



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 gennaio 2024
EMA/28535/2024

L'EMA conferma la raccomandazione di non rinnovare l'autorizzazione di Translarna per la distrofia muscolare di Duchenne

Dopo aver condotto il riesame, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA ha confermato la propria [raccomandazione iniziale](#) di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) subordinata a condizioni di Translarna (ataluren). Il medicinale è impiegato per il trattamento di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne, la cui malattia è causata da un tipo di difetto genetico chiamato "mutazione nonsense" nel gene della distrofina, e che sono in grado di camminare.

La raccomandazione iniziale faceva seguito alla rivalutazione completa dei benefici e dei rischi di Translarna in occasione del rinnovo dell'AIC, che non aveva confermato l'efficacia del medicinale.

Nell'ambito del riesame richiesto dall'azienda che commercializza Translarna, il CHMP ha analizzato i dati di uno studio post-autorizzativo condotto nell'ambito degli obblighi specifici (studio 041) nonché i risultati di uno studio che ha confrontato due registri di pazienti (raccolta d'informazioni relative a individui con una determinata diagnosi per valutare l'andamento della malattia e la risposta dei pazienti a vari trattamenti).

Il CHMP ha concluso che i risultati dello studio 041 non hanno dimostrato l'efficacia del medicinale nei pazienti con un progressivo declino della capacità di camminare, per i quali si prevedeva che i benefici derivanti dal trattamento con Translarna sarebbero stati maggiori rispetto agli altri pazienti inclusi nello studio. Nello studio la distanza percorsa in sei minuti dopo 18 mesi di trattamento era diminuita di circa 82 metri nei pazienti trattati con Translarna rispetto ai 90 metri percorsi dai pazienti nel gruppo placebo (trattamento fittizio). Tuttavia, questa differenza non era statisticamente significativa, il che indica che potrebbe essere dovuta al caso.

Inoltre, il CHMP ha osservato che il meccanismo d'azione di Translarna non è stato confermato in studi aggiuntivi, i quali hanno mostrato solo un effetto molto ridotto del medicinale sulla produzione della proteina distrofina.

Dati provenienti da registri di pazienti

Una parte importante del riesame del CHMP ha riguardato l'analisi dei dati di uno studio che ha confrontato i risultati in termini di esiti di salute nei pazienti inseriti in due registri. Nello studio, i pazienti del registro Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence (STRIDE) sono stati trattati con Translarna per una media di 5,5 anni tra il 2015 e il 2022, mentre i pazienti del registro Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Natural History Study (DNHS) non erano trattati con Translarna e sono stati seguiti tra il 2006 e il 2016.

I risultati hanno indicato che i pazienti del registro STRIDE hanno perso la capacità di camminare circa 3,5 anni dopo quelli del registro CINRG DNHS. Tuttavia, a causa di vari problemi e incertezze legati ai dati di tali registri, il CHMP non ha potuto concludere che la differenza osservata fra i due registri fosse dovuta a un effetto di Translarna.

Di particolare rilevanza nelle incertezze è il fatto che il registro STRIDE è stato istituito in tempi più recenti rispetto al registro CINRG DNHS. Ciò significa che i pazienti inclusi in STRIDE hanno potuto usufruire di nuove soluzioni non farmacologiche, ad esempio in ambito fisioterapico, che potrebbero avere fornito loro ulteriori benefici. Un altro elemento di incertezza è stato il modo in cui le differenze nell'uso di steroidi - lo standard di cura principale per questi pazienti - sono state prese in considerazione nell'analisi. Inoltre, il Comitato ha osservato che le popolazioni di pazienti inserite nei due registri erano diverse in termini di mutazioni genetiche alla base della distrofia muscolare di Duchenne, il che potrebbe aver alterato i risultati a favore dei pazienti trattati con Translarna. A causa di tutte queste limitazioni, il CHMP non ha potuto trarre conclusioni sui benefici di Translarna dai dati dei registri.

Nel corso del riesame, il CHMP ha consultato un gruppo di esperti in neurologia nonché i rappresentanti dei pazienti e ha tenuto conto dei vari contributi pervenuti da famiglie, singoli medici, pazienti e organizzazioni degli operatori sanitari.

Il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili e i pareri di esperti, pazienti e parti terze nell'elaborare la propria decisione finale. Inoltre, ha preso atto dell'elevato bisogno medico insoddisfatto di un trattamento efficace per i pazienti con distrofia muscolare di Duchenne. Sulla base delle evidenze complessive raccolte dall'autorizzazione del medicinale, il Comitato ha concluso che l'efficacia di Translarna non è confermata nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne determinata da una mutazione nonsense, compresi quelli per cui si prevedeva una migliore risposta al trattamento.

Il CHMP ha ritenuto che i dati ora disponibili su Translarna sono completi e ha concluso che il rapporto beneficio/rischio è negativo. Pertanto, ha raccomandato di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio nell'UE.

L'EMA trasmetterà il parere del CHMP alla Commissione europea, la quale adotterà una decisione finale giuridicamente vincolante e applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.

Informazioni per i pazienti e i caregiver

- È stata condotta una revisione completa di tutti i dati disponibili sui benefici e i rischi di Translarna, all'esito della quale si è concluso che l'efficacia del medicinale non è confermata nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne determinata da una mutazione nonsense.
- Nell'ambito della revisione sono stati considerati i risultati degli studi, i dati dei registri e i pareri degli esperti di neurologia e dei rappresentanti dei pazienti, così come i contributi di famiglie, singoli medici, pazienti e organizzazioni degli operatori sanitari.
- La revisione ha incluso l'analisi di un recente studio che ha coinvolto pazienti con distrofia muscolare di Duchenne determinata da una mutazione nonsense, che ha confrontato l'effetto di Translarna con quello del placebo (un trattamento fittizio) dopo 18 mesi di trattamento. Lo studio non ha confermato il beneficio di Translarna in pazienti che mostravano un declino progressivo della capacità di camminare e che si prevedeva che avrebbero beneficiato maggiormente dal trattamento con il medicinale.
- Inoltre, non è stato possibile trarre conclusioni sui benefici di Translarna nemmeno da uno studio basato su informazioni provenienti da registri di pazienti a causa di vari problemi e incertezze nei dati.

- Per tali motivi, l'EMA ha concluso che i benefici di Translarna non sono stati confermati e ha raccomandato di non rinnovarne l'autorizzazione all'immissione in commercio. Una volta che questa raccomandazione sarà confermata dalla Commissione europea, il medicinale non sarà più autorizzato nell'UE.
- Se lei o il suo bambino è in trattamento con Translarna, si rivolga al medico per avere maggiori informazioni riguardo a questa decisione e per decidere come proseguire il trattamento.

Informazioni per gli operatori sanitari

- È stata condotta una revisione completa di tutti i dati disponibili sui benefici e i rischi di Translarna, all'esito della quale si è concluso che l'efficacia del medicinale non è confermata.
- L'EMA ha quindi raccomandato di non rinnovare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Translarna. Una volta che questa raccomandazione sarà confermata dalla Commissione europea, il medicinale non sarà più autorizzato nell'UE.
- Gli operatori sanitari non devono avviare nuovi pazienti al trattamento con Translarna.
- Nel caso di pazienti attualmente in trattamento con Translarna, gli operatori sanitari devono spiegare perché è stato raccomandato di non rinnovare l'AIC del medicinale, e devono discutere con i pazienti di come proseguire il trattamento.
- Translarna ha ricevuto un'autorizzazione all'immissione in commercio subordinata a condizioni nel luglio 2014, che è stata oggetto di rinnovi annuali sulla base dei risultati di ulteriori studi imposti al titolare dell'AIC.
- Nel 2016 il CHMP ha chiesto al titolare dell'AIC di Translarna di condurre un nuovo studio sull'efficacia del medicinale, prendendo in considerazione in particolare i pazienti nella fase di declino di deambulazione (ambulatory decline phase, ADP) della loro malattia, in quanto si prevedeva una migliore risposta al trattamento sulla base di precedenti analisi post-hoc.
 - Lo studio 041 era uno studio di fase 3, randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 360 pazienti di età pari o superiore a 5 anni con distrofia muscolare di Duchenne determinata da mutazione nonsense. A una fase in doppio cieco di 72 settimane ha fatto seguito un'estensione in aperto di altre 72 settimane, in cui i pazienti trattati con placebo sono passati a Translarna.
 - L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale nel test del cammino in sei minuti (6-minute walking distance, 6MWD) alla settimana 72. Nel sottogruppo ADP (n=185), la variazione media nella 6MWD rispetto al basale era di -81,83 metri nel gruppo Translarna e di -90,09 metri nel gruppo placebo, con una differenza non significativa di 8,26 metri (intervallo di confidenza [IC] al 95%: -26,05; -9,53; p=0,36).
- Il CHMP ha concluso che i risultati dello studio 041 non hanno confermato l'efficacia di Translarna. Questi risultati sono stati considerati particolarmente rilevanti in quanto lo studio ha incluso una popolazione di pazienti che si prevedeva fosse più sensibile al medicinale.
- Il CHMP ha concluso che i due studi di conferma di fase 3 (020 e 041) richiesti dopo l'autorizzazione di Translarna non hanno confermato i risultati dello studio iniziale di fase 2 (007) a sostegno dell'AIC del medicinale.
- Una parte importante del riesame del CHMP è stata l'analisi dei dati di uno studio che ha confrontato i risultati in termini di esiti di salute nei pazienti inseriti in due registri. Nello studio, i pazienti del registro STRIDE sono stati trattati con Translarna per una media di 5,5 anni tra il 2015 e il 2022, mentre i pazienti del registro CINRG DNHS non erano trattati con Translarna e sono stati seguiti tra il 2006 e il 2016.

- Il CHMP ha preso atto del fatto che i pazienti del registro STRIDE hanno perso la capacità di camminare circa 3,5 anni dopo quelli del registro CINRG DNHS.
- Tuttavia, il Comitato non ha potuto trarre conclusioni da questi dati a causa di una serie di limitazioni metodologiche, tra cui un elevato rischio di selezione e bias di confondimento dovuti all'uso di controlli storici, alla mancanza di un'adeguata corrispondenza tra le popolazioni e alle limitazioni nell'analisi dei dati.
 - In primo luogo, i diversi periodi di studio tra i registri avrebbero potuto introdurre un bias di calendario dal momento che lo standard generale di cura è migliorato nel tempo.
 - In secondo luogo, un altro elemento di incertezza è stato il modo in cui le differenze nell'uso di steroidi - lo standard di cura principale per questi pazienti - sono state prese in considerazione nell'analisi. La durata dell'uso di steroidi è stata modellata in modo graduale, supponendo che l'effetto rimanesse lo stesso oltre i 12 mesi di utilizzo, e quindi trascurando l'effetto a lungo termine degli steroidi.
 - In aggiunta, i due registri includevano popolazioni di pazienti diverse in termini di fattori genetici. Il registro STRIDE era limitato ai pazienti con distrofia muscolare di Duchenne determinata da mutazioni nonsense, mentre il registro CINRG DNHS comprendeva una popolazione più ampia di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne. Ciò può aver generato una distorsione a favore di Translarna. Questi elementi mettono in discussione l'intercambiabilità condizionata dei due gruppi, un requisito necessario per stimare gli effetti causali del trattamento.
 - Inoltre, sono stati rilevati problemi metodologici nel modo in cui le analisi sono state condotte dal titolare dell'AIC, tra cui un tasso di abbandono non trascurabile in STRIDE e un tasso non trascurabile di soggetti che hanno abbandonato prematuramente lo studio di coorte di CINRG DNHS.
- Pertanto, il CHMP non ha potuto concludere che la differenza in termini di tempo rispetto alla perdita di deambulazione osservata tra i 2 registri era conseguenza del trattamento con Translarna.
- Infine, il Comitato ha ritenuto che nei vari studi farmacodinamici non è stato confermato il meccanismo d'azione previsto di Translarna, che è l'aumento della produzione di distrofina attraverso la lettura ribosomiale del codone di stop.

Maggiori informazioni sul medicinale

Translarna è stato autorizzato nell'UE il 31 luglio 2014 per il trattamento di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne la cui malattia è causata da una "mutazione *nonsense*" nel gene della distrofina.

La distrofia muscolare di Duchenne è una condizione grave e rara per la quale non sono disponibili trattamenti autorizzati. Si tratta di una malattia genetica che provoca l'indebolimento e la perdita graduale della funzionalità muscolare, portando al decesso per indebolimento dei muscoli respiratori o cardiomiopatia. I pazienti affetti da questa malattia sono caratterizzati dalla mancanza di distrofina normale, una proteina presente nei muscoli che aiuta a proteggerli da lesioni durante le fasi di contrazione e rilassamento.

Nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne causata da una mutazione nonsense la produzione di distrofina normale viene interrotta prematuramente e viene prodotta una distrofina accorciata che non funziona correttamente. Si prevede che il principio attivo di Translarna (ataluren) permetta all'apparato

cellulare responsabile della produzione di proteine di passare oltre la mutazione genetica e produrre una proteina distrofina funzionale.

Maggiori informazioni sulla procedura

I risultati dello studio 041, presentati nell'ambito di una domanda di variazione in cui è stato richiesto il passaggio all'AIC standard, e il rinnovo della domanda di AIC per Translarna sono stati valutati dal Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), competente per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere iniziale dell'EMA il 14 settembre 2023.

L'azienda che commercializza Translarna ha chiesto il riesame del parere del CHMP concernente la domanda di rinnovo il 4 ottobre 2023. A conclusione del riesame, il CHMP ha emesso il proprio parere finale il 25 gennaio 2024.

L'EMA trasmetterà il parere finale del CHMP sulla domanda di rinnovo alla Commissione europea, la quale adotterà una decisione finale giuridicamente vincolante e applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.