

Translarna® (atalureno): el CHMP europeo recomienda la revocación de su autorización de comercialización

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha tenido en cuenta la totalidad de la información disponible sobre ▼Translarna® (atalureno), que incluye tanto los datos en los que se basó la autorización de comercialización, como los generados por las obligaciones específicas de los estudios 020 y 041.

El CHMP ha tenido en consideración los análisis adicionales que incluyen información del Registro STRIDE (estudio 025o) y los estudios pediátricos 045 y 046.

La AEMPS informará sobre la decisión final de la Comisión Europea, así como de la fecha efectiva de la retirada de la comercialización de ▼Translarna®.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios (AEMPS) ha informado de la decisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendando no renovar la autorización de comercialización de ▼Translarna® (atalureno), un medicamento autorizado en 2014 para el tratamiento de pacientes ambulantes con distrofia muscular de Duchenne, una enfermedad causada por una mutación sin sentido en el gen de la distrofina (AEMPS, 2023).

En 2014, ▼Translarna® obtuvo una autorización condicional que significa que estaba sujeta a renovaciones anuales basadas en los resultados de los estudios adicionales, impuestos al titular de autorización de comercialización.

En 2016, cuando se renovó la autorización de comercialización, el CHMP solicitó un nuevo estudio con el fin de confirmar la eficacia de ▼Translarna®, en particular en los pacientes en fase progresiva de pérdida de deambulación, ya que se esperaba que tuvieran mejor respuesta.

El estudio 041 era un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 360 pacientes de 7 años y mayores, con distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina. A la fase doble ciego de 72 semanas le siguió otra fase de 72 semanas en la que los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir ▼Translarna®.

La variable principal fue el cambio en el test de 6 minutos (6MWT) a las 72 semanas con respecto a la medida basal. En el subgrupo de pacientes en fase de deterioro progresivo de la deambulación (n= 185) el cambio medio en el 6MWD desde la basal fue -81,8 metros en el brazo de ▼Translarna® vs. -90,09 metros en el grupo de placebo, con una diferencia de 8,26 metros (IC_{95%}: (-26,05) - (-9,53); p= 0,36).

Para la población completa (n= 359), el cambio medio en el 6MWT fue -53,01 metros en el grupo de ▼Translarna® vs. -67,43 en el grupo de placebo (diferencia de 14,42 metros, IC_{95%}: 1,83 - 27,01; p nominal= 0,025).

Las variables secundarias principales fueron el cambio medio en la variable compuesta de prueba de función cronometrados (TFC) (tiempo en correr/andar 10 metros + tiempo en subir 4 escalones + tiempo en bajar 4 escalones) y el cambio en la escala de evaluación ambulatoria North Star. La diferencia para los TFC fue de -1,04 segundos (IC_{95%} -0,204 - 5,204; p nominal= 0,09), y la diferencia en la escala total NSAA fue de 0,9 puntos (IC_{95%} -0,22 - 2,02; p nominal= 0,13).

El CHMP concluyó que el estudio 041 no ha confirmado la eficacia de ▼Translarna®. Estos resultados se consideraron particularmente relevantes, ya que el estudio incluyó una población que se esperaba fuera más sensible a los efectos del medicamento.

El CHMP revisó los datos de los estudios 007, 020 y 041, así como los del estudio basado en el registro STRIDE que comparó los resultados de este registro con los datos de la historia natural. El CHMP tuvo en cuenta los resultados que se observaron en el retraso en la pérdida de deambulación, pero no pudo llegar a

una conclusión dadas las dudas metodológicas y la incertidumbre relacionada con las comparaciones indirectas.

Por todo ello, el CHMP ha concluido que, de acuerdo con los datos generados y proporcionados, la eficacia de ▼Translarna® no se ha demostrado y, por tanto, no se puede renovar la autorización de comercialización.

El pasado 4 de octubre, la empresa que comercializa ▼Translarna® solicitó un nuevo examen del dictamen del CHMP sobre la solicitud de renovación de la autorización de comercialización de ▼Translarna®. Una vez recibidos los motivos de la solicitud, el CHMP volverá a examinar su recomendación y emitirá una recomendación final (EMA, 2023).

Una vez finalizado el reexamen, la EMA enviará la opinión final del CHMP sobre la solicitud de renovación a la Comisión Europea, que emitirá una decisión final legalmente vinculante aplicable en todos los Estados miembros de la UE (EMA, 2023).

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES

- El CHMP ha recomendado no renovar la autorización de comercialización de ▼Translarna®, por lo que ya no estará disponible en la Unión Europea.
- Esto se debe a que un estudio que se había diseñado para confirmar el beneficio de ▼Translarna® en los pacientes con una mutación sin sentido en la distrofia muscular de Duchenne, incluyendo los pacientes en la fase de deterioro progresivo de la deambulación en los que se esperaba observar un mayor beneficio, no ha cumplido su objetivo.
- Los resultados se han confirmado tras una revisión completa de todos los datos disponibles sobre beneficios y riesgos de ▼Translarna®, que tuvo en cuenta los resultados de los estudios, el estudio basado en el registro de pacientes y la opinión de expertos en neurología y representantes de pacientes.
- Si usted o sus hijos están tomando ▼Translarna®, debe hablar con su médico sobre la interrupción del tratamiento.

RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

- La eficacia de ▼Translarna® no se ha confirmado tras una revisión completa de los datos disponibles sobre sus beneficios y riesgos. Por tanto, la autorización condicional no se renovará y el medicamento dejará de estar disponible en la Unión Europea.
- No deben iniciarse nuevos tratamientos con ▼Translarna® (atalureno).
- Informe a sus pacientes que estén siendo tratados con ▼Translarna® y discuta con ellos las alternativas disponibles.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Información de la AEMPS sobre ▼Translarna® (atalureno): el CHMP recomienda la revocación de su autorización de comercialización. Referencia: MUH, 16/2023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2023/docs/NI-MUH-16-2023-NI-Translarna.pdf> (consultado 05 de octubre de 2023).

European Medicines Agency (EMA). EMA recommends non-renewal

of authorisation of Duchenne muscular dystrophy medicine Translarna. 2023. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-non-renewal-authorisation-duchenne-muscular-dystrophy-medicine-translarna> (consultado 05 de octubre de 2023).

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 152 países.

¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

- **Con medicamentos autorizados**, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

- **Principalmente las RAM 'graves'** (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean medicamento importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

- **Con medicamentos de 'seguimiento adicional'** (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

- Las que sean consecuencia de **'errores de medicación'**, que ocasionen daño en el paciente;

- Las originadas por **'interacciones'** con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para **ciudadanos**, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

En Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.farmaceuticos.com> y <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/directorio-de-centros-autonomicos-del-sistema-espanol-de-medicamentos-de-uso-humano-sefv-h/>.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.