



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de atalureno (Translarna®) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne

IPT, 10/2017. V2

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2017^{†,‡}

Fecha de corrección de errores: 8 de junio de 2017
(ver al final)

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad genética que produce debilidad muscular progresiva y atrofia. Es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X y afecta principalmente a los varones, con una incidencia de 1 por cada 3.500-6.000 varones nacidos (1). Las mujeres son habitualmente asintomáticas, pero un porcentaje pequeño de mujeres portadoras presenta formas moderadas de la enfermedad (2). Aproximadamente 0,5 por cada 10.000 habitantes de la Unión Europea sufren DMD, lo que equivale a un total de alrededor de 25.000 personas (3).

Está causada por la mutación del gen de la distrofina, una proteína sub-sarcolémica esencial para la estabilidad estructural del músculo. Existen diferentes tipos de mutaciones que son mayoritariamente deleciones (60-80 %), aunque también pueden presentarse duplicaciones (7-11 %) y mutaciones puntuales (10-30 %). Entre estas últimas se incluyen entre otras las mutaciones sin-sentido, presentes en aproximadamente 13-15 % de los pacientes con la enfermedad. (2,4).

Se inicia precozmente, antes de los 3-4 años, con debilidad en las extremidades inferiores. Los niños empiezan a tener dificultades para subir escaleras y comienzan a caerse con frecuencia. La capacidad para caminar se pierde entre los 6 y 13 años de edad, siendo la edad media de 9,5 años en pacientes no tratados con esteroides. Una vez que la marcha resulta imposible, las contracturas de articulaciones y la escoliosis se desarrollan rápidamente. La cardiomiopatía y la insuficiencia respiratoria restrictiva pueden ser causa de muerte durante la adolescencia o al inicio de la edad adulta. El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la historia familiar y los resultados electromiográficos y de laboratorio (niveles de creatina-quinasa sérica). La biopsia muscular muestra signos de distrofia y ausencia total de distrofina. La detección de la mutación en una muestra de sangre o, si fuera preciso, la biopsia muscular confirman el diagnóstico (5-7).

Actualmente no se dispone de tratamiento curativo. La terapia se dirige principalmente hacia el mantenimiento de la fuerza muscular del paciente, la prevención del desarrollo de deformidades de la columna vertebral, el manejo de complicaciones respiratorias, y la prevención y tratamiento de alteraciones cardíacas (8). El único tratamiento farmacológico que ha demostrado mejorar la progresión de la enfermedad son los corticoides. Retrasan la disminución de la fuerza muscular y la función en la DMD, que a su vez reduce el

riesgo de escoliosis y estabiliza la función pulmonar. Sin embargo, no modifican la evolución fatal de la enfermedad (9,10).

ATALURENO (TRANSLARNA®)

Translarna (atalureno) ha sido autorizado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne producida por una mutación sin-sentido en el gen de la distrofina (diagnóstico genético) en pacientes a partir de los 5 años que conserven la capacidad de deambulación.

Atalureno es un medicamento huérfano.

Se recomienda administrar una dosis de 40 mg/kg/día (repartida en 10 mg/kg por la mañana, 10 mg/kg a mediodía y 20 mg/kg por la noche). La administración con alimento no altera su absorción. (11,12).

Farmacología

Atalureno es un compuesto químico destinado a restaurar la lectura del ARN mensajero, que en los pacientes que portan una mutación sin-sentido contiene un codón de parada prematuro. Este codón finaliza la traducción antes de que se genere la proteína completa. Atalureno facilitaría la terminación de la lectura ribosómica del ARNm y como resultado, se produciría una proteína funcional (13).

Atalureno se presenta en una formulación en gránulos (125, 500 ó 1.000 mg) para elaborar una suspensión oral, que puede reconstituirse con líquidos (agua, leche, zumo) o semisólidos (yogur, puding) facilitando su administración, ya que su absorción no se modifica con la toma de alimentos.

