ e *Lilacs* via Bireme², utilizando o vocabulário controlado “ataluren” combinado aos seus respectivos sinônimos: “*Translarna*” e “*PTC124*”. Também foram consultadas a base *Cortellis™* da *Clarivate Analytics*³ e os registros de ensaios clínicos concluídos e em andamento por meio do sítio eletrônico *ClinicalTrials.gov*⁴, utilizando-se os termos “*ataluren*”, “*Duchenne muscular dystrophy*”, “*Duchenne, Becker muscular dystrophy*” e “*PTC-124*”.

Além disso, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)⁵, *European Medicines Agency (EMA)*⁶ e *Food and Drug Administration (FDA)*⁷.

POPULAÇÃO ALVO

Pacientes com distrofia muscular de Duchenne, com idade igual ou superior a 2 anos, com capacidade de marcha e mutação sem sentido (*nonsense*) comprovada por teste genético⁶.

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A distrofia muscular de Duchenne (DMD) é uma doença hereditária progressiva resultante de um defeito em um dos genes que produz a distrofina, uma proteína encontrada nos músculos que tem como principais funções estabilizar e preservar a integridade das fibras musculares⁸⁻¹¹.

As mutações sem sentido ocorrem quando a leitura do RNAm^a é interrompida antes que a produção da proteína termine por completo, resultando em uma proteína incompleta e incapaz de funcionar adequadamente¹¹⁻¹³. Esse tipo de mutação acomete aproximadamente 13% dos portadores da distrofia muscular de Duchenne¹⁴.

^a RNAm - RNA mensageiro, é o ácido ribonucleico responsável pela transferência de informações do DNA até o citoplasma, para que ocorra a produção de proteínas.

O gene *DMD* possui herança recessiva ligada ao cromossomo X, portanto, as mulheres portadoras são assintomáticas e têm 50% de chance de transmitir esta alteração a sua prole em cada gestação, o que significa que podem ter tanto um menino afetado (25%), como uma menina portadora (25%). Esta, por sua vez, poderá transmitir a mutação a seus descendentes^{9,11,16}.

Os sinais e sintomas geralmente aparecem a partir de 1 ano de idade sendo o principal a fraqueza muscular, causada pela atrofia dos músculos, que pode resultar em perda de peso, cardiomiopatia dilatada e aumento do volume das panturrilhas (devido à substituição das células musculares por tecido adiposo e conjuntivo, conhecida como pseudo-hipertrofia)^{9,10}. Crianças com essa distrofia podem apresentar atraso na capacidade de sentar, ficar de pé ou andar e dificuldades na fala⁹.

Geralmente, a fraqueza muscular é perceptível aos 3 ou 4 anos de idade. A fraqueza se inicia pelos quadris, área pélvica, coxas e ombros e piora com a idade, progredindo para os braços, pernas e tronco. Nessa fase, a criança apresenta uma caminhada irregular e dificuldade para correr, subir escadas e levantar-se do chão⁹.

Entre as idades de 6 e 11 anos há um declínio constante na força muscular e a criança pode necessitar de aparelhos para auxiliar na caminhada. Aos 13 anos, a maioria dos meninos portadores dessa doença estará usando uma cadeira de rodas em período integral^{9,10}.

A doença também pode afetar a capacidade de aprendizagem, comunicação, memória, além das habilidades emocionais e sociais. Os problemas cardíacos e respiratórios podem causar a morte¹⁰.

EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)^b PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Ainda não existe PCDT publicado para a distrofia muscular de Duchenne.

O teste genético para comprovação de mutação sem sentido está disponível no SUS (Portaria SAS/MS 199/2014).

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O atalureno é um granulado para suspensão oral, administrado em três doses ao dia. O efeito esperado é permitir a produção de distrofina funcional por meio da leitura completa do RNAm, em pacientes com mutação sem sentido⁶ (Quadro 1).

