

## La suspensión de Ataluren para la distrofia muscular de Duchenne debido a mutaciones sin sentido es una decisión equivocada

### *Stopping Ataluren for Duchenne muscular dystrophy due to nonsense mutations is a wrong decision*

Otman Fernández-Concepción, MD PhD

Señora Editora:

El 26 de enero de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) anunció que su Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) confirmó la recomendación de no renovar la autorización para la comercialización del medicamento Translarna (ataluren) para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD), argumentando que su eficacia no ha sido comprobada.<sup>1</sup>

El CHMP es el organismo encargado de formular los dictámenes de la EMA en asuntos relacionados con medicamentos de uso humano. Durante su reunión del 22 al 25 de enero de 2024, en la que participaron 32 miembros sin formación ni experiencia en enfermedades neurológicas o neuromusculares, se tomó la decisión de recomendar la no renovación de la autorización. Sin embargo, esta conclusión fue superficial, ya que se basó únicamente en los aspectos metodológicos tradicionales, sin tener en cuenta los desafíos específicos asociados con el desarrollo de fármacos pediátricos para enfermedades raras, como es el caso de la DMD.

El 31 de enero de 2024, la Agencia de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA) de Ecuador, basándose en una supuesta actualización de información de seguridad del medicamento ataluren por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, decide suspender la importación o el uso de este medicamento en el país, interpretando dicha comunicación como una "alerta sanitaria."

A continuación, expondré los argumentos que evidencian que la ARCSA tomó una decisión equivocada.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno muscular recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones en el gen DMD y la consecuente pérdida completa de la expresión de la proteína distrofina. Esto conlleva a una degeneración progresiva del músculo esquelético, que se manifiesta clínicamente como debilidad muscular progresiva con un patrón evolutivo relativamente predecible, culminando con la muerte en la tercera o cuarta década de la vida.<sup>2</sup>

Entre el 10% y el 15% de los pacientes con DMD presentan una mutación sin sentido que provoca la inserción de un codón de terminación prematura en el ARNm, lo que resulta en la interrupción de la traducción por parte del ribosoma y la imposibilidad de sintetizar el resto de la distrofina. Ataluren promueve la lectura de los tres codones sin sentido en líneas celulares estables que albergan alelos sin sentido.<sup>3</sup>

La eficacia de ataluren se evidenció en un metaanálisis de dos ensayos clínicos, que incluyeron datos de todos los pacientes que recibieron ataluren a una dosis de 40 mg/kg/día o placebo en el ensayo de fase IIb (ataluren, n = 57; placebo, n = 57) y en el ensayo ACT DMD (ataluren, n = 114; placebo, n = 114). Los resultados combinados de ambas poblaciones, con intención de tratar, revelaron una diferencia estadísticamente significativa a favor de ataluren en la distancia caminada en 6 minutos desde el inicio hasta la semana 48 (diferencia de medias: 17,2 metros; intervalo de confianza del 95%: 0,2 a 34,1; p = 0,047). Asimismo, se observaron beneficios estadísticamente significativos a favor de ataluren en el tiempo necesario para subir y bajar cuatro escalones.<sup>4</sup>

Otros estudios han corroborado la efectividad de ataluren al contrastar los resultados de un registro de pacientes con DMD en tratamiento con ataluren frente a un registro de historia natural de la enfermedad.

El Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence (STRIDE) es un registro internacional observacional y continuo que evalúa la seguridad y eficacia de ataluren en pacientes con DMD que presentan mutaciones sin sentido en el contexto de la práctica clínica habitual a nivel mundial.<sup>5</sup> Por otro lado, el Estudio de Historia Natural de Duchenne llevado a cabo por el Grupo Internacional Cooperativo de Investigación Neuromuscular (CINRG, por sus siglas en inglés) fue un estudio prospectivo y longitudinal que incluyó a pacientes de entre 2 y 4 años de edad con diagnóstico confirmado de DMD, en total 440 pacientes.

Con el objetivo de minimizar el sesgo y facilitar una comparación sólida entre STRIDE y CINRG, se llevó a cabo un análisis de puntuaciones de propensión para identificar un subgrupo de pacientes en CINRG que fueran comparables a los pacientes en el Registro STRIDE, de acuerdo con los factores de predicción establecidos para la progresión de la enfermedad. Las variables de resultado evaluadas fueron los hitos de la historia natural de la enfermedad y las pruebas funcionales.<sup>5,6</sup>

Además de las diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes inscritos en el registro STRIDE en todas las pruebas funcionales, incluyendo la distancia caminada en 6 minutos (6MWD), el tiempo necesario para subir y bajar 4 escalones, y el tiempo de demora para levantarse de decúbito supino, los datos más relevantes están relacionados con los hitos de la historia natural de la enfermedad. Los pacientes tratados con ataluren demostraron beneficios significativos en los siguientes hitos: la edad en la que se perdió la marcha (14,5 años vs. 11 años), el porcentaje de individuos que perdieron la marcha a los 10 años (1,7% vs. 22,7%), y la proporción de pacientes con una disminución de la capacidad vital forzada a menos de 1 litro (2,2% vs. 20%) (5,6).

En el registro STRIDE, se registraron efectos adversos en 131 de 284 pacientes (46,1%), siendo en su mayoría leves (15,8%) o moderados (18,0%), y solo el 3,2% de ellos se consideraron relacionados con ataluren. Los efectos adversos más frecuentes (en > 1% de los pacientes) fueron la incapacidad para caminar (11,6%), caídas (5,6%), cefaleas (4,6%), dolor de espalda (3,9%), fracturas de fémur (3,5%), dolor abdominal (3,2%), esguinces de ligamentos (2,8%), vómitos (2,5%), estreñimiento y tos (2,1%), nasofaringitis, dolor abdominal superior, diarrea, artralgias, mialgias y cataratas (1,8%). Veintisiete pacientes (9,5%) experimentaron un total de 43 efectos adversos graves; de estos, 23 pacientes utilizaron corticosteroides y cuatro no.<sup>5</sup>

El desarrollo de fármacos de uso pediátrico para enfermedades raras plantea una serie de desafíos: 1. atraer el interés de los patrocinadores, 2. un pequeño número de pacientes afectados, 3. dificultades con el diseño del estudio, 4. falta de medidas de resultado definitivas y herramientas de evaluación, 5. la necesidad de salvaguardas adicionales para los niños como población vulnerable, y 6. obstáculos logísticos para completar los ensayos; especialmente el seguimiento a largo plazo.<sup>7</sup>

Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) representan la mejor garantía para una evaluación rigurosa de la eficacia y seguridad de los tratamientos, en el contexto de enfermedades raras, esto no siempre es factible. En el caso específico de la DMD, los ECA se han diseñado con una comprensión limitada de la evolución natural de la enfermedad y con el uso de medidas clínicas que exhiben una gran variabilidad.<sup>8</sup> Se ha sugerido la utilización de diseños adaptativos y la incorporación de datos del mundo real posteriores a la comercialización. Sin embargo, esto último plantea preocupaciones debido a la ausencia de aleatorización, como el sesgo de selección y los factores de confusión; no obstante, se han propuesto ciertos enfoques epidemiológicos para mitigar estos problemas.<sup>9</sup>

Ataluren cuenta con la recomendación del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido<sup>10</sup> y está aprobado por el Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) del Reino Unido.<sup>11</sup> Hasta la fecha de redacción de este artículo, ningún país que utilice ataluren, incluyendo aquellos en Latinoamérica, ha tomado una medida similar como resultado de la recomendación del CHMP. Además, hasta la fecha actual, la comercialización de ataluren sigue siendo autorizada en Europa, según lo indica el sitio web de la EMA.<sup>12</sup>

La decisión de la ARCSA evidencia dos errores conceptuales: 1. Considerar una recomendación del CHMP como una decisión de la EMA y 2. Interpretar la noticia sobre la decisión del CHMP como una alerta de seguridad. Además, la ARCSA no llevó a cabo un análisis de la situación clínica de los pacientes en tratamiento en Ecuador ni buscó la opinión de expertos nacionales en el tema. Consideramos que esta decisión es equivocada y debe ser revertida en beneficio de los pacientes que reciben este tratamiento en Ecuador.

## Referencias

1. European Medicines Agency. EMA confirms recommendation for non-renewal of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna. European Medicines Agency; 2024. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna>

2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–67. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3)
3. Li S, Li J, Shi W, Nie Z, Zhang S, Ma F, et al. Pharmaceuticals Promoting Premature Termination Codon Readthrough: Progress in Development. *Biomolecules.* 2023;13(6):988. <https://doi.org/10.3390/biom13060988>
4. Campbell C, Barohn RJ, Bertini E, Chabrol B, Comi GP, Darras BT, et al. Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *J Comp Eff Res.* 2020;9(14):973–84. <https://doi.org/10.2217/ceer-2020-0095>
5. Mercuri E, Muntoni F, Osorio AN, Tulinius M, Buccella F, Morgenroth LP, et al. Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study. *J Comp Eff Res.* 2020;9(5):341–60. <https://doi.org/10.2217/ceer-2019-0171>
6. Mercuri E, Osorio AN, Muntoni F, Buccella F, Desguerre I, Kirschner J, et al. Safety and effectiveness of ataluren in patients with nonsense mutation DMD in the STRIDE Registry compared with the CINRG Duchenne Natural History Study (2015–2022): 2022 interim analysis. *J Neurol.* 2023;270(8):3896–913. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11687-1>
7. Epps C, Bax R, Croker A, Green D, Gropman A, Klein AV, et al. Global Regulatory and Public Health Initiatives to Advance Pediatric Drug Development for Rare Diseases. *Ther Innov Regul Sci.* 2022;56(6):964–75. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00409-w>
8. Subbiah V. The next generation of evidence-based medicine. *Nat Med.* 2023;29(1):49–58. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02160-z>
9. Swift B, Jain L, White C, Chandrasekaran V, Bhandari A, Hughes DA, et al. Innovation at the Intersection of Clinical Trials and Real-World Data Science to Advance Patient Care. *Clin Transl Sci.* 2018;11(5):450–60. <https://doi.org/10.1111/cts.12559>
10. NICE. Recommendations for Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene [Internet]. London: NICE; 2023 [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/HST22/chapter/1-recommendations>
11. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. MHRA-100098-PIP01-21-M01 (update). MHRA; 2021. <https://cms.mhra.gov.uk/pip/mhra-100098-pip01-21-m01-update>
12. European Medicines Agency. Translarna. European Medicines Agency; 2023. [cited 2024 Feb 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarnai>

*Palabras clave:* ataluren, distrofina, distrofia muscular de Duchenne, mutación sin sentido, enfermedades raras  
*Keywords:* ataluren, dystrophin, Duchenne muscular dystrophy, nonsense mutation, rare diseases