La exposición plasmática no se modifica en función de la edad o del sexo. No hay interacción con corticoides, y por tanto el tratamiento conjunto no requiere ajuste de dosis. Su caracterización farmacodinámica procede de los resultados de estudios in vitro (cultivos celulares y de larvas de peces bañados en una solución de atalureno) y modelos animales en ratón y pez cebra. En los experimentos in vitro se observó una inducción máxima de distrofina con concentraciones de atalureno de 10 µg/ml, detectándose una relación concentración/respuesta en forma de campana, que no ha podido confirmarse en los estudios in vivo llevados a cabo en animales ni en humanos.

La actividad farmacodinámica (pD) no mostró una clara relación dosis-respuesta. La dosis de 20, 20, 40 mg/kg alcanzó la exposición máxima (Cmax y AUC) dentro del rango identificado como seguro en los estudios animales (preclínicos) y similar a la explorada en los ensayos clínicos llevados a cabo en paralelo en fibrosis quística. La dosis de 10, 10, 20 mg/kg alcanzó asimismo una exposición dentro del rango de 2 a 10 mcg/ml, que se asoció con la actividad farmacodinámica en los modelos preclínicos.

Eficacia

La dosis de atalureno se determinó a partir de los resultados de los estudios en animales y de un estudio de titulación de dosis abierto (estudio 004) en el que se administraron tres dosis (4/4/8 mg/kg; 10/10/20 mg/kg; 20/20/40 mg/kg) a 38 pacientes entre 5 y 17 años durante 4 semanas.

La eficacia de este medicamento fue evaluada fundamentalmente en un estudio controlado con placebo aleatorizado a doble ciego de fase 2b (estudio 007) llevado a cabo en niños y adolescentes con enfermedad de Duchenne portadores de una mutación sin-sentido del gen de la distrofina y de 48 semanas de duración.

Ambos estudios (004 y 007) fueron seguidos de una fase de extensión abierta. Por último, también se evaluó la eficacia de atalureno en un pequeño estudio en 6 pacientes de corta duración (hasta 7 semanas).

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de febrero de 2015

[‡] En esta nueva versión se ha añadido y modificado información en las secciones de eficacia, seguridad, discusión y conclusión.

En el estudio 007 se compararon dos dosis de atalureno: 10/10/20 mg/kg (dosis baja) y 20/20/40 mg/kg (dosis alta) y placebo en 174 varones mayores de 5 años. Además de la confirmación genética de la enfermedad, los pacientes debían tener capacidad para caminar al menos 75 metros sin asistencia y en caso de ser tratados con corticoides, recibir una dosis estable. Se estratificaron por edad (<9 vs ≥9 años), el uso de corticoides al inicio y la distancia basal caminada (<350 vs ≥350 metros). Se incluyeron 60 pacientes en el grupo de dosis alta, 57 en el grupo de dosis baja y 57 en el grupo placebo, con una edad media de aproximadamente 8,5 años y 5 años de evolución de la enfermedad (rango 0 a 17); el tipo preferente de codon de finalización prematura fue UGA. El 71 % recibían corticoides. En la determinación basal los pacientes caminaban una media de 355 metros (rango de 75 a 554 metros).

La medida principal de eficacia fue la distancia recorrida por los pacientes durante 6 minutos (6 Minutes Walking Distance Test; 6MWD) y se evaluó la diferencia de la medida a las 48 semanas de tratamiento respecto a la distancia basal. El análisis primario no detectó diferencias entre los grupos tratados con atalureno y placebo (dosis baja +26,4 metros [IC95 % -4,2, 57,1]; dosis alta -0,1 metros [IC95 % -30,4, 30,2]). Tras la apertura del ciego, se identificaron dos pacientes (uno tratado con placebo y otro con la dosis alta) que tenían valores basales inferiores a los esperables en la prueba de 6MWD por haber sufrido una caída reciente. Sustituyendo (post-hoc) los valores basales reales por los obtenidos en la visita previa (screening) la diferencia entre la dosis baja de atalureno y placebo fue de 31,3 metros (población por intención de tratar corregida: p nominal = 0,0281; p ajustada = 0,0561). No se observaron diferencias entre el placebo y la dosis alta (ver figuras 1 y 2).

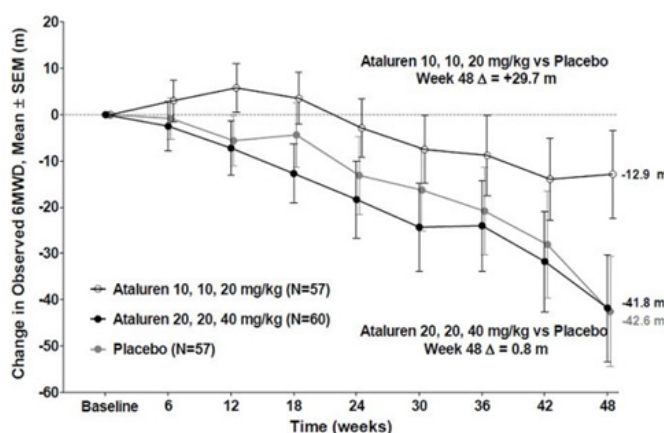


Figura 1. Cambio medio en el 6MWD por visita (ITT). 6MWD = 6 Minutes Walking Distance Test; ITT = población por intención de tratar; SEM = error estándar de la media.

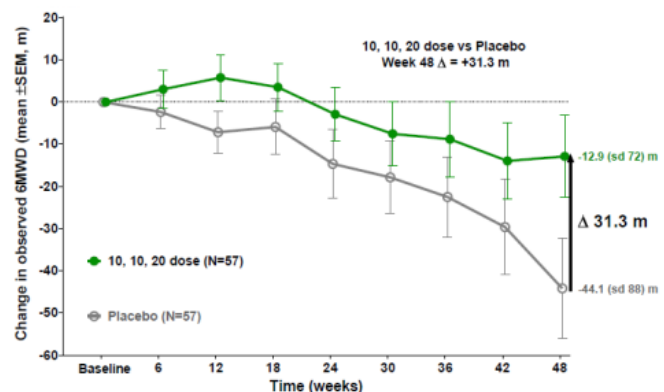


Figura 2. Cambio medio en el 6MWD por visita (cITT). 6MWD = 6 Minutes Walking Distance Test; cITT = población por intención de tratar corregida; SEM = error estándar de la media.

A las 48 semanas habían progresado (deterioro del 10 % en la prueba de los 6 minutos) el 44 % de los pacientes que recibían placebo comparado con el 48 % de los que recibían atalureno a la dosis alta y 26 % de los que recibían la dosis baja (p nominal = 0,0326, p ajustada = 0,0652).

La evaluación de la eficacia en términos de función muscular (tiempo en descender o ascender 4 escalones, correr/andar 10 metros o ponerse de pie desde la posición supina) mostró que los pacientes que estaban en tratamiento con atalureno 10/10/20 con respecto a placebo reducían 2,4 segundos el tiempo en subir 4 escalones, 1,6 segundos en bajarlos y 1,5 segundos el tiempo en correr/andar 10 metros. Las reducciones con la dosis de 20/20/40 mg/kg fueron de alrededor de 1 segundo en bajar o subir escaleras. Ninguna de estas diferencias resultó estadísticamente significativa. No se detectaron cambios en el tiempo en ponerse de pie para ninguna dosis (ver tabla 1).

Tabla 1. Test con medición de tiempo y puntuación del método funcional

Endpoint*	Placebo		Atalureno 10, 10, 20 mg/kg				Atalureno 20, 20, 40 mg/kg			
	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Difference, mean (95% CI)	% Difference, mean ^b	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Difference, mean (95% CI)	% Difference, mean
Climb 4 stairs										
Time, s	6.0	4.8	6.9	2.4	-2.4 (-4.9, 0.0)	-50%	7.5	3.7	-1.2 (-3.6, 1.2)	-23%
Method score	4.0	-0.4	3.6	0.1	-2.4 (-0.1, 0.9)	--	3.9	-0.3	0.04 (-0.4, 0.5)	--
Descend 4 stairs										
Time, s	5.5	4.1	6.1	2.4	-1.6 (-4.3, 1.0)	-41%	6.7	3.1	-1.0 (-3.6, 1.6)	-24%
Method score	3.7	-0.1	3.3	0.2	0.2 (-0.2, 0.6)	--	3.6	-0.2	-0.1 (-0.5, 0.3)	--
Run/walk 10 m										
Time, s	6.7	3.2	7.5	1.7	-1.5 (-3.7, 0.7)	-47%	7.4	2.7	-0.4 (-2.6, 1.7)	-16%
Method score	4.8	-0.6	4.7	-0.4	0.2 (-0.1, 0.6)	--	4.6	-0.4	0.2 (-0.1, 0.6)	--
Supine to stand										
Time, s	11.5	3.2	10.8	3.2	-0.01 (-3.7, 2.3)	0%	12.3	3.0	-0.2 (-2.6, 2.1)	-6%
Method score	3.6	-0.4	3.7	-0.3	-0.1 (-0.2, 0.5)	--	3.6	-0.3	-0.1 (-0.3, 0.4)	--