QUADRO 1: DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO	FORMA DE USO ⁶
Atalureno (Translarna™)	Atalureno Granulado para suspensão oral 125mg, 250mg e 1000mg	Dose diária total de 40 mg/kg de peso corporal, dividida em: - 10mg/kg pela manhã (12 horas após a dose da noite) - 10mg/kg a tarde (6 horas após a dose da manhã) - 20mg/kg a noite (6 horas após a dose da tarde)

^b Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

LIMITAÇÕES DE USO DO MEDICAMENTO

É destinado ao tratamento **apenas** dos pacientes portadores da mutação sem sentido no gene distrofina, que corresponde a um percentual pequeno (13%) dentre os portadores de DMD⁶.

Os pacientes **sem mutação** sem sentido (*nonsense*) **não** devem usar o atalureno⁶.

Pacientes com comprometimento renal devem ser monitorizados regularmente, a cada 6 ou 12 meses, devido ao risco de lesões nos rins⁶.

Atalureno aumenta a nefrotoxicidade dos antibióticos intravenosos da classe aminoglicosídeos. Por tanto deve-se evitar o uso concomitante desses medicamentos⁶.

REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O atalureno foi registrado no Brasil em abril de 2019⁵ (atualizado em 29/04/2019).

Nos Estados Unidos da América o atalureno não possui registro para distrofia muscular de Duchenne ou para outra indicação terapêutica⁷.

Na Europa, a autorização para introdução no mercado foi concedida pela EMA em 2014, com os rótulos “*monitoramento adicional*” e “*aprovação condicional*”.

MONITORAMENTO ADICIONAL

Significa que “*há menos informação disponível sobre ele do que sobre outros medicamentos, é novo para o mercado ou há dados limitados sobre a sua utilização a longo prazo*”⁶.

APROVAÇÃO CONDICIONAL

Significa que “*a Comissão baseou o seu parecer positivo sobre dados que, embora ainda não conclusivos, indicam que os benefícios do medicamento são superiores aos seus riscos*”⁶.

Sendo assim, a empresa necessita realizar novos estudos e apresentá-los à EMA. A aprovação é renovada anualmente até que todas as obrigações sejam cumpridas, e pode ser convertida em uma aprovação convencional. As aprovações condicionais só podem ser concedidas para medicamentos que satisfazem uma “*necessidade médica não atendida*”⁶ habitualmente para doenças raras.

PESQUISA CLÍNICA

Para coletar informações sobre eficácia e segurança, foram pesquisados ensaios clínicos que testaram o atalureno em pacientes com distrofia muscular de Duchenne. A busca resultou em 12 estudos cadastrados, sete de fase 2 e cinco de fase 3¹⁸.

ESTUDOS CONCLUÍDOS

Serão detalhados os estudos NCT01826487 (fase 3) e NCT00592553 (fase 2b), que subsidiaram a autorização de comercialização do atalureno pela EMA (Tabela 1). O estudo NCT02090959 (fase 3) não será detalhado pois não avaliou eficácia e segurança do medicamento¹⁹.

TABELA 1: ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA, CONCLUÍDOS, REALIZADOS COM ATALURENO EM PACIENTES PORTADORES DA DISTROFIA

MEDICAMENTO	FASE DE ESTUDO	CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO	CONDIÇÃO	DESFECHO PRINCIPAL	TÍTULO
Atalureno	Fase 2	NCT00592553	Distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido	Eficácia e segurança	<i>Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy (O07 Study)</i>
Atalureno	Fase 3	NCT01826487	Distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido	Eficácia e segurança	<i>A phase 3 efficacy and safety study of ataluren (PTC124) in patients with nonsense mutation dystrophinopathy (O20 Study)</i>

NCT00592553¹⁷

Foi um estudo de fase 2b, randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo que incluiu 174 pacientes do sexo masculino, com mais de 5 anos de idade, mutação sem sentido no gene da distrofina documentada, início dos sintomas da distrofinopatia aos 9 anos de idade, elevação da creatina quinase (CK) e dificuldade em caminhar, mas capazes de andar ≥ 75 metros sem apoio durante a triagem.

