

Milano, 2 dicembre 2024

Oggetto: Position paper AIM su sospensione MA ataluren

Con il presente documento i clinici italiani esperti di malattie neuromuscolari, riuniti nell'Associazione Italiana di Miologia (AIM), intendono esprimere una posizione contraria alla sospensione dell'autorizzazione alla commercializzazione (Marketing Authorization, MA) di ataluren (Translarna), raccomandata alla Commissione Europea dal *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) della *European Medicines Agency* (EMA). Questa posizione è basata su premesse scientifiche, su una revisione dei principali studi clinici, e su considerazioni riguardanti il processo regolatorio fino a oggi, come dettagliato di seguito.

Premesse scientifiche

- La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare rara (incidenza di circa 1:5000 maschi), severa e progressiva, causata da mutazioni nel gene *DMD*, situato sul cromosoma X, che aboliscono l'espressione della proteina distrofina nelle fibre muscolari scheletriche (inclusa la muscolatura respiratoria) e nel miocardio^{1,2}. Con gli attuali standard di cura, il decorso della DMD comporta perdita di deambulazione entro l'età adolescenziale, seguita da perdita di funzionalità degli arti superiori, e da insufficienza respiratoria e cardiaca con severa riduzione dell'aspettativa di vita³⁻⁵.
- In circa 10-15% dei pazienti con DMD, la causa della malattia è una mutazione puntiforme che causa l'inserimento nella sequenza codificante di un codone di stop prematuro (*nonsense mutation* DMD, nmDMD)⁶.
- Ataluren (Translarna) è una molecola biodisponibile per somministrazione orale, sviluppata da PTC Therapeutics con lo scopo di promuovere la lettura ribosomale attraverso codoni di stop prematuri (*nonsense mutation readthrough*), con prove di principio farmacodinamiche raggiunte in modelli cellulari e animali, in particolare nel modello murino *mdx*⁷.

Revisione dei principali studi clinici

- **Studio in aperto di fase 2a (004)**⁸. Questo studio di "prova di principio" ha trattato "in aperto" 38 bambini affetti da nmDMD a dosi crescenti di Ataluren di 16 mg/kg/die (n = 6), 40 mg/kg/die (n = 20), e 80 (n = 12)

Presidente
Giacomo Pietro Comi

Past President
Carlo Minetti

Segretario
Olimpia Musumeci

Tesoriere
Luca Bello

Consiglieri
Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM
www.miologia.org

Segreteria:
Tel. +39 0586 849804
segreteria.aim@fclassevents.com

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

mg/kg/die, con biopsie muscolari al *baseline* e dopo 28 giorni di trattamento, con lo scopo di dimostrare l'effetto farmacodinamico di espressione di distrofina. Le analisi di immunofluorescenza hanno mostrato, dal punto di vista qualitativo, un aumento dei livelli di distrofina nel 33%, 40%, e 25% dei tre gruppi di dose, rispettivamente. Dal punto di vista quantitativo, un calcolo del rapporto distrofina/spettrina (una proteina citoscheletrica di controllo) ha dimostrato un incremento medio dell'11% ($p=0.008$) dopo il trattamento.