* For timed function test, negative differences between atalureno and placebo represent better outcomes in atalureno-treated patients. For functional method scores, positive differences between atalureno and placebo represent better outcomes in atalureno-treated patients.

^b % Difference, mean calculation = atalureno Week 48 Δ / placebo Week 48 Δ

Asimismo, los resultados de la evaluación de la fuerza muscular fueron poco concluyentes (ver tabla 2).

Tabla 2. Miometría (ITT)

Endpoint*	Placebo		Atalureno 10, 10, 20 mg/kg			Atalureno 20, 20, 40 mg/kg		
	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Difference ^a , mean (95% CI)	Baseline, mean	Δ at WK 48, mean	Difference ^a , mean (95% CI)
Knee flexion	11.06	0.38	12.08	-0.07	-0.46 (-1.66, 0.75)	12.45	0.39	0.01 (-1.19, 1.20)
Knee extension	12.96	-1.85	12.81	-0.63	1.22 (-0.15, 2.59)	12.71	-0.59	1.26 (-0.10, 2.62)
Elbow extension	8.14	-0.35	7.66	-0.10	0.25 (-0.41, 0.91)	8.72	-0.50	-0.15 (-0.80, 0.51)
Elbow extension	6.77	-0.51	6.19	0.10	0.60 (-0.05, 1.26)	6.81	-0.28	0.22 (-0.43, 0.87)
Shoulder abduction	5.76	-0.28	5.81	-0.08	0.21 (-0.05, 0.90)	6.37	-0.96	-0.68 (-1.39, 0.02)

* Positive differences between atalureno and placebo represent better outcomes in atalureno-treated patients.

Los resultados de otras medidas complementarias como el nivel de actividad diaria con un dispositivo de tipo podómetro o el uso de la silla de ruedas son difíciles de interpretar. Tampoco se observó un impacto claro en el número de caídas diarias (incremento de 0,18 caídas/día en el grupo placebo versus decremento de 0,04 caídas/día en atalureno 10/10/20 mg/kg y de 0,12 caídas/día en atalureno 20/20/40 mg/kg).

El análisis de subgrupos muestra una mayor respuesta en el grupo de pacientes en fase de declive (definida como aquellos pacientes entre 7 y 16 años, con capacidad para caminar al menos 150 metros en el Test de los 6 minutos, aunque una distancia <80 % a la esperada para su edad y en tratamiento con corticoides), alcanzándose en este subgrupo una diferencia de 50 metros entre la distancia que caminaban los pacientes en placebo y atalureno 10/10/20 mg/kg (p = 0,0096).

Un estudio posterior (estudio 20) se realizó a petición de la EMA como requerimiento vinculado a la autorización condicional del atalureno en el año 2014. Este estudio debía confirmar los resultados obtenidos en el estudio 007 para el subgrupo de pacientes que se encuentran en la fase de declive de la capacidad de deambulación. En dicho estudio se incluyeron 230 pacientes (115 en el brazo de atalureno). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable principal (diferencia en el cambio en el Test de los 6 Minutos entre atalureno y placebo a la semana 48 de 15,4m [p=0,213]). Otras variables evaluadas, como la *North Star Ambulation Assessment* no alcanzaron diferencias significativas respecto a placebo (14).

Se realizaron análisis *post-hoc* del estudio 20; en uno de ellos se definieron tres categorías de pacientes en función del valor inicial del Test de los 6 Minutos; en la categoría intermedia, con valores iniciales entre 300 y 400m, las diferencias en el Test de los 6 Minutos a la semana 48 fueron de 47,2m (p=0,007) respecto a placebo. En el estudio 007, la diferencia para este mismo subgrupo de pacientes (32 atalureno vs 31 placebo) a la semana 48 fue de 49,9 m (p=0,0125). Un análisis de sensibilidad posterior no confirmó las diferencias en este subgrupo, y se observaron inconsistencias entre los resultados de la variable primaria y las secundarias.

Seguridad

Durante el desarrollo clínico para la autorización inicial, un total de 588 sujetos recibieron atalureno, de los que 76 fueron voluntarios sanos, 218 varones con enfermedad de Duchenne, 270 varones y mujeres con fibrosis quística y un grupo de 24 pacientes con hemofilia A o B o con acidemia metilmalónica.

Globalmente, los acontecimientos adversos más frecuentes (en ≥ 20 % de los pacientes) comunicados con el producto fueron cefalea (40,7 %), diarrea (27,3 %), nasofaringitis (26,4 %), tos (25,0 %), dolor abdominal (21,8 %), fiebre (21,8 %), caídas (20,8 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (20,8 %).

Los pacientes con enfermedad de Duchenne recibieron tres niveles de dosis: 4/4/8 mg/kg, 10/10/20 mg/kg y 20/20/40 mg/kg. En el estudio controlado con placebo, los acontecimientos comunicados de forma muy frecuente (≥ 10 %) fueron: cefalea, náuseas y vómitos, y entre los frecuentes (entre el 1 y 10 % de los pacientes): disminución del apetito, mareo, hipertensión, tos, epistaxis, dolor abdominal, alto, flatulencia, diarrea, molestias en el estómago, dolor abdominal, estreñimiento, regurgitación, eritema, dolor en las extremidades, enuresis, quiste renal, polaquuria, coloración de la orina anormal, pirexia, fatiga y pérdida de peso. La incidencia de acontecimientos adversos a atalureno en estos estudios fue similar a la observada con placebo, salvo en una discreta mayor frecuencia de molestias gastrointestinales. No se relacionó tampoco la aparición de acontecimientos adversos con la dosis administrada.

De forma aislada se detectaron casos de elevación de enzimas hepáticas (considerado como un riesgo potencial), y de colesterol y triglicéridos, especialmente en pacientes en tratamiento corticoideo. Asimismo, se identificaron casos de elevación de la tensión arterial sistólica y en menor medida diastólica, a los que también contribuyó probablemente el tratamiento con corticoides y que precisó en algunos de ellos tratamiento antihipertensivo.

En los pacientes con fibrosis quística se detectó una interacción con aminoglucósidos intravenosos, con efecto claro sobre la función renal. Aunque el tratamiento con aminoglucósidos es una necesidad médica menos frecuente en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, debe tenerse en cuenta igualmente.

En relación con el mecanismo de acción del medicamento, y su efecto potencial sobre otros codones de finalización con riesgo de producción de proteínas anormalmente elongadas, en los análisis de

proteínas llevados a cabo por la compañía no se han detectado ningún hallazgo anormal. Sin embargo, es un riesgo que no puede descartarse totalmente.

Hubo además 115 pacientes que recibieron atalureno en el estudio 20. De manera general el perfil de seguridad observado es similar al estudiado en la autorización inicial, si bien el colesterol total, los triglicéridos y las LDL aumentaron por encima de los valores normales a la semana 48. Otro efecto adverso que se ha observado en ambos ensayos clínicos, y también en pacientes tratados con el medicamento ya comercializado (datos post-autorización), son las fracturas óseas. Son particularmente preocupantes aquellas que pueden ocurrir en las extremidades inferiores, ya que la inmovilización prolongada puede acelerar la pérdida de la deambulación.

DISCUSIÓN

Atalureno está autorizado de manera condicional para el tratamiento de aquellos pacientes con distrofia muscular de Duchenne debida a una mutación sin-sentido en el gen de la distrofina (diagnóstico genético) a partir de los 5 años que conserven la capacidad de deambulación. La indicación autorizada representa un pequeño subgrupo de los enfermos de esta patología (no superior al 15 %). Debido a su mecanismo de acción, no está indicado en pacientes con enfermedad de Duchenne causada por otros tipos de mutaciones. La Compañía ha estimado que el número de pacientes europeos susceptibles de ser tratados con este medicamento sería aproximadamente 860. Cabe destacar que el número de pacientes incluido en el estudio 007 y el estudio 20 puede considerarse una muestra muy representativa de la población tributaria de tratamiento.

La enfermedad de Duchenne es una enfermedad rara y grave, de evolución fatal y precoz, con una supervivencia que no suele superar la edad adulta joven (tercera década de la vida).

La eficacia de atalureno se estableció inicialmente en base a su acción sobre la marcha: los niños que recibieron una dosis de 10/10/20 mg/kg de atalureno durante aproximadamente un año caminaron 31,3 metros más que los tratados con placebo. Asimismo, este grupo mostró un menor deterioro de la marcha con el tiempo. Dado el carácter progresivo de la enfermedad, en los pacientes tratados con atalureno se observó un enlentecimiento en dicha progresión más que una ganancia en sí. Al final del estudio los pacientes en tratamiento con placebo terminaron caminando 44,1 metros menos respecto a los 350 metros que caminaban al inicio, mientras que los que recibieron atalureno 10/10/20 mg/kg caminaron 12,9 metros menos. Resulta difícil estimar la relevancia clínica de la diferencia encontrada (31,3 metros), dada la poca especificidad de la variable utilizada (el Test de los 6 Minutos), su influencia por factores externos distintos a los musculares (efecto aprendizaje, motivación, fatiga, capacidad pulmonar y cardíaca, etcétera) y la ausencia de una referencia previa claramente establecida. El hecho de que la significación estadística se alcanzara sólo cuando los datos basales de dos pacientes fueran reemplazados en el análisis por valores previos cuestiona la robustez de los resultados.

Para valorar el impacto en la vida diaria resultan particularmente relevantes las variables secundarias estudiadas (como fuerza muscular, velocidad en realizar determinadas tareas, tiempo en silla de ruedas o caídas sufridas durante un día). En este sentido, estas variables mostraron una tendencia positiva, pero sin alcanzar significación estadística. Las magnitudes de las diferencias en la velocidad en realizar determinadas actividades fueron muy pequeñas (de 1 a 2 segundos menos en el tiempo en subir o bajar escalones, recorrer una distancia fija) o ausentes (no hubo diferencias en el tiempo necesario para levantarse del suelo), por lo que resultan igualmente difíciles de interpretar. Esto también es aplicable al tiempo pasado en la silla de ruedas, los pasos caminados o las caídas sufridas durante un día.

Tampoco se observó efecto sobre las medidas de fuerza muscular. Se ha atribuido a la propia acción de la distrofina, que tiene una acción estabilizante muscular, absorbiendo los impactos, más que de incremento de la fuerza (15). Esto apoyaría la acción observada sobre el enlentecimiento del deterioro, sin que fuera esperable un aumento de la capacidad de caminar. Por otro lado, el hecho de que la producción de distrofina en humanos no se haya confirmado en las biopsias musculares, genera incertidumbre sobre el efecto farmacodinámico del atalureno. La propia guía de referencia de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) señala que, aunque la cuantificación de la producción de distrofina podría tener un carácter sólo exploratorio, su detección resulta de valor como biomarcador de la acción del medicamento, algo que en este caso particular no ha podido constatarse (16).

El hecho de que en los pacientes tratados con la dosis alta de atalureno (20/20/40 mg/kg) no se haya detectado eficacia, siguiendo un comportamiento similar al del grupo placebo, genera dudas adicionales sobre la eficacia del medicamento. La Compañía ha sugerido que, de acuerdo a los datos preclínicos, estaría justificado por la existencia de una relación dosis-respuesta (o concentración plasmática y respuesta) en forma de campana, de modo que dosis mayores (o concentraciones superiores) producirían menor efecto que las inferiores. No existe una evidencia firme de esta hipótesis.

No se dispone de datos sobre el efecto de atalureno en las fases más avanzadas de la enfermedad y por ello, su uso no está recomendado en los pacientes sin capacidad de deambulación, puesto que no se ha demostrado beneficio en esta población. Por su mecanismo de acción parecería más razonable administrarlo en fases tempranas de la enfermedad y por ello el hecho de que el subgrupo de pacientes mayores de 7 años y con afectación evidente de la enfermedad sea el que más efecto sobre la marcha muestre (51 metros más que placebo) carece de plausibilidad biológica para justificar un tratamiento restringido en este grupo.

Con motivo de las incertidumbres mencionadas anteriormente, atalureno fue autorizado en el año 2014 de manera condicional a la espera de los resultados de un estudio (estudio 20) que validara los resultados obtenidos en el subgrupo de pacientes que se encuentran en la fase de declive de la capacidad de deambulación, ya que se trataría de una población en la que podría verse el efecto del medicamento de manera más pronunciada. En dicho estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre atalureno y placebo para la variable primaria, el cambio en el Test de los 6 Minutos a la semana 48, siendo la diferencia de 15,4m ($p=0,213$), valor por debajo del >30m establecido como diferencia clínicamente relevante, si bien los pacientes podrían considerar como relevantes valores más bajos.

Esta no confirmación del efecto de atalureno podría deberse a que la población incluida en el estudio 20 fuera demasiado heterogénea y por tanto similar a la del estudio 007, si bien esto no explicaría las diferencias en los resultados obtenidos en la variable principal entre ambos estudios.

Uno entre varios análisis *post-hoc* del estudio 20 categorizó a los pacientes según el Test de los 6 Minutos inicial. En el subgrupo de pacientes con valores iniciales entre 300 y 400m (considerados como aquellos que tendrían un declive moderado en la deambulación y los que permitirían por tanto una posible comparación con los pacientes incluidos en el estudio 007) las diferencias en el Test de los 6 Minutos a la semana 48 fueron de 47,2 m ($p=0,007$) respecto a placebo. En el estudio 007, la diferencia para este mismo subgrupo de pacientes (32 atalureno vs 31 placebo) a la semana 48 fue de 49,9 m ($p=0,0125$). Debe tenerse en consideración que los valores específicos de 300 y 400m son arbitrarios, que los datos no fueron confirmados en un análisis de sensibilidad posterior, y que se observaron discrepancias entre los resultados de la variable primaria y de las secundarias en este subgrupo de pacientes.

Otras variables evaluadas en el estudio 20, como la *North Star Ambulation Assessment* no alcanzaron diferencias significativas respecto a placebo.

Considerando todo lo anterior, no resulta posible establecer que el estudio 20 haya disipado las incertidumbres relativas al efecto de atalureno, por lo que la autorización permanece condicionada a la realización de un nuevo estudio en la que se obtengan datos de eficacia comparados con placebo durante 18 meses, seguidos de otros 18 meses de extensión en una fase abierta.

Desde el punto de vista de la seguridad, atalureno se asocia fundamentalmente efectos adversos gastrointestinales, cardiovasculares y renales, sin que exista entre los acontecimientos comunicados con mayor frecuencia ninguno de especial preocupación.

Sin embargo, otro efecto adverso que se ha observado en ambos ensayos clínicos, y también en pacientes tratados con el medicamento ya comercializado (datos post-autorización), son las fracturas óseas. Aquellas que ocurran en las extremidades inferiores, podrían llegar a acelerar la pérdida de la deambulación debido a la inmovilización prolongada.

Debe llevarse a cabo un seguimiento del perfil lipídico y de la tensión arterial. Mayor incertidumbre supone el potencial riesgo sobre la función renal y sobre la producción de proteínas anómalas (elongadas).

CONCLUSIÓN

Atalureno es el primer medicamento que se autoriza para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad grave y progresiva responsable de muerte prematura, habitualmente antes de los 30 años, para la que actualmente no existen otros tratamientos disponibles. Este medicamento está indicado únicamente en pacientes con una mutación sin-sentido en el gen de la distrofina, con al menos 5 años de edad y que conserven la capacidad de deambulación.

Las evidencias de eficacia son frágiles, ya que, a pesar de que se ha incluido en los ensayos clínicos una proporción relevante de los pacientes potencialmente tributarios de recibir este tratamiento, no existe evidencia de una relación dosis-respuesta, la superioridad a placebo se concluye en un reanálisis *post-hoc* del estudio a doble ciego y los resultados del estudio confirmatorio vinculado a la autorización condicional no han sido los esperados. Por otra parte, no se ha confirmado que el tratamiento con atalureno incremente la producción de distrofina muscular.

A partir de los datos existentes se ha sugerido que atalureno podría tener un efecto sobre la capacidad de ejercicio, consistente en un enlentecimiento de la progresión más que como una mejora de la marcha, aunque hasta el momento esto no parece trasladarse a un beneficio significativo para los pacientes en variables de interés para la vida diaria (como fuerza muscular, velocidad en realizar determinadas tareas, tiempo en silla de ruedas o caídas sufridas durante un día). Por ello, la relevancia del efecto es difícil de establecer. Tampoco ha sido posible identificar ningún subgrupo de pacientes con plausibilidad biológica para señalarlos como mejores candidatos al tratamiento con este medicamento.

No se ha demostrado ningún efecto de atalureno sobre el curso y la progresión de la enfermedad. Asimismo, no hay datos sobre el efecto de este medicamento en pacientes en fases más avanzadas.

Los datos obtenidos del estudio 20 no han permitido reducir las incertidumbres respecto a la eficacia del medicamento, de manera que se mantiene la autorización condicionada a la espera de nuevos datos de eficacia, que serán necesarios para confirmar el beneficio de atalureno.



CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La Dirección general de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido la resolución de no financiación para Translarna® (atalureno).

REFERENCIAS

1. Bushby K et al.: The diagnosis and management of Duchenne Muscular Dystrophy – Part 1 Lancet Neurology 9(1): 77-93: 2010.
2. Pichavant C. et al.: Current status of pharmaceutical and genetic therapeutic approaches to treat DMD. Mol Ther. 2011 May; 19(5):830-40.
3. European Commission. Eurostat. Population and population change statistics. EU-27 population continues to grow. EC Eurostat Web site. Accessed Oct 15, 2013. Updated 2012.
4. http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Population_and_population_change_statistics#EU-27_population_continues_to_grow.
5. Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares. Sociedad Española de Neurología. Algoritmos diagnosticos en las miopatías hereditarias. www.sen.es.
6. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Distrofia muscular de Duchenne.- (http://www.orpha.net/consor/cgi-in/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=98896).
7. Samuel I. Pascual-Pascual. Tratamiento con oligonucleótidos antisentido en la enfermedad de Duchenne. Rev Neurol 2012; 54 (Supl 3): S31-S39.
8. Burgunder J.-M. et al.: EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. European Journal of Neurology 18:207-217 (2011).
9. Distrofia muscular de Duchenne: actualidad y perspectivas de tratamiento L.B. López-Hernández a,c,d, N.A. Vázquez-Cárdenas a,c, E. Luna-Padrón b REV NEUROL 2009; 49 (7): 369-375.
10. Maria de los Angeles Beytía, Julia Vry, Janbernd Kirschner Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectivas Acta Myologica 2012; XXXI: p. 4-8).
11. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9:177-89.
12. Ficha Técnica de Translarna disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002720/WC500171813.pdf.
13. EPAR de Translarna disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002720/WC500171816.pdf.
14. Renewal de Translarna disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002720/WC500222769.pdf.
15. Kole R and Leppert BJ Targeting mRNA Splicing as a Potential Treatment for Duchenne Muscular Dystrophy. Discovery Medicine, Volume 14, Number 74, July 2012.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Draft (EMA/CHMP/236981/2011).

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Programa de Evaluación, Seguimiento y Financiación de Tratamientos Farmacológicos de Alta Complejidad del CatSalut

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neurología, Sociedad Española de Farmacología Clínica, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación Española de Enfermedades Neuromusculares, la Federación Española de Enfermedades Raras y Duchenne Parent Project España han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Fe de erratas

Con fecha 8 de junio de 2017, se han corregido las siguientes erratas:

Donde decía ataluren debe decir atalureno.

Donde decía Translana debe decir Translarna.