Os pacientes foram agrupados por idade (< 9 ou ≥ 9 anos), uso de glicocorticoides (sim ou não) e distância percorrida em 6 minutos de caminhada (≥ 350 ou < 350 metros). A randomização foi de 1: 1: 1 para receber atalureno 40 mg/Kg/dia; atalureno 80 mg/Kg/dia e placebo, via oral, por 48 semanas.

O desfecho principal foi avaliar o efeito do atalureno em manter a capacidade de caminhar o maior tempo possível, observado pela alteração média da linha de base no Teste de Caminhada de 6 minutos (TC6M). Como desfechos secundários foram avaliadas as alterações médias a partir da linha de base em testes de função cronometrados: tempo para subir 4 degraus, tempo para descer 4 degraus, tempo para correr/andar 10 metros e tempo para levantar-se do chão. As avaliações foram realizadas antes do início do tratamento e a cada 6 semanas.

Os pesquisadores também tentaram investigar a expressão da distrofina por meio de biópsia do músculo, entretanto os resultados foram difíceis de interpretar, uma vez que um método sensível e confiável para quantificar essa proteína ainda não estava disponível.

Os dados indicaram que o atalureno tem um perfil de segurança favorável. Os eventos adversos foram semelhantes tanto nos grupos que receberam atalureno quanto no placebo. Não houve descontinuação de tratamento devido a eventos adversos e nenhum evento grave relacionado ao medicamento foi relatado.

Os principais resultados de eficácia e segurança estão descritos no Quadro 2.

QUADRO 2: PRINCIPAIS RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA OBTIDOS NO ESTUDO NCT00592553

EFICÁCIA	
<p>DESFECHO PRIMÁRIO</p> <p>Declínios médios no TC6M:</p> <ul style="list-style-type: none"> • placebo = -42,6 m • atalureno 40 mg/kg = -12,9 m • atalureno 80 mg/kg = -44,8 m <p>Alteração média a partir da linha de base no TC6M</p> <ul style="list-style-type: none"> • atalureno 40 mg/kg x. placebo = 29,7m; p = 0,149 • atalureno 80 mg/kg x. placebo = -0,7m; p = NS* 	<p>DESFECHO SECUNDÁRIO</p> <p>Alteração média a partir da linha de base em testes de função cronometrados:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atalureno 40 mg/kg x placebo (IC 95%) Tempo para subir 4 degraus = -2,4s (-4,8 a 0) Tempo para descer 4 degraus = -1,6s (-4,2 a 1,0) Correr/andar 10 m = -1,4s (-3,7 a 0,9) Tempo para se levantar = -0s (-2,5 a 2,4) • atalureno 80 mg/kg x placebo (IC 95%) Tempo para subir 4 degraus = -1,3 s (-4,0 a 1,4) Tempo para descer 4 degraus = -1,1 s (-3,9 a 1,7) Correr/andar 10 m = -0,7s (-3,0 a 1,7) Tempo para se levantar = -0,2s (-2,6 a 2,2)
SEGURANÇA	
<p>Eventos adversos comuns: vômitos, diarreia, náuseas, dor de cabeça, dor abdominal superior e flatulência.</p>	

Legenda: NS (não significante)

Apesar da diferença de 29,7 metros entre os grupos atalureno 40mg/Kg/dia e placebo na distância percorrida no TC6M entre linha de base e após 48 semanas, não ser estatisticamente significativa ($p = 0,149$), sob o ponto de vista clínico, foi aproximadamente o que se esperava (30 metros). No entanto, ao analisar essa variação entre os grupos atalureno 80mg/Kg/dia e placebo, nota-se que os pacientes que receberam a dose mais alta do medicamento caminharam 0,7 metros a menos do que os pacientes que receberam placebo.

Embora nos testes de função cronometrada, os pacientes do grupo atalureno 40mg/Kg/dia apresentarem variações de tempo menores em relação aos do grupo placebo, não houve diferenças clínicas ou estatisticamente significativas.

Esses resultados subsidiaram a aprovação condicional da comercialização do medicamento na União Europeia, conforme citado anteriormente. A EMA exigiu a realização de estudos adicionais, dentre eles, o ensaio clínico NCT 01826487 que será descrito em seguida.

