

Roma, 17 febbraio 2024

Alla cortese attenzione

EU Commissioner for Health: *Stella Kyriakides*

EMA - Chair of the Standing Committee of Pharmaceuticals: *Olga Solomon*

CHMP Chair: *Harald Enzmann*

CHMP Vice-Chair: *Bruno Sepodes*

COMP Chair: *Violeta Stoyanova-Beninska*

COMP Vice-chair: *Armando Magrelli*

COMP Member: *Enrico Costa*

CAT Chair: *Ilona G. Reischl*

CAT Member nominated by Member States: *Concetta Quintarelli*

CAT Member representing clinicians: *Paolo Gasparini*

CAT Member representing patients' organisations: *Federica Chiara*

Oggetto: Raccomandazione CHMP su Translarna

La recente decisione del Comitato CHMP del 25 gennaio scorso di non rinnovare l'autorizzazione condizionale all'immissione in commercio di "Translarna" (Ataluren) ha gettato nello sconforto centinaia di pazienti e famiglie in tutta Europa, che non possono più beneficiare di un farmaco che per anni è stato l'unica opzione di trattamento per i pazienti Duchenne con mutazione nonsense (nmDMD).

Secondo la comunità scientifica, dopo anni di utilizzo, Translarna è un farmaco, con un elevato profilo di sicurezza, facile da usare nei bambini per la modalità di somministrazione, che consente un rallentamento della progressione della patologia ampiamente documentato nel registro STRIDE.

Pur consapevoli che gli endpoint primari non sono stati raggiunti dal punto di vista statistico, tutti i risultati mostrano una differenza tra i bambini trattati e quelli non trattati in maniera consistente in tutti gli studi effettuati. Questo risultato, che appare modesto nella durata breve degli studi clinici, emerge in maniera più evidente nei dati a lungo termine raccolti dal registro STRIDE mostrando un più chiaro miglioramento di qualità di vita attraverso un rallentamento degli effetti più nefasti della patologia.

Il registro STRIDE, include dati raccolti negli ultimi 5 anni, offrendo un'opportunità unica di osservare direttamente i benefici a lungo termine di Translarna nel ritardare la perdita della capacità di camminare. I dati mostrano un ritardo di 3,5 anni nella perdita della deambulazione rispetto alla popolazione inclusa nel registro di storia naturale del CINRG. Questi dati sono stati considerati con cautela dal CHMP in quanto il registro globale non forniva dettagli della rappresentatività del campione analizzato o di come i dati fossero stati raccolti.

In Italia i dati inseriti nel registro corrispondono alla quasi totalità dei pazienti trattati (96 su 98) e i dati sono stati raccolti da clinici impegnati in un network che prevede training annuali degli esaminatori e controllo dell'accuratezza dei dati. I dati dei pazienti italiani mostrano lo stesso trend osservato nel registro internazionale. Simili risultati sono anche stati osservati nel registro UK in cui tutti i pazienti trattati sono stati inseriti e il livello di training degli esaminatori è simile a quello italiano vista la collaborazione decennale dei due network.

L'età media di perdita della deambulazione nei dati UK ed italiani è di 16.7 anni ed è diversa non solo dallo studio CNRG usato come controllo esterno (13.5 anni) ma anche da qualsiasi studio di storia naturale pubblicato in letteratura in cui l'età media della perdita di deambulazione non supera mai i 14 anni, anche quando i dati sono raccolti nei centri con una più attenta aderenza agli standard di cura.

Sulla base dell'esperienza a lungo termine, la comunità scientifica italiana, **come documentato nella lettera allegata**, ha una chiara posizione a supporto di Translarna visto anche l'elevato profilo di sicurezza, la facilità d'uso e la chiara evidenza di un rallentamento della progressione della patologia come documentato nel registro STRIDE.

La Distrofia Muscolare di Duchenne è una malattia genetica rara che colpisce circa 1 su 5.000 maschi, progressiva, che porta alla perdita di tutti i muscoli del corpo. I primi sintomi della malattia compaiono quando i nostri figli sono molto piccoli e peggiorano nel corso degli anni, passando dalla perdita di funzionalità degli arti inferiori alla perdita di funzionalità di quelli superiori fino alla compromissione della funzionalità respiratoria e cardiaca e alla morte nella terza decade di vita.

Secondo i clinici, e come confermato anche dalla nostra esperienza di genitori, famiglie e care-giver, il ritardo nella perdita della deambulazione porta anche al ritardo nella perdita di tutte le altre funzionalità fondamentali per la qualità della vita di questi pazienti.

Tutti i trattamenti attualmente utilizzati per contrastare la progressione della patologia hanno questo obiettivo: allungare la durata della vita dei pazienti e migliorarne la qualità. Ogni mezzo che consente di rallentare questo declino non può e non deve essere sottovalutato.

Guadagnare tempo per i nostri ragazzi è l'unica arma disponibile al momento. Inoltre vogliamo sottolineare che la Duchenne a causa dei diversi genotipi è caratterizzata da un decorso clinico variabile e difficile da prevedere e questo aspetto rischia di nascondere gli effetti benefici di una terapia in trial disegnati con le regole attuali, stabilite per l'approvazione di farmaci convenzionali.

I clinici, le famiglie e gli assistenti dei ragazzi trattati con Translarna hanno:

- 1. notato un rallentamento del declino funzionale,**
- 2. riscontrato che gli effetti positivi sono visibili in tutto lo spettro dei pazienti,**
- 3. riscontrato che gli effetti positivi sono visibili anche nei pazienti più gravemente colpiti.**

Ciò che clinici e famiglie riferiscono su Translarna è coerente con i dati pubblicati dal registro STRIDE e questo, grazie al profilo di sicurezza ottimo, porta a considerare il farmaco come utile per rallentare il decorso della patologia.

Come associazioni di pazienti siamo sempre stati impegnati ad evitare che le risorse economiche venissero sprecate in trattamenti privi di alcuna efficacia ma in questo caso l'intera comunità è concorde nel ritenere che ci siano evidenze concrete di un beneficio clinico per i pazienti trattati con Translarna, ed è per questo che sentiamo di non poter accettare la perdita di questo farmaco senza poter presentare la nostra posizione e le nostre aspettative.

Nella nostra esperienza pregressa, abbiamo passato 20 anni a discutere i benefici degli steroidi che oggi sono lo standard di cura, ma nel frattempo molti ragazzi hanno perso l'opportunità di beneficiare anche di piccoli miglioramenti.

Translarna non è "la cura", lo sappiamo bene, ma ci permette di guadagnare tempo e il tempo è fondamentale per i pazienti con nmDMD, poiché la malattia progredisce in assenza di trattamenti specifici.

Il tempo guadagnato potrebbe consentire l'accesso a nuove terapie in arrivo. Con lo stop a Translarna alcuni bambini e adulti perderanno indubbiamente alcune capacità entro un anno o due.

Mantenere la capacità di camminare non è l'unico obiettivo, i nostri ragazzi vogliono mantenere la libertà di svolgere le funzioni quotidiane, come usare un computer portatile, guidare una sedia a rotelle, nutrirsi da soli o andare in bagno.

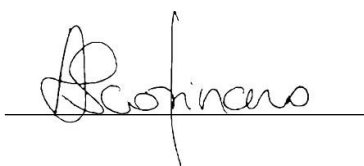
Abbiamo sempre riconosciuto la complessità del lavoro del CHMP e la necessità di prendere decisioni basate su dati scientifici rigorosi. Le decisioni del comitato tuttavia dovrebbero tenere conto, per patologie come la Duchenne, di tutti i possibili benefici che i trattamenti inducono anche se non relativi a standard predefiniti.

Riteniamo che nell'esaminare le evidenze scientifiche di questo farmaco per la nmDMD sia necessario adottare una prospettiva più ampia, volta a valutare tutte le prove disponibili e debbano essere prese in considerazione le importanti fonti di evidenza dal mondo reale (RWE) sistematizzate nel registro STRIDE.

Ciò che chiediamo, e che le nostre famiglie e i nostri bambini attendono con ansia, è che la commissione riconsideri la sua decisione alla luce delle evidenze di Stride, chiedendo eventualmente alla company di continuare a somministrare il farmaco a tutti i pazienti attualmente in trattamento, se necessario a proprie spese, e di produrre altri dati che possano ulteriormente chiarire i dubbi, in un tempo predeterminato dalla stessa Commissione.

Annalisa Scopinaro

Presidente UNIAMO – FIRM APS-ETS
Federazione Italiana Malattie Rare



Marco Rasconi

Presidente UILDM ODV
Unione Nazionale Lotta alla
Distrofia Muscolare



Ezio Magnano

Presidente PARENT PROJECT APS
Genitori contro la Distrofia
Muscolare di Duchenne e Becker