- **Studio randomizzato e controllato di fase 2b (007)⁹.** Questo studio ha confrontato 60 pazienti nmDMD già in terapia con glucocorticoidi (GC), trattati con ataluren 80 mg/kg/die, 57 trattati con Ataluren 40 mg/kg/die, e 57 trattati con placebo per 48 settimane, con *outcome* primario il cambiamento della distanza percorsa in 6 minuti di cammino (6 *minute walk distance*, 6MWD). I criteri di inclusione prevedevano età dai 5 anni in su e 6MWD > 75 m. Mentre la dose 80 mg/kg/die, successivamente abbandonata, ha dimostrato risultati simili al placebo, **la popolazione trattata con ataluren 40 mg/kg/die ha mostrato un vantaggio di 31.3 m rispetto al placebo ($p = 0.056$)** nella popolazione *corrected intent to treat* (cITT), comprendente l'intera popolazione, ma con sostituzione dei valori 6MWD al *baseline* con i valori di *screening* in due pazienti (nei bracci placebo e 80 mg/kg/die) che avevano subito traumi agli arti inferiori immediatamente prima del *baseline*. Gli endpoint secondari (*timed function tests*, TFTs: alzarsi da supini a terra, percorrere 10 m, salire e scendere 4 gradini standard) mostravano differenze numeriche a favore di Translarna 40 mg/kg/die. Un'analisi prespecificata di pazienti con 6MWD al *baseline* < 350 m, dato predittivo di maggiore progressività, ha mostrato un vantaggio legato al trattamento 40 mg/kg/die di 68.2 m rispetto al placebo ($p = 0.0053$).
- **Studio randomizzato e controllato di fase 3 (020)¹⁰.** Questo studio ha reclutato pazienti con nmDMD già in terapia con GC, di età fra 7 e 16 anni, e con 6MWD compresa fra 150 m e 80% del valore predetto per età, confrontando 115 pazienti trattati con ataluren 40 mg/kg/die con 115 pazienti trattati con placebo, e con *outcome* primario 6MWD a 48 settimane. Nella **popolazione ITT**, si è rilevata una **differenza a favore di ataluren di 13 m, non statisticamente significativa**; mentre in una **popolazione prespecificata di pazienti con 6MWD al baseline fra 300 e 400 m** (caratterizzata da maggiore sensibilità di 6MWD per identificare effetti terapeutici), si è rilevata una **differenza a favore di ataluren di**

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

42.9 m (p = 0.007). Gli endpoint secondari (TFTs e *North Star Ambulatory Assessment*, NSAA) hanno mostrato differenze numeriche a favore di Translarna nella popolazione ITT e differenze statisticamente significative nella popolazione 300-400 m. Un'analisi *post hoc*, riguardante il rischio di perdita delle funzioni clinicamente significative che costituiscono gli item della scala **NSAA, ha mostrato nella popolazione ITT una riduzione del rischio di perdita funzionale del 31% (p = 0.010)**. Nonostante il limite statistico legato alla natura *post hoc* di questa analisi, la riteniamo particolarmente rilevante dal punto di vista clinico, dato che la conservazione di funzione motoria è l'obiettivo principale nella cura della DMD.

- **Studio randomizzato e controllato di fase 3 (041)¹¹**. Questo nuovo studio di fase 3 ha reclutato pazienti con nmDMD già in terapia con GC, di età \geq 5 anni e in grado di percorrere almeno 150 m al test 6MWD, e ha confrontato 184 pazienti trattati con ataluren 40 mg/kg/die con 176 pazienti trattati con placebo, per un periodo di osservazione prolungato a 72 settimane. L'*outcome* primario rimaneva il 6MWD, ma, punto di cruciale importanza, in questa occasione **l'*outcome* primario non è stato definito sull'intera popolazione ITT, bensì solo su un sottogruppo** per il quale si attendeva massima sensibilità della misura 6MWD, e cioè quei pazienti con 6MWD di almeno 300 m, ma che impiegavano più di 5 s per alzarsi da supini a terra (92 pazienti trattati e 93 in placebo). Il sottogruppo dei pazienti con 6MWD al *baseline* fra 300-400 m (86 trattati e 83 in placebo), già risultato particolarmente sensibile agli effetti del trattamento negli studi precedenti, era pure incluso fra le analisi predefinite (secondarie) nel piano di analisi statistica. **Questa scelta ha seguito una specifica raccomandazione di EMA** in occasione del rinnovo dell'autorizzazione condizionale al marketing nel 2016, laddove la principale condizione era lo svolgimento dello studio 041 (vedi sotto). La raccomandazione da parte di EMA era di definire l'*outcome* primario su una popolazione con funzione "intermedia" ("*mid-range*"), da scegliere "arbitrariamente" fra i due sottogruppi di cui sopra, pur sempre reclutando nella popolazione ITT una più ampia gamma di pazienti con nmDMD, maggiormente rappresentativi dell'indicazione del farmaco nella pratica clinica.

Ebbene, le differenze ataluren vs. placebo in termini di cambiamento del 6MWD si sono così distribuite nelle varie popolazioni, rimanendo sempre numericamente a favore di ataluren:

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

- **intera popolazione ITT: 14.4 m (p = 0.0248);**
- **sottopopolazione 6MWD > 300 m e tempo per alzarsi da supino ≥ 5 s (outcome primario): 8.3 m (p = 0.36);**
- **sottopopolazione 6MWD fra 300-400 m: 24.2 m (p = 0.031).**

In tutti gli endpoint secondari le differenze numeriche erano a favore di Translarna, con significatività statistica nella popolazione ITT per NSAA, percorrere 10 m, salire gradini; nella sottopopolazione >300 m ≥ 5 s per salire gradini; e nella sottopopolazione 300-400 m per NSAA linearizzato, percorrere 10 m, e salire 4 gradini, nonché il test *Performance of Upper Limbs* (PUL) per la funzionalità degli arti superiori.

- **Metanalisi degli studi randomizzati e controllati¹².** Una metanalisi dei dati ottenuti dai 3 studi randomizzati 007, 020, e 041, considerando gli **esiti a 48 settimane in 354 pazienti trattati con ataluren contro 347 trattati con placebo**, restituisce le seguenti differenze a favore di ataluren: **6MWD: 15.8 m, p = 0.0032; percorrere 10 m: 1.1 s, p = 0.0026; salire 4 gradini: 1.3 s, p = 0.0025; scendere 4 gradini: 1.3 s, p = 0.0021; NSAA grezzo: 1.1 punti, p = 0.0010; NSAA linearizzato: 2.6 punti, p = 0.0036.** In coloro con **6MWD 300–400 m al baseline, la differenza a favore di ataluren ammontava a 33.7 m (p < 0.0001).**
- **Registro *post marketing* STRIDE (025)¹³.** Ancora seguendo una raccomandazione di EMA, i dati relativi all'efficacia e sicurezza dei pazienti trattati con Translarna disponibile in commercio sono stati inseriti in un registro longitudinale (*Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence*, STRIDE) con follow-up fino a 5 anni e possibilità di inserimento di dati relativi a visite "retrospettive", cioè eseguite presso i Centri partecipanti prima del reclutamento. Alla più recente analisi dei dati (Gennaio 2023), erano stati reclutati 298 pazienti maschi con nmDMD. I dati non controllati, ma con periodi di osservazione prolungata, tali per cui l'utilizzo di placebo non sarebbe etico né praticabile, hanno rilevanza non solo per la sicurezza, ma anche per gli **esiti clinici a lungo termine**, o "pietre miliari" di malattia, come, per la DMD, la **perdita della deambulazione autonoma**, nonché la **perdita di funzione respiratoria e degli arti superiori**. Come controllo esterno è stata utilizzata la popolazione DMD del Cooperative International Research Group Duchenne Natural History Study (CINRG-DNHS¹⁴), previa una procedura di appaiamento per punteggio di propensità (*propensity score matching*) basato su caratteristiche o covariate predittive dell'*outcome*, comprendenti età all'esordio dei sintomi, età all'avvio e durata dell'utilizzo di glucocorticoidi (prednisone o deflazacort). L'analisi

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

con metodica Kaplan-Meier dell'età mediana alla perdita della deambulazione ha mostrato un valore mediano di 16.5 anni in 277 pazienti STRIDE con disponibili tutti i dati necessari al calcolo del punteggio di propensità, contro 13.0 anni in 277 pazienti CINRG-DNHS appaiati sulla base dello stesso punteggio di propensità, **stimando un ritardo della perdita della deambulazione di 3.5 anni ($\log\text{-rank } p < 0.0001$)**. Simili analisi sono state condotte per altri eventi, fra cui il tempo mediano al raggiungimento di una **capacità vitale respiratoria forzata sotto il 60%** (17.7 vs. 15.6 anni, **ritardo stimato di 2.1 anni, $p = 0.0085$**), o la **perdita della capacità di sollevare gli arti superiori sopra il capo** (15.8 vs. 12.7 anni, **ritardo stimato di 3.1 anni, $p = 0.0095$**).

- **Studio in aperto di fase 2 (045)¹⁵**. Questo studio, i cui risultati sono disponibili online ma non sono stati sottoposti a *peer review*, è tornato a valutare l'espressione di distrofina in 18 pazienti trattati con 40 mg/kg/die di Ataluren, con biopsie muscolari al *baseline* e dopo 40 settimane, utilizzando metodiche quantitative basate su elettrochemiluminescenza (ECL) e immunoistochimica IHC) validate dalla Food and Drug Administration (FDA). Nell'intera popolazione valutabile sono stati osservati aumenti dei livelli di distrofina del 9.2% (ECL) e 7.0% (IHC); in un sottogruppo di pazienti ($n = 8$) in cui la seconda biopsia è stata ritardata a 62-70 settimane, gli aumenti apparivano maggiori (23.9% con ECL e 10.8% con IHC).
- **Sicurezza**. Tutti gli studi sopra citati, e in particolare il registro STRIDE che apporta dati per 1636 anni-paziente di esposizione ad ataluren, mostrano un profilo di sicurezza rassicurante, con sostanziale assenza di effetti avversi severi correlati al farmaco, come riconosciuto in tutte le fasi del processo regolatorio (vedi sotto).

Punti salienti del percorso regolatorio europeo¹⁶

- Nel **2014**, sulla base dei risultati dello studio di fase 2b (007), che non raggiungevano l'*outcome* primario in maniera statisticamente significativa (vedi sopra), ma mostravano segnali di efficacia nella popolazione prespecificata con 6MWD al *baseline* < 350 m, EMA ha concesso **un'autorizzazione condizionale alla commercializzazione (MA) di Translarna**, in pazienti con nmDMD di età ≥ 5 anni e deambulanti, con la condizione di completare lo studio di fase 3 (020).
- Nel **2016**, visti i risultati dello studio di fase 3 (020,) che ancora non raggiungevano l'*outcome* primario in maniera statisticamente significativa

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

(vedi sopra), ma mostravano segnali di efficacia nella popolazione prespecificata con 6MWD al *baseline* fra 300-400 m, nonché in vari *outcome* secondari, con un ottimo profilo di tollerabilità, EMA ha **esteso la MA**, a condizione di **svolgere uno studio di fase 3 randomizzato e controllato di più lunga durata (18 mesi)**, per il quale si raccomandava **esplicitamente di definire l'outcome primario su una sottopopolazione "intermedia"** (6MWD 300-400 m oppure 6MWD > 300 m e tempo per alzarsi da supino ≥ 5 s) con aumentata sensibilità per l'effetto di trattamenti sul 6MWD, pur sempre reclutando una popolazione ITT più ampia, che meglio riflettesse l'indicazione clinica di Translarna.

- Nel **Settembre 2023**, visto il **risultato negativo dell'outcome primario 6MWD, predefinito nella sottopopolazione 6MWD > 300 m e tempo per alzarsi da supino ≥ 5 s**, e **nonostante risultati positivi e statisticamente significativi nella popolazione ITT e nella sottopopolazione 6MWD 300-400 m**, il CHMP ha **giudicato lo studio 041 come "fallito"**. Questo giudizio rappresenta la base della **raccomandazione di non rinnovo della MA**, con la motivazione che i segnali di efficacia in *outcome* secondari, o in sottopopolazioni diverse (seppure predefinite) da quella definita per l'outcome primario, rappresentano solo criteri di supporto, e non possono sostituire il criterio principale costituito dal raggiungimento di un *endpoint* primario statisticamente significativo. Lo stesso ragionamento è valso per dati non controllati provenienti da registri come STRIDE, per i quali sussistono una serie di potenziali fattori confondenti, come l'epoca di svolgimento degli studi, criteri di selezione diversi (es. inclusione principalmente di pazienti ancora deambulanti in STRIDE), diverso genotipo (cioè nmDMD in STRIDE e globalità della DMD in CINRG-DNHS), e potenziale inclusione preferenziale in STRIDE di pazienti con andamento più benigno.
- Nel **Gennaio 2024**, a seguito di una procedura di riesame richiesta dal detentore della MA, il CHMP è giunto a conclusioni immutate, e ha inoltrato la propria raccomandazione alla Commissione Europea perché ratificasse la revoca della MA.
- Nel **Maggio 2024**, la Commissione Europea ha rigettato la raccomandazione del CHMP di sospendere la MA per Translarna, richiedendo al CHMP stesso una rivalutazione completa, e suggerendo esplicitamente di dare peso ai dati provenienti dal registro STRIDE.
- Fra **Giugno e Ottobre 2024** si è svolta una ulteriore procedura di valutazione di Translarna da parte del CHMP, nel corso della quale il

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

detentore della MA ha corroborato le **conclusioni relative all'efficacia ottenute dal registro STRIDE** presentando dati di letteratura e nuove analisi che **affrontavano possibili fattori confondenti**, in particolare:

- Assenza di variazioni degli standard di cura legati alla funzione motoria nel periodo intercorso fra la raccolta dei dati CINRG e STRIDE^{17,18};
 - Evidenze che il tipo di mutazione (in particolare nonsense vs. delezioni) non rappresenta un predittore di *outcome* rilevante, rispetto a terapia con GC e stato funzionale¹⁹;
 - Età mediana alla perdita di deambulazione invariata nella sottopopolazione STRIDE proveniente da Italia e UK, paesi che hanno inserito il 98% dei pazienti trattati nel registro;
 - Appaiamento tramite punteggio di propensione solo con pazienti CINRG-DNHS deambulanti all'epoca del reclutamento, che ha mostrato risultati invariati.
- A **Ottobre 2024**, il CHMP ha inoltrato nuovamente alla Commissione Europea, con argomentazioni ancora sostanzialmente immutate, la **raccomandazione di non rinnovare la MA** di Translarna.
 - In tutte le procedure valutative presso EMA, **il profilo di sicurezza di Translarna è sempre stato giudicato molto buono** e non ha mai destato preoccupazioni.
 - Inoltre, nel corso del processo regolatorio, il CHMP, sulla scorta delle indicazioni dello Scientific Advisory Group Neurology (SAG-N), ha sempre valutato **i dati clinici come più rilevanti rispetto ai dati riguardanti l'espressione di distrofina**, ritenendo non chiare le relazioni quantitative fra i dati quantitativi sulla distrofina e gli esiti clinici, e pertanto i dati farmacodinamici non essenziali per il processo decisionale.

Commenti e opinioni

Sulla base della disamina dei dati scientifici sopra riassunti, esprimiamo le seguenti opinioni.

- Valutando i dati scientifici disponibili nella loro globalità, con un approccio volto a valorizzare la **totalità dell'evidenza**, ci appare lampante che Translarna sia efficace nel rallentare la perdita di funzione motoria misurata con 6MWT, NSAA, e TFT in pazienti deambulanti affetti da nmDMD. Questa evidenza deriva da più di 700 pazienti nmDMD randomizzati 1:1 e seguiti per almeno 48 settimane. **L'entità stimata dell'effetto potrebbe sembrare piccola** (es. 15 metri per 6MWD), ma va

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

tenuta presente la **breve durata del periodo di osservazione**, in pazienti che all'inizio della terapia hanno alle spalle anni di malattia progressiva con sostituzione fibroadiposa del tessuto muscolare e perdita di funzione già avvenuta. L'obiettivo cruciale nel trattamento di pazienti affetti da DMD e altre patologie neuromuscolari unilateralmente progressive, come spesso indicato dai pazienti e dai loro rappresentanti, è **rallentare la progressione della malattia e preservare la funzione nel tempo**, in un orizzonte temporale di diversi anni. Ad esempio, nello studio 041, si dimostra che il tempo mediano per perdere stabilmente il 10% della 6MWD percorsa si allunga da 48 a 74 settimane con il trattamento; questa lettura dei dati ne evidenzia la rilevanza clinica, a nostro giudizio, più che la valutazione dell'entità del cambiamento medio.

- In questo contesto, appare più evidente la **rilevanza dei risultati provenienti dal registro STRIDE**. Da un lato, concordiamo con le considerazioni metodologiche del CHMP, che giustamente puntano a possibili fattori confondenti in studi controllati esternamente e non randomizzati. D'altra parte, va considerato che **esiti a lungo termine non sono esplorabili con studi randomizzati**, e che **il detentore della MA ha svolto ogni possibile analisi per rendere conto dei possibili fattori confondenti conosciuti** (es. epoca di raccolta dati, standard di cura, selezione di pazienti deambulanti al *baseline*, possibile selezione di pazienti con andamento benigno, dosaggio di GC, variabili legate al genotipo) ottenendo in ogni caso risultati consistenti. A dimostrare la congruità dei dati STRIDE con quelli relativi agli studi controllati, inoltre, vi è il fatto che la progressione a 48 settimane di 6MWD, NSAA, e TFTs nei pazienti STRIDE, confrontata con la metanalisi dei tre studi 007, 020, e 041, risulta sovrapponibile (es. -25.4 m vs. -25.7 m 6MWD; -2.10 vs. -2.10 punti NSAA; e +0.95 vs. +0.86 s per percorrere 10 m). Ci appare infine congruo, in base alle attuali conoscenze sulla progressione della DMD, che una differenza media di poche decine di metri nel 6MWD nel primo anno di trattamento possa tradursi, nel lungo termine, in un mantenimento della deambulazione autonoma nell'ordine dei 3-4 anni.
- I **criteri di giudizio del CHMP**, che si sono **basati fortemente sul mancato raggiungimento dell'outcome primario nei tre studi randomizzati 007, 020, e 041**, ci appaiono eccessivamente formalistici, e **in contrasto con la totalità dell'evidenza**. In particolare, per quanto riguarda lo studio 041, quello dalla maggiore numerosità campionaria e dalla durata prolungata di 72 settimane, ci appare evidente che **la selezione come sottogruppo**

Presidente

Giacomo Pietro Comi

Past President

Carlo Minetti

Segretario

Olimpia Musumeci

Tesoriere

Luca Bello

Consiglieri

Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM

www.miologia.org

Segreteria:

Tel. +39 0586 849804

segreteria.aim@fclassevents.com

per analisi primaria dei pazienti con 6MWD > 300 m e tempo per alzarsi da supino ≥ 5 s abbia rappresentato **un vero e proprio errore metodologico**, peraltro influenzato da raccomandazioni provenienti dagli enti regolatori stessi; laddove invece **la popolazione globale ITT**, che fornisce intrinsecamente una più fedele rappresentazione dell'indicazione clinica del farmaco, così come **la popolazione 6MWD 300-400 m**, già identificata come sensibile negli studi precedenti, **hanno mostrato efficacia statisticamente significativa di Ataluren**.

- Riteniamo pure eccessivamente formalistico, e lontano da un criterio di giudizio attento alla totalità dell'evidenza, il **rifiuto da parte del CHMP di considerare i dati della metanalisi dei 3 studi**, in quanto nessuno di questi viene considerato "positivo". Certamente accumulare studi negativi, fino a raggiungere grandi numerosità, potrebbe portare a evidenziare, nei dati combinati, delle false associazioni, le quali seppure statisticamente significative, sarebbero di significato inconsistente. Non ci sembra questo il caso di Translarna, che ha sempre e costantemente, nei vari studi condotti, dimostrato differenze numeriche a favore del trattamento, con una difficoltà a soddisfare l'obiettivo statistico primario legata a durata relativamente breve degli studi, natura ultra-rara della malattia studiata, e eterogeneità della progressione clinica; difficoltà, queste, ben note nel campo della ricerca clinica sulla DMD²⁰.

In conclusione, ribadiamo la nostra **posizione contraria alla sospensione della MA per Translarna**, che toglierebbe ai pazienti affetti da nmDMD un trattamento efficace e sicuro, proprio mentre molti di essi iniziano a sperimentare, dopo alcuni anni di trattamento, i benefici a lungo termine mostrati da dati scientifici, e che noi clinici apprezziamo nella nostra pratica quotidiana. Inoltre, toglierebbe a piccoli pazienti di nuova diagnosi la possibilità di accedere a un farmaco sicuro, con la concreta possibilità di modificare la storia di malattia nell'arco di anni di trattamento; tutto ciò, in un panorama in cui le alternative terapeutiche sono estremamente limitate.

Da ultimo, riteniamo che la revoca della MA di Translarna danneggerebbe non solo i pazienti affetti da nmDMD, ma l'intero campo delle malattie neuromuscolari rare, patologie tutte caratterizzate da progressione lenta nel tempo, difficoltà a sviluppare misure di *outcome* e biomarcatori sensibili, eterogeneità clinica, scarsa conoscenza della storia naturale, e difficoltà di reclutamento di gruppi omogenei di pazienti. È evidente come questo campo necessiti di principi regolatori pur sempre rigorosi, ma innovativi, a iniziare da un **principio di valutazione della totalità dell'evidenza**, piuttosto che su una formalistica gerarchia di *outcome* primari e secondari.

Referenze bibliografiche o risorse *online* (accesso 25 Novembre 2024)

Presidente
Giacomo Pietro Comi

Past President
Carlo Minetti

Segretario
Olimpia Musumeci

Tesoriere
Luca Bello

Consiglieri
Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM
www.miologia.org

Segreteria:
Tel. +39 0586 849804
segreteria.aim@fclassevents.com

1. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51(6):919-928.
2. Bello L, Hoffman EP, Pegoraro E. Dystrophinopathies. In: *Muscular Dystrophy: Causes and Management*. ; 2013:67-96.
3. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2018;391(10119):451-461. doi:10.1016/S0140-6736(17)32160-8
4. Bello L, D'Angelo G, Villa M, et al. Genetic modifiers of respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(5):786-798. doi:10.1002/acn3.51046
5. Birnkrant DJ, Bello L, Butterfield RJ, et al. Cardiorespiratory management of Duchenne muscular dystrophy: emerging therapies, neuromuscular genetics, and new clinical challenges. *Lancet Respir Med*. 2022;10(4). doi:10.1016/S2213-2600(21)00581-6
6. Aartsma-Rus A, Van Deutekom JCT, Fokkema IF, Van Ommen GJB, Den Dunnen JT. Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: An overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):135-144. doi:10.1002/mus.20586
7. Welch EM, Barton ER, Zhuo J, et al. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations. *Nature*. 2007;447(7140):87-91. doi:10.1038/nature05756
8. Finkel RS, Flanigan KM, Wong B, et al. Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy. *PLoS One*. 2013;8(12):e81302. doi:10.1371/journal.pone.0081302
9. Bushby K, Finkel R, Wong B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy. *Muscle Nerve*. 2014;50(4):477-487. doi:10.1002/mus.24332
10. McDonald CM, Campbell C, Torricelli RE, et al. Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1489-1498. doi:10.1016/S0140-6736(17)31611-2
11. McDonald CM, Wu S, Gulati S, et al. Safety and Efficacy of Ataluren in nmDMD Patients from Study 041, a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (PL5.001). *Neurology*. 2023;100(17_supplement_2). doi:10.1212/WNL.0000000000202505

12. <https://www.mdaconference.org/abstract-library/ataluren-slows-the-decline-of-muscle-function-in-patients-with-nmdmd-a-meta-analysis-of-three-randomized-double-blind-placebo-controlled-trials/>.
13. Mercuri E, Osorio AN, Muntoni F, 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):3896-3913. doi:10.1007/s00415-023-11687-1
14. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. The cooperative international neuromuscular research group duchenne natural history study—a longitudinal investigation in the era of glucocorticoid therapy: Design of protocol and the methods used. *Muscle Nerve.* 2013;48(1):32-54. doi:10.1002/mus.23807
15. <https://ir.ptcbio.com/static-files/8303ae51-2679-441f-b268-8e7b2bcda9f4>.
16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/translarna>.
17. Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2016;86(5):465-472. doi:10.1212/WNL.0000000000002337
18. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347-361. doi:10.1016/S1474-4422(18)30025-5
19. Muntoni F, Signorovitch J, Sajeev G, et al. DMD Genotypes and Motor Function in Duchenne Muscular Dystrophy: A Multi-institution Meta-analysis With Implications for Clinical Trials. *Neurology.* 2023;100(15):e1540-e1554. doi:10.1212/WNL.000000000000201626
20. Ricotti V, Muntoni F, Voit T. Challenges of clinical trial design for DMD. *Neuromuscul Disord.* 2015;25(12):932-935. doi:10.1016/j.nmd.2015.10.007

Presidente
Giacomo Pietro Comi

Past President
Carlo Minetti

Segretario
Olimpia Musumeci

Tesoriere
Luca Bello

Consiglieri
Adele D'Amico
Rocco Liguori
Lorenzo Maggi
Michelangelo Mancuso
Vincenzo Nigro
Federica Ricci

Sito AIM
www.miologia.org

Segreteria:
Tel. +39 0586 849804
segreteria.aim@fclassevents.com

Il Presidente
Giacomo Pietro Comi