NCT01826487²⁰

Foi conduzido um ensaio clínico de fase 3, randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou eficácia e segurança do atalureno. Realizado em 230 pacientes de 7 a 16 anos de idade, portadores da distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido confirmada por exame genético.

A randomização foi 1:1 e a estratificação dos grupos ocorreu por idade (<9 anos ou ≥ 9 anos), tempo de uso prévio de glicocorticoides (6 a <12 meses ou ≥ 12 meses) e distância percorrida em 6 minutos no dia da triagem (<350 m ou ≥ 350 m).

Também foram pré-definidos 3 subgrupos:

- Distância percorrida no TC6M menor que 300 m;
- Distância percorrida no TC6M entre 300m e 400 m;
- Distância percorrida no TC6M maior que 400 m.

O principal desfecho foi a capacidade do atalureno retardar a progressão da doença, avaliado pela diferença entre a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) no dia da triagem e após 48 semanas de tratamento. O desfecho secundário foi a função muscular proximal^c, avaliada pelas diferenças nos seguintes testes de função: tempo para subir 4 degraus, tempo para descer 4 degraus e tempo para correr/andar 10 metros.

Além dos testes de função física, como desfecho exploratório de eficácia, os pacientes foram avaliados quanto às suas habilidades motoras e funcionais, com base na escala *North Star Ambulatory Assessment* (NSAA)^d durante a triagem, no início do estudo e a cada 8 semanas até o final do tratamento.

Os resultados estão detalhados no Quadro 3.

^c A extremidade proximal do músculo é aquela próxima ao osso.

^d *North Star Ambulatory Assessment* é uma escala de 17 itens que é usada para medir habilidades motoras funcionais em crianças com distrofia muscular Duchenne. Geralmente é usado para monitorar a progressão da doença e os efeitos do tratamento.

QUADRO 3: PRINCIPAIS RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA OBTIDOS NO ESTUDO

EFICÁCIA	
<p>DESFECHO PRIMÁRIO</p> <p>Alteração média da linha de base no TC6M:</p> <ul style="list-style-type: none"> atalureno 40 mg/kg x. placebo = 15,4m (p = não relatado) 	<p>DESFECHO SECUNDÁRIO</p> <p>Alteração média da linha de base em testes de função cronometrados:</p> <ul style="list-style-type: none"> atalureno 40 mg/Kg/dia x placebo: Tempo para subir 4 degraus = -1,4s (p = 0,058) Tempo para descer 4 degraus = -2,0s (p = 0,012) Correr/andar 10 m: -1,1 s (p = 0,117)
<p>PONTUAÇÃO MÉDIA OBSERVADA PELA NSAA:</p> <p>atalureno 40 mg/Kg/dia = -7,0 placebo = -8,5</p>	<p>DIFERENÇA NA PONTUAÇÃO MÉDIA OBSERVADA NA NSAA:</p> <p>atalureno 40 mg/kg/dia x placebo = 1,5 (p = 0,268)</p>
SEGURANÇA	
<p>Eventos adversos comuns: vômito, diarreia, dor abdominal, infecções respiratórias, dores nos braços, pernas e costas, cefaleia e quedas.</p>	

A diferença de 15,5m no TC6M entre atalureno e placebo não foi estatisticamente significativa e abaixo do menor valor de importância clínica de 30 m^{19,21}. No entanto, foi observada diferença de 42,9m (SD 15,9, IC 95% 11,8 – 74,0; p = 0,007) no subgrupo que caminhou entre 300m e 400m no TC6M.

Nos testes de função cronometrados as diferenças também não foram estatisticamente significantes. Os eventos adversos foram de gravidade leve a moderada.

ESTUDOS EM ANDAMENTO

Foram identificados três estudos em andamento¹⁸ (Tabela 2).

O primeiro deles é um estudo experimental de extensão aberto, fase 3, randomizado, duplo cego, placebo controlado (NCT03179631), que está recrutando crianças do sexo masculino, com 5 anos ou mais, com diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, e mutação sem sentido no gene distrofina comprovada por teste genético para avaliar a eficácia e segurança do atalureno em 72 semanas. O término do estudo está previsto para dezembro de 2021.

