Formiamo la presente al fine di condividere con voi gli eventi come di seguito e chiedervi un fermo e pronto intervento al fine di garantire il farmaco Translarna™(ataluren) a centinaia di bambini e giovani adulti con patologia distrofia muscolare di Duchenne con mutazione non senso (nmDMD).

PREMESSO CHE IN MEDICINA

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia rara, progressiva, mortale, causata da una mutazione di un gene localizzato sul cromosoma X. Questo gene contiene le informazioni per la costruzione di una proteina, espressa principalmente, ma non solo, nel tessuto muscolare, chiamata *distrofina*. Ad esserne affetti sono soprattutto individui di sesso maschile.

La distrofina è una proteina necessaria all'integrità strutturale e l'ancoraggio delle cellule muscolari nel muscolo. Se non c'è o funziona male, il muscolo, muovendosi, danneggia le cellule che lo compongono, che progressivamente si rompono e si perdono. Si capisce con ciò che da quando inizia il movimento, nella vita intrauterina, il danno è in atto e la malattia progredisce. Progressivamente la funzione muscolare diminuisce, le capacità di movimento acquisite con lo sviluppo vengono perse, si perde la deambulazione quindi la possibilità di spingere una sedia a rotelle, poi progressivamente di respirare e di far battere il cuore. La vita senza terapia si spegne intorno ai 20 anni.

DMD è una malattia rara, colpisce 1 su 3500-5000 nati.

Una forma particolare di mutazione, che fa costruire alla cellula una proteina incompleta, è detta nonsense mutation DMD (nmDMD), questa viene rilevata in circa il 10% - 15% dei Pazienti, rendendo la nmDMD ancora più rara.
Semplificando, è intuibile che questa situazione possa determinare una variabilità importante nella prestazione residua della proteina all'interno della struttura cellulare, quindi, senza terapia alcuni bambini smetteranno di camminare molto presto, altri potranno conservare una buona mobilità più a lungo, rendendo l'interpretazione di eventuali studi ulteriormente complessa.

Translarna™(ataluren) è stato il primo farmaco testato in uno studio randomizzato per DMD ed è specifico nel suo funzionamento per la nmDMD, bypassando quel segnale che fa credere alla cellula che il gene non abbia altre informazioni da fornire, creando *de facto* una proteina tronca.
Translarna™(ataluren) è stato autorizzato con la dicitura di "conditional marketing autorisation" dal CHMP di EMA nel 2014 (Articolo 14 - Regulation (EC) No 726/2004), e successivamente mantenuto sul mercato con rinnovi annuali, garantendo un profilo di sicurezza mai posto in questione, considerando da sempre un profilo rischio beneficio vantaggioso, nell'attesa di ulteriori dati.

Relativamente a Translarna™(ataluren) sono stati prodotti 3 diversi studi randomizzati (studio 007, 020, 041), secondo alcune indicazioni specifiche di EMA, coinvolgendo nell'insieme più di 700 bambini, in Europa e, dovendo ampliare lo studio, viste le prescrizioni dell'Ente di autorizzazione, nel mondo (aumentando la disomogeneità genetica della popolazione in esame, con numeri assoluti comunque bassi). La metanalisi (Allegato 1) di questi studi ha significativamente determinato l'efficacia di Translarna™(ataluren) (oltre alla sua totale

sicurezza, mai posta in questione a dire il vero). L'interpretazione dei singoli studi è maggiormente complessa.

La nmDMD è da considerarsi una malattia relativamente lenta, che danneggia il tessuto nel tempo in modo inesorabile. Translarna™(ataluren) è un farmaco efficace, ma lento nella sua determinazione d'effetto.

Endpoints primari degli studi condotti hanno valutato la riduzione dell'intervallo in metri percorso da bambini in sei minuti di tempo di camminata continuativa durante la somministrazione di Translarna™(ataluren) o placebo per un tempo di osservazione breve, massimo di 72 settimane in un singolo studio, 48 nei primi due.

Invece, la significatività statistica delle variabili in esame, prese singolarmente, in ognuno dei tre studi, che riguardano questa patologia molto rara e lenta (la nmDMD) con bambini (e clinici) da tutto il mondo, in un tempo di osservazione breve, con un farmaco relativamente lento, non è stata sempre piena.

Parallelamente i migliori centri di malattie neuromuscolari Europei (comprendendo Italia, Germania, Francia, Portogallo, Grecia, Svezia, Lettonia, Repubblica Ceca, Austria, Ungheria, Romania e Slovenia), del UK (10 centri), del Brasile (1 centro) e di Israele (3 centri) hanno arruolato ed osservato pazienti in un registro multicentrico denominato denominato "Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence" - STRIDE. Sono stati arruolati 316 bambini con più di 5 anni al 31 gennaio 2023. 316 famiglie hanno firmato un consenso per registrare i dati relativi alla progressione di malattia nei propri figli trattati con Traslarna™(ataluren). Di questi bambini sono stati utilizzati i dati di 277 per valutare l'efficacia del farmaco in un tempo di osservazione più ampio (il 91% dei 277 maschi presi in esame ha assunto Traslarna™(ataluren) per almeno 3 anni).

Essendo STRIDE un registro e non uno studio randomizzato, tutti i bambini hanno ricevuto farmaco e mai placebo. Utilizzando il propensity score matching (PSM https://www.biomedicine.video/animated-videos/propensity-score-matching-methodology-why-and-how-it-is-used) questi 277 bambini sono stati confrontati con altri, per caratteristiche generali il più compatibili possibile, che in passato non hanno ricevuto Translarna™(ataluren) (usando il registro Cooperative International Neuromuscular Research Group (CINRG) Duchenne Natural History Study (DNHS)) enfatizzando così le sole differenze di andamento imputabili al farmaco stesso.

Considerando un *p* value < 0.0001, quindi nel massimo della significatività statistica, ataluren ha preservato la possibilità di deambulazione di questi bambini di più di 3.5 anni (Allegato 2). Mantenere la deambulazione per un ragazzino affetto da DMD significa, anche, allungare la vita di funzionamento del cuore e la capacità di respirare efficacemente (dato anche in questo caso dimostrato come chiaramente significativo ammettendo il confronto tra registri – allegato 3), come quella delle ossa di sorreggere un peso, avere esperienza del mondo e agire su di esso.

La differenza di tempo di preservazione della deambulazione è parametro molto più cristallino nel misurare l'efficacia del farmaco rispetto al confronto seriato nel tempo della dell'intervallo in metri percorso da bambini in sei minuti di tempo di camminata continuativa nel corridoio di un ospedale.

FDA da tempo ormai ammette l'uso di studi osservazionali lunghi per malattie rare e per alcune malattie oncologiche nella valutazione dell'efficacia di principi attivi. Parte della comunità scientifica europea si oppone a questa visione. La limitata estensione geografica nel mondo del registro STRIDE consente di ridurre la variabilità di altri geni che possono influire sulla velocità di progressione di malattia nella nmDMD.

IL FATTO

1. **Nel settembre 2023** il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA (Agenzia europea per i medicinali) ha espresso un primo parere negativo rispetto alla richiesta all'autorizzazione all'immissione in commercio completa di Translarna™(ataluren) per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne con mutazione non senso (nmDMD).

2. **Nel novembre 2023** 30 clinici italiani tra cui esperti di patologia a livello mondiale, inoltrano al CHMP un documento per chiedere di rivedere il parere negativo a CHMP.

3. **Nel gennaio 2024** CHMP conferma il parere negativo, a seguito di riesame richiesto dal titolare dell'AIC (PTC Therapeutics). Da qui inizia a decorrere il termine perentorio di 67 giorni affinché la Commissione Europea adotti il parere negativo di CHMP e il farmaco venga ritirato dal mercato. Durante i 67 giorni l'Italia e la Repubblica Ceca si oppongono, eccependo un conflitto di interesse del SAG e i dati di Real World Evidence alla ratifica della decisione da parte della commissione in conseguenza all'eccezione sollevata si sospendeva la decisione rinviandola allo Standing Committee.

4. **Nel maggio 2024,** durante lo Standing Committe, l'Italia, con i rappresentanti di AIFA, sosteneva la posizione Ceca e richiedeva a CHMP di rivalutare nella totalità la Real World Evidence, e di risolvere il conflitto d'interesse del SAG, nonché ribaltare la decisione; la Commissione Europea rinviava il parere negativo del Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) su Translarna™(ataluren).

5. **Nel giugno 2024 il** CHMP rivalutava il suo parere a seguito della richiesta della Commissione Europea di considerare ulteriori dati di Real World Evidence, e utilizzava un SAG senza conflitto d'interesse del quale però non ha usato le conclusioni, chiaramente positive, su STRIDE; a seguito di questa nuova valutazione la raccomandazione di CHMP restava negativa;

6. **Nell ottobre 2024** PTC Therapeutics ha avviato una nuova richiesta di riesaminazione per il rinnovo dell'autorizzazione condizionata al MKT, parallelelamente Associazioni di settore, clinici di fama internazionale inviavano un documento congiunto al CHMP al fine di richiedere nuovamente di mantenere Translarna™(ataluren) sul mercato, valorizzando STRIDE e le conclusioni del SAG, alla quale seguiva la quarta conferma del parere negativo.

LA PROCEDURA

Al fine di comprendere ogni punto rilevante riteniamo fondamentale riportare le storture procedurali messe in atto come di seguito si evidenzia che

- A gennaio 2024 a seguito della conferma, da parte di CHMP del parere negativo l'Italia e la Repubblica Ceca si opponevano, eccependo un conflitto di interesse del SAG e i dati di Real World Evidence in conseguenza all'eccezione sollevata si procedeva ad una full approval e non ad un rinnovo condizionato come dovrebbe essere;
- Nessuna corretta pubblicazione delle minute SAG veniva rispettata

NEL MERITO

Al fine di comprendere al meglio la vita di una persona con Distrofia Muscolare Duchenne è bene altresì precisare ed evidenziare quante energie, con l'aiuto di tutta la famiglia, si impieghi nel prendersi cura del figlio in tutti i suoi bisogni, dalle cure primarie e fisiologiche agli spostamenti, visite mediche, ecc.
in ogni caso, ciò che anima i genitori, facendo tesoro dell'esperienza così totalizzante che vivono ogni giorno, è senz'altro l'impegno per la difesa e tutela dei diritti delle persone con disabilità e delle loro famiglie.

I traguardi raggiunti e le relