



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 settembre 2018  
EMA/621972/2018  
EMA/H/C/004355

## Rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Exondys (eteplirsen)

### Esito del riesame

Il 31 maggio 2018 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha adottato un parere negativo, raccomandando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale Exondys, destinato al trattamento della distrofia muscolare di Duchenne. La ditta richiedente l'autorizzazione, AVI Biopharma International Ltd, ha richiesto un riesame del parere del CHMP il 1° giugno 2018.

Dopo aver considerato le motivazioni di tale richiesta, il CHMP ha riesaminato il parere, confermando il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio il 20 settembre 2018.

### Che cos'è Exondys?

Exondys è un medicinale che contiene il principio attivo eteplirsen. Avrebbe dovuto essere disponibile come concentrato per soluzione per infusione (iniezione goccia a goccia) in vena.

### Per che cosa avrebbe dovuto essere usato Exondys?

Exondys avrebbe dovuto essere usato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (DMD) in pazienti a partire dai 4 anni di età con mutazione (alterazione) nel gene della DMD che consente il trattamento con lo "skipping dell'esone 51". Ciò significa che il gene della DMD dei pazienti può produrre una forma funzionale della proteina distrofina quando non viene utilizzata una parte del gene chiamata esone 51.

Exondys è stato qualificato come "medicinale orfano" (medicinale utilizzato nelle malattie rare) il 3 dicembre 2008 per il trattamento della DMD. Ulteriori informazioni sulla designazione di medicinale orfano sono disponibili [qui](#).

### Come agisce Exondys?

I pazienti affetti da DMD non producono una proteina chiamata distrofina. Il medicinale consente lo skipping dell'esone 51 e di conseguenza favorisce la produzione di una forma accorciata di distrofina.



La proteina accorciata dovrebbe agire in modo simile alla distrofina normale, aiutando l'organismo a compensare la mancanza di distrofina e alleviando così i sintomi della DMD.

### **Quale documentazione ha presentato la ditta a sostegno della domanda?**

La ditta ha presentato i risultati di due studi principali condotti su 12 bambini e ragazzi di età compresa tra 7 e 13 anni affetti da DMD, i quali presentavano una mutazione genetica suscettibile allo skipping dell'esone 51. Nel primo studio, Exondys è stato confrontato con placebo (un trattamento fittizio) per le prime 24 settimane, dopo di che tutti i pazienti sono stati trattati con Exondys. Il principale indicatore dell'efficacia era la variazione della distanza percorsa a piedi durante un test di 6 minuti dopo 24 settimane.

Il secondo studio, un'estensione del primo, è stato condotto sugli stessi pazienti, che sono stati trattati con Exondys per altri 4 anni.

La ditta ha anche confrontato i risultati di questi studi con quelli derivanti da una molteplicità di dati storici.

### **Quali sono stati i principali motivi che hanno comportato il rifiuto del CHMP?**

Il CHMP ha addotto il motivo che lo studio principale, condotto su 12 pazienti soltanto, non metteva a confronto Exondys con placebo oltre le 24 settimane. Durante tale periodo infatti non vi era alcuna differenza significativa tra Exondys e placebo nella distanza percorsa a piedi in 6 minuti. I metodi per confrontare i risultati degli studi principali con i dati storici non erano atti a dimostrare in modo soddisfacente che il medicinale fosse efficace. Il comitato ha ritenuto che fossero necessari ulteriori dati per dimostrare che le ridottissime quantità di distrofina accorciata prodotte a seguito del trattamento con Exondys comportano benefici duraturi rilevanti per il paziente.

Pertanto, il CHMP era del parere che non fosse possibile stabilire il rapporto rischi/benefici di Exondys nel trattamento della DMD. Di conseguenza, ha raccomandato il rifiuto dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il rifiuto del CHMP è stato confermato in seguito a riesame.

### **Quali sono le conseguenze del rifiuto per i pazienti inseriti in studi clinici?**

La ditta ha informato il CHMP che non vi sono conseguenze per i pazienti attualmente inseriti in studi clinici con Exondys.

Le persone inserite in uno studio clinico che abbiano bisogno di maggiori informazioni sul proprio trattamento possono consultare il medico che le sta trattando.