Um estudo fase 3, aberto (NCT01247207), com o objetivo de avaliar o perfil de segurança em pacientes com distrofia muscular de Duchenne, e mutação sem sentido no gene distrofina, previamente tratados com atalureno. A previsão de término desse estudo era de dezembro de 2018, contudo, não foram localizadas publicações referentes aos resultados do estudo.

Um estudo de fase 3 (NCT01557400), cujo objetivo é avaliar a segurança a longo prazo e tolerabilidade do atalureno na dosagem de 40 mg/kg em pacientes distrofia muscular de Duchenne, e mutação sem sentido no gene distrofina, que foram expostos previamente ao atalureno em algum dos ensaios clínicos patrocinados pela empresa fabricante.

TABELA 2: ESTUDOS DE FASE 3 CADASTRADOS NO CLINICALTRIALS.GOV PARA TRATAMENTO, COM ATALURENO, DOS PACIENTES PORTADORES DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE COM MUTAÇÃO SEM SENTIDO.

MEDICAMENTO	FASE DE ESTUDO	CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO	CONDIÇÃO	DESFECHO PRINCIPAL	TÍTULO
Atalureno	Fase 3 (recrutando por convite)	NCT01247207	Distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido	Segurança	<i>An Open-Label, Safety Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With nonsense Mutation Dystrophinopathy</i>
Atalureno	Fase 3 (ativo, não recrutando)	NCT01557400	Distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido	Segurança e tolerabilidade	<i>An Open-Label Study for Previously Treated Ataluren (PTC124) Patients With nonsense Mutation Dystrophinopathy</i>
Atalureno	Fase 3 (recrutando)	NCT03179631	Distrofia muscular de Duchenne com mutação sem sentido	Eficácia e segurança	<i>A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Safety Study of Ataluren in Patients With nonsense Mutation Duchenne</i>

Caso os resultados dos estudos em andamento sejam satisfatórios, poderá influenciar o registro do atalureno no FDA e na Anvisa. Entretanto, se os resultados continuarem inconclusivos, poderá impactar a autorização do medicamento na União Europeia, devido à condição imposta pela EMA ao conceder o registro.

PANORAMA DA TECNOLOGIA

QUADRO 4 - Pontos fortes e fracos da tecnologia

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - Via de administração cômoda ao paciente; - Medicamento sem sabor ou odor desagradáveis; - A ação do medicamento está relacionada ao favorecimento da síntese de distrofina funcional, ou seja, está relacionada à causa-base da doença; 	<ul style="list-style-type: none"> - Falha, no ensaio clínico de fase 3, ao demonstrar benefício no TC6M de apenas 15m²⁰; - Diferentes dosagens administradas 3 vezes ao dia e baseadas no peso do paciente, o que pode dificultar a precisão na dose e a adesão terapêutica⁶; - A melhora no tempo de execução dos testes de função foi de apenas alguns segundos; - Aprovado somente para pacientes com DMD com mutações sem sentido, ou seja, 13% dos portadores; - Aprovação condicional na União Europeia; - Não foi testado em crianças com menos de 5 anos de idade; - Não foi testado em pacientes sem capacidade de caminhar; - Os problemas cardíacos e respiratórios podem se complicar e causar morte¹⁰. Os estudos não avaliaram as funções cardíaca e respiratória dos pacientes.

Fonte: Elaboração própria.

REFERÊNCIAS

- 1 NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubMed - NCBI - **Duchenne Muscular Dystrophy**. [Internet]. [citado 26 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 2 CENTRO LATINO-AMERICANO E DO CARIBE DE INFORMAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE. LILACS. [Internet]. [citado 26 de setembro de 2018]. Disponível em: <http://lilacs.bvsalud.org/>
- 3 CLARIVATE ANALYTICS. **Cortellis**. [Internet]. [citado 12 de outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do#>
- 4 Clinicaltrials.gov [Internet]. 2018. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434718?term=NCT02434718&rank=1>
- 5 Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. **Registros e autorizações, medicamentos**. [Internet]. [citado 30 de abril de 2019]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
- 6 EMA. Translarna - EPAR Product information. 2014.
- 7 U.S. Food and Drug Administration. **FDA Approved Drug Products**. [Internet]. [citado 28 de setembro de 2018]. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
- 8 BLAKE DJ, WEIR A, NEWAY SE, DAVIES KE. **Function and Genetics of Dystrophin and Dystrophin Related Proteins in Muscle**. *Physiol Rev*. abril de 2002;82(2):291–329.
- 9 DARRAS BT, URION DK, **GHOSH PS. DYSTROPHINOPATHIES**. IN: ADAM MP, ARDINGER HH, PAGON RA, WALLACE SE, BEAN LJ, STEPHENS K, ET AL., ORGANIZADORES. **GENEREVIEWS®** [INTERNET]. SEATTLE (WA): UNIVERSITY OF WASHINGTON, SEATTLE; 1993 [CITADO 17 DE JANEIRO DE 2019]. DISPONÍVEL EM: [HTTP://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/BOOKS/NBK1119/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1119/)
- 10 PICHAVANT C, AARTSMA-RUS A, CLEMENS PR, DAVIES KE, DICKSON G, TAKEDA S, et al. **Current Status of Pharmaceutical and Genetic Therapeutic Approaches to Treat DMD**. *Mol Ther*. maio de 2011;19(5):830–40.
- 11 AARTSMA-RUS A, FOKKEMA I, VERSCHUUREN J, GINJAAR I, VAN DEUTEKOM J, VAN OMMEN G-J, et al. **Theoretic applicability of antisense-mediated exon skipping for Duchenne muscular dystrophy mutations**. *Hum Mutat*. março de 2009;30(3):293–9.
- 12 MENDELL JR, BUZIN CH, FENG J, YAN J, SERRANO C, SANGANI DS, et al. **Diagnosis of Duchenne dystrophy by enhanced detection of small mutations**. *Neurology*. 28 de agosto de 2001;57(4):645–50.
- 13 CAMPBELL KP, KAHL SD. **Association of dystrophin and an integral membrane glycoprotein**. *Nature*. março de 1989;338(6212):259–62.
- 14 DENT KM, DUNN DM, VON NIEDERHAUSERN AC, AOYAGI AT, KERR L, BROMBERG MB, et al. **Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort**. *Am J Med Genet A*. 30 de abril de 2005;134A(3):295–8.

- 15 FLANIGAN KM, DUNN DM, VON NIEDERHAUSERN A, SOLTANZADEH P, GAPPMAIER E, HOWARD MT, et al. **Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort.** Hum Mutat. dezembro de 2009;30(12):1657–66.
- 16 RAE MG, O'MALLEY D. **Cognitive dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: a possible role for neuromodulatory immune molecules.** J Neurophysiol. setembro de 2016;116(3):1304–15.
- 17 CLINICAL TRIALS. **DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY.** [INTERNET]. [CITADO 26 DE SETEMBRO DE 2018]. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/RESULTS?COND=DUCENNE+MUSCULAR+DYSTROPHY&TERM=&CNTRY=&STATE=&CITY=&DIST=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=DUCENNE+MUSCULAR+DYSTROPHY&term=&cntry=&state=&city=&dist=)
- 18 THANGARAJH M, ELFRING GL, TRIFILLIS P, MCINTOSH J, PELTZ SW, Ataluren Phase 2b Study Group. **The relationship between deficit in digit span and genotype in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.** Neurology. 25 de setembro de 2018;91(13):e1215–9.
- 19 BUSHBY K, FINKEL R, WONG B, BAROHN R, CAMPBELL C, COMI GP, et al. **Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy.** Muscle Nerve. outubro de 2014;50(4):477–87.
- 20 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 Lond Engl. 23 de 2017;390(10101):1489–98.
- 21 MCDONALD CM, HENRICSON EK, ABRESCH RT, FLORENCE J, EAGLE M, GAPPMAIER E, et al. **THE 6-MINUTE Walk Test and other Clinical Endpoints in Duchenne Muscular Dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study.** Muscle Nerve. setembro de 2013;48(3):357–68.



Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs