

Informe de seguridad

Medicamentos y Productos Biológicos

Informe de Seguridad No. 360-2024
Bogotá, 19 noviembre 2024

El Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) comunica la siguiente información de seguridad:

Asunto: Estado de la comercialización de atalureno en la Unión Europea y otras agencias de referencia

No. identificación interna del Informe de Seguridad: 3000-1092-2024

Enlace Relacionado

Descripción del caso

En el mes de enero de 2024 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) emitió un informe cuya conclusión principal fue que los estudios llevados a cabo con el fármaco atalureno no mostraron datos concretos que avalaran su eficacia clínica en el tratamiento de la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). La Comisión Europea ha tomado estos resultados y ha decidido no renovar la autorización de comercialización del atalureno (Nombre comercial Translarna®), la cual databa del año 2014. No obstante, la compañía farmacéutica titular del producto ha solicitado un nuevo examen sobre la opinión emitida por EMA en junio de 2024, por lo que la Agencia estudiará el caso y emitirá recomendaciones finales.

Este informe tiene como fin resumir brevemente la historia de aprobación del fármaco atalureno y su situación actual en agencias de referencia, a fin de informar a profesionales de salud interesados en esta tecnología farmacéutica para el tratamiento de DMD.

Antecedentes

La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad huérfana (incidencia entre 1/3500 y 1/9000 recién nacidos vivos varones) en la que los músculos del cuerpo comienzan a desgastarse y debilitarse. Esto se debe a que se deja de producir una proteína llamada distrofina, la cual es la encargada de proteger al sarcolema muscular en movimientos de contracción, dando estabilidad y soporte estructural. La deficiencia de la proteína nombrada con anterioridad genera como consecuencias: daño del sarcolema, pérdida de la homeostasis del calcio en el citoplasma y, finalmente, pérdida de la fibra muscular, la cual se necrosa y es reemplazada por tejido fibroadiposo.

Las consecuencias en los pacientes son notorias desde edades en torno a los 3 años, ya que el paciente empieza a tener retraso en la marcha normal, ya sea caminando con caídas frecuentes o con tendencia a caminar de puntillas. Con el paso de los años la debilidad empeora progresivamente, desarrollándose escápula alada e hiperlordosis lumbar para estabilizar la marcha. La enfermedad progresa irremediablemente hacia la pérdida de la marcha (etapa de silla de ruedas) y hacia complicaciones a nivel respiratorio, cognitivo, cardíaco y osteomuscular, incluyendo trastornos de la deglución.

La distrofia muscular de Duchenne es causada por una mutación en el cromosoma X y es de carácter recesivo; concretamente donde se encuentra el gen que codifica a la proteína distrofina. La mayoría de los casos de DMD están asociados a madre portadora asintomática, aunque un porcentaje de casos se deben a mutaciones de novo.

El atalureno es un fármaco cuyo mecanismo de acción es facilitar la lectura ribosómica del ARN mensajero (ARNm) que contiene un codón de parada prematuro. En pacientes con DMD, este codón de parada prematuro finaliza la traducción de la distrofina, haciendo que esta no sea funcional o no se sintetice. Por lo tanto, el uso de atalureno podría dar lugar a que la distrofina se sintetice de manera correcta.

El atalureno fue aprobado para comercialización por la EMA en 2014, bajo monitoreo adicional y con aprobación condicional, pues al tratarse de un tratamiento para una enfermedad huérfana se consideró mayor el beneficio de su aprobación para la salud pública que el riesgo de que los datos necesarios para su aprobación fuesen menos detallados (algo que suele pasar en medicamentos para enfermedades huérfanas por la poca disponibilidad de pacientes para ensayos clínicos).

En 2022 el CHMP acogió una solicitud del titular del producto Translarna® de realizar una reevaluación respecto del concepto del Comité en 2016, quien “consideró que todavía había incertidumbres sobre los efectos beneficiosos del medicamento”. Los nuevos estudios realizados

entre 2022 y 2023 mostraron que “No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre Translarna ® y placebo (un tratamiento ficticio) en cuanto a la distancia que los pacientes podían caminar en seis minutos después de 18 meses de tratamiento; esto significa que la diferencia observada puede deberse al azar. Los resultados en la población más amplia de pacientes no confirmaron el efecto observado en el estudio inicial que respaldó la autorización de comercialización”.

La decisión de la EMA sobre no renovar la autorización de comercialización en septiembre de 2023 fue confirmada en enero de 2024 y avalada por la Comisión Europea en mayo de 2024 tras una querrela presentada por el titular de comercialización ante la Corte de Justicia de la Unión Europea. El titular de registro sanitario presentó una solicitud de revisión en julio de 2024, la cual está pendiente de decisión final; es por esto que a la fecha de este informe el atalureno sigue aprobado para su comercialización en Europa.

Una revisión del estado de comercialización del medicamento arroja que en Estados Unidos la FDA rechazó la comercialización de Translarna ® en el año 2016. Así mismo, el titular de la comercialización del producto declinó la solicitud de comercialización en Canadá antes de que se tomara una decisión al respecto de su comercialización en ese país. Finalmente, se encuentra que el medicamento sí está aprobado para su uso en Brasil.

