

**El Comité de Bioética de Aragón reunido en sesión plenaria
el 21 de octubre de 2015 ha aprobado por unanimidad el siguiente**

INFORME

USO DE ATALURÉN EN NIÑOS CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

Antecedentes

El Comité de Bioética de Aragón recibió el 7 de octubre de 2015 un escrito de la Directora General de Derechos y Garantías de los Usuarios solicitando que: "Vista la petición recibida ante el Departamento de Sanidad para prescribir y administrar el medicamento Atalurén bajo la modalidad de uso en condiciones especiales o uso compasivo a tres niños residentes en la Comunidad Autónoma de Aragón que padecen distrofia muscular de Duchenne, se solicita informe o declaración según corresponda del Comité de Bioética de Aragón con la mayor celeridad posible, con fin de aclarar los aspectos éticos de las posibles vías de acción según este caso".

2. La Comisión Permanente del Comité del Bioética de Aragón se reunió con carácter de urgencia el 8 de octubre de 2015 con el objeto de estudiar esta solicitud. Se realizó una valoración de los documentos y de la información disponibles al respecto:

- a) Informes clínicos de los tres pacientes donde el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet solicita el uso compasivo de Atalurén (fechados el 16-6-15).
- b) Informe de Posicionamiento Terapéutico de Atalurén del Ministerio de Sanidad, fechado en febrero de 2015, de carácter provisional. Se espera versión definitiva a final de año.
- c) Información proporcionada por la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del sistema sanitario público de Aragón sobre el coste actual de la prescripción del fármaco, teniendo en cuenta que todavía no tiene una aprobación definitiva ni precio fijado, que según la referencia de otros países de la Unión Europea se sitúa en torno a los 300.000 euros por paciente al año.

Comité de Bioética de Aragón

- d) Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

Por otro lado, se ha recabado información según la cual se ha realizado un ensayo clínico en fase II sobre el medicamento Atalurén, estando pendiente la publicación en medios científicos de impacto de los resultados de un ensayo clínico en fase III.

3. La Comisión Permanente concluye que se debe completar y contrastar la información disponible sobre este caso con el objeto de remitirla a los miembros del Comité de Bioética de Aragón para su estudio y proceder con la mayor celeridad a la elaboración del informe solicitado, para lo que se decide convocar un pleno extraordinario del Comité de Bioética de Aragón el 21 de octubre de 2015 con este único punto en el orden del día.

Consideraciones generales sobre la enfermedad de Duchenne

1. La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad genética de herencia recesiva ligada al cromosoma X que produce debilidad y atrofia muscular progresiva, aquejando preferentemente a varones, que en Europa afecta a 0.5 por cada 100.000 habitantes. La fisiopatología se resume en la afectación de la síntesis de una proteína llamada distrofina que se traduce en debilidad y atrofia muscular. Los síntomas se inician precozmente a los 3-4 años con debilidad en las piernas, antes de los 12 años aparece la incapacidad para caminar y tiene una esperanza de vida media de 25 años. No se dispone de un tratamiento curativo de la distrofia muscular de Duchenne y actualmente se manejan tratamientos paliativos, que tratan complicaciones como deformidades de columna, insuficiencia respiratoria y cardiaca y otras. Farmacológicamente se utilizan los corticoides para mantener la fuerza muscular y retrasar la evolución, que sin embargo no modifican la evolución fatal.

2. Nos encontramos ante un padecimiento catalogado dentro de las enfermedades raras, que afecta a una proporción reducida de la población y que en este caso además implica una grave afectación de la calidad de vida con una esperanza de vida muy limitada. Los pacientes y sus familias se encuentran sometidos a una sobrecarga de necesidades tanto materiales como psicológicas que requieren un especial soporte por parte de la comunidad en la que viven. La solidaridad es una seña de identidad de nuestro sistema sanitario que cuenta con el apoyo de la sociedad española. Esto se traduce en una aportación equitativa de los contribuyentes, con una distribución de recursos en función de las necesidades con

independencia del nivel socioeconómico. En coherencia con esta filosofía, la sociedad a través de sus órganos de representación y particularmente la autoridad sanitaria deben revisar con especial cuidado y sensibilidad la acogida que actualmente se está dando a las familias que cuidan a un paciente con distrofia muscular de Duchenne.

Consideraciones particulares sobre el uso de Atalurén

1. Existe una variante de la distrofia muscular de Duchenne que afecta al 10% del total, debida a una mutación sin-sentido en el gen de la distrofina (nmDMD) que supuestamente podría ser restaurada por un compuesto químico denominado Atalurén, el cual actualmente se encuentra en fase de investigación con ensayos clínicos en fase III para demostrar su eficacia.

2. La petición realizada al Departamento de Sanidad del Gobierno de Aragón para el uso de Atalurén en tres niños afectados por nmDMD se ha denominado bajo la modalidad de "uso en condiciones especiales o uso compasivo" por tratarse de un fármaco que no está comercializado, aunque sí autorizado por la Agencia Europea del Medicamento, requiriéndose para su prescripción y administración una serie de requisitos que establece el Real Decreto 1015/2009 de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

3. Las evidencias disponibles sobre la eficacia del fármaco son muy débiles. No se ha podido demostrar que el tratamiento con Atalurén incremente la producción de distrofina muscular. Tampoco se ha podido demostrar su efecto sobre el curso y la progresión de la enfermedad a largo plazo. En el ensayo clínico en fase II ya finalizado se ha observado, tras 48 semanas de seguimiento de los pacientes, una discreta mejora en la capacidad de ejercicio con un test de marcha de 6 minutos, al comparar el grupo de dosis baja de Atalurén (10/10/20 mgr/kg) con el placebo. Esta leve mejoría no se observó con la dosis alta del fármaco (20/20/40 mgr/kg), lo cual significa que no hay una respuesta dosis-dependiente. Esto sorprende puesto que de un medicamento se espera que aumente su eficacia con la dosis, aunque no sea de forma indefinida. O puede suceder que los efectos adversos contraindiquen las dosis excesivamente altas. Pero no se espera que disminuya el efecto al aumentar la dosis del fármaco. La valoración global de los resultados del conjunto de mediciones de rendimiento muscular plantea serias dudas sobre la significación clínica de algunos hallazgos estadísticamente significativos. En relación con la seguridad del fármaco, los efectos adversos durante el ensayo

Comité de Bioética de Aragón

clínico no fueron relevantes, aunque por la duración del experimento no se pueden descartar otros riesgos a más largo plazo.

4. El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad está en proceso de elaborar, a través de la comisiones competentes, el informe de posicionamiento terapéutico que lleve a determinar las condiciones de comercialización y financiación del fármaco Atalurén.

En el Reino Unido, el National Institute of Health and Care Excellence (NICE) ha emitido un informe en octubre de 2015 con la opinión de no recomendar Atalurén para personas con mutación sin sentido distrofia muscular de Duchenne, con los conocimientos actualmente disponibles. Considera que hay un alto grado de incertidumbre en la solidez de los resultados del ensayo clínico en fase II analizado. Es consciente de la necesidad de tener en cuenta el coste para que, en caso de autorizarlo el National Health Service, éste fuera razonable. La decisión ha sido no autorizar el tratamiento hasta que no se evalúen definitivamente los resultados del ensayo clínico en fase III citado más arriba, y recibir respuesta a la solicitud de nueva información hecha a la compañía farmacéutica promotora.

Estas discrepancias entre sistemas sanitarios públicos de diversos estados llevan a la duda de si pudo haber una precipitación por parte de la Agencia Europea del Medicamento al tomar la decisión de autorizar este fármaco, aunque fuera condicional, teniendo en cuenta los escasos datos sobre la eficacia del mismo.

5. Por otra parte es comprensible la situación de los padres o responsables de los niños, angustiada y llena de incertidumbre. Frente al pronóstico ya conocido de esta enfermedad, se presenta una luz de esperanza, que aunque sea muy tenue, justifica sus inquietudes y miedos así como el deseo de intentar una posible solución.

6. Se suscitan otras consideraciones relevantes desde la perspectiva de la equidad. El hecho de que algunas comunidades autónomas hayan aprobado y financiado el uso compasivo de Atalurén en algunos casos, plantea una inequidad evidente dentro del conjunto del Estado. Hay que considerar también que hay un grupo de pacientes que han aceptado participar altruistamente en un ensayo clínico asumiendo el azar de recibir placebo, lo cual supondría una discriminación frente a quienes reciben directamente el fármaco por razón de la presión social.

Es pertinente una reflexión sobre el coste de oportunidad que se asocia al precio de fármacos de coste muy elevado, difícilmente asumible para el presupuesto de

Comité de Bioética de Aragón

un centro sanitario. Los recursos disponibles para el conjunto del sistema sanitario no son ilimitados. Destinar una elevada cantidad a estos tratamientos, sin una eficacia demostrada, lleva asociado que se detraigan de procedimientos o tratamientos destinados a otros enfermos cuya efectividad es clara.

CONCLUSIONES

1. Los niños afectos de distrofia muscular de Duchenne, en atención a su singularidad y mala evolución, deben recibir por parte de la autoridad sanitaria de Aragón una atención especialmente dedicada y cercana en función de las necesidades de sus familias. Ésta es una situación en la que no se trata solo al paciente, sino al conjunto de la familia, y se debe trabajar sobre el entorno para alcanzar la mejor calidad de vida posible.

2. En relación con la administración de Atalurén, a la vista de las débiles evidencias científicas disponibles a día de hoy, no hay argumentos concluyentes para recomendar su "uso en situaciones especiales o compasivo", entendiéndose que debe proseguir la fase experimental de éste u otros fármacos que ofrezcan esperanzas para la distrofia muscular de Duchenne. Con este fin se recomienda que el Departamento de Sanidad impulse un grupo de expertos que mantenga actualizada la información terapéutica sobre los nuevos hallazgos científicos y supervise la atención a los pacientes y a sus familias, facilitando su inclusión, si voluntariamente lo desean, en los estudios científicos que se promuevan en el ámbito nacional e internacional.

3. Se recomienda al Departamento de Sanidad solicitar al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que cualquier nueva resolución de política sanitaria que se adopte al respecto debería tener garantías de equidad en todo el territorio del Estado.

4. En todo caso, si el Departamento de Sanidad o un sistema sanitario público autorizara la indicación de tratamiento con Atalurén, debería ser una autorización temporal y condicionada, bajo supervisión estricta de los resultados del tratamiento por expertos independientes y asimismo, en función de los resultados de otros ensayos clínicos pendientes. La autorización, de carácter provisional, debería ser revisada periódicamente.

5. Dada la alarma social que está creando esta situación, reflejada en los medios de comunicación, se recomienda por parte de las autoridades sanitarias que realicen un esfuerzo por ofrecer una información veraz, precisa y transparente sobre el

estado actual del tratamiento de esta enfermedad. La opinión pública debe disponer de la adecuada información sobre los resultados clínicos que pueden esperarse y los recursos que deberán destinarse para conseguirlos.

6. La información sobre los beneficios esperables del uso de Atalurén según los actuales conocimientos debe ser transmitida a los padres de forma comprensible y con enorme cautela para evitar la generación de falsas esperanzas con un fármaco de eficacia dudosa.

7. El Estado debe promover una política de investigación que busque soluciones para la situación generada ante enfermedades raras o minoritarias que precisan fármacos cuyo coste resulta desorbitado debido a su difícil rentabilidad por el escaso número de pacientes afectados. La dinámica de una economía de mercado no debería añadir dificultades al sufrimiento que estas enfermedades generan.

8. La política de transparencia es exigible a los poderes públicos, y debe ser extendible a la industria farmacéutica, máxime en cuestiones de interés general para toda la sociedad. La industria farmacéutica debe proporcionar todos los datos disponibles sobre los estudios realizados, que puedan ser contrastados por investigadores independientes. Asimismo, deberán presentar memorias públicas que justifiquen los costes de investigación y desarrollo de los fármacos y sus procesos de amortización en el tiempo.