Adicionalmente, se revisó en la base de datos Vigilyze™ acerca de las reacciones adversas reportadas a nivel global. UN total de 278 casos fueron encontrados, de los cuales 87 (31,3%) corresponden a casos serios. Los términos más reportados de reacciones adversas fueron: Incapacidad para caminar (31 casos), Uso de un fármaco fuera de indicación (30 casos), Vómitos (24 casos), Náuseas (20 casos) y Dolor abdominal (18 casos).

Productos aprobados en Colombia

En el país no hay productos con el principio activo atalureno aprobados para su comercialización. Este fármaco tampoco se encuentra en el más reciente Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles (corte a 2 de septiembre de 2024)

Análisis y conclusiones

De la revisión realizada por el Grupo de Farmacovigilancia, se concluye que:

El atalureno es un fármaco indicado para la DMD cuyo uso está aprobado en la Unión Europea y en Brasil

Los datos disponibles dejan bastantes dudas sobre la efectividad del medicamento en el retraso de la progresión de la DMD.

Al momento no hay productos que contengan atalureno aprobados en Colombia, así como ningún medicamento indicado específicamente contra la DMD.

Información para profesionales de la salud

El CHMP de la EMA ha evaluado minuciosamente datos clínicos acerca de la evaluación de eficacia del atalureno en pacientes con DMD, Los resultados de estas evaluaciones no proveen evidencia contundente que confirme la efectividad del fármaco. La aprobación de comercialización en Europa permanece vigente hasta tanto no se resuelva la última solicitud de apelación por parte del titular de comercialización

Atalureno no está disponible en Colombia para su uso, ni aprobado como Medicamento Vital No Disponible.

Con base a las evaluaciones adelantadas por las diferentes agencias regulatorias de referencia se recomienda no contemplar el medicamento atalureno para el tratamiento de pacientes con DMD.

Referencias Bibliográficas

European Medicines Agency. EMA recommends non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna. Última modificación Julio 11 de 2024. Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna-0>

Salas, A. C. (2014). Distrofia muscular de Duchenne. *Anales de Pediatría Continuada*, 12(2), 47–54. [https://doi.org/10.1016/s1696-2818\(14\)70168-4](https://doi.org/10.1016/s1696-2818(14)70168-4)

Guerra-Torres, M., Suárez-Obando, F., García-Roblesa, R., & Ayala-Ramírez, P. (2019). Distrofia Muscular de Duchenne/Becker. *Pediatría*, 52(1), 8–14. <https://doi.org/10.14295/p.v52i1.112>

European Medicines Agency. Ficha técnica para Traslarna (Atalureno). Consultada 26 de septiembre de 2024. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/translarna-epar-product-information_es.pdf

Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 23 de 2023 “Por medio de la cual se actualiza el listado de enfermedades huérfanas - raras.” Diario Oficial No. 52.267 de 4 de enero de 2023.

República de Colombia.

McDonald, C.M.; Wu, S.; Gulati, S.; Komaki, H.; Escobar, R.E.; Kostera-Pruszczyk, A.; Vlodayets, D.; Chae, J.-H.; Jong, Y.-J.; Karachunski, P.; et al. Safety and Efficacy of Ataluren in NmDMD Patients from Study 041, a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PL5.001). 2023, p. 2374

PTC Therapeutics. "PTC Receives Refuse to File Letter from FDA for Translarna™ (ataluren)". Nota de prensa. Publicada 23 de febrero de 2016. Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.prnewswire.com/news-releases/ptc-receives-refuse-to-file-letter-from-fda-for-translarna-ataluren-300224506.html>

Health Canada. "Regulatory Decision Summary - ataluren (*Translarna)". Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/regulatory-decision-summary-detailTwo.php?linkID=RDS00182&wbdisable=true>

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Registros Sanitarios Vigentes. Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp

Uppsala Monitoring Centre - Vigilyze. Base de datos acceso restringido. Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/>

Ministerio de Salud y Protección Social. Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles. Publicación 2 de septiembre de 2024. Disponible en: https://www.invima.gov.co/sites/default/files/medicamentos-productos-biologicos/Vitales%20no%20disponibles/Establecimientos/2024/listado_de_medicamentos_vitales_no_disponibles.pdf

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Consultas de Medicamentos. Término de búsqueda: "Translarna (Nome Do Produto)". Consultado 26 de septiembre de 2024. Disponible en: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=translarna>

En los siguientes enlaces podrá acceder directamente a la información de su interés en la página web del Invima.

Realizar peticiones, quejas, reclamos, denuncias o sugerencias:

<https://bit.ly/3yRYhF2>

Consultar registros sanitarios:

<https://bit.ly/3kXpmyk>

Reporte eventos adversos:

Reportar eventos adversos

Farmacovigilancia:

<https://primaryreporting.who-umc.org/CO>

Tecnovigilancia:

<https://bit.ly/3NyIBLY>

Reactivovigilancia:

<https://bit.ly/3PF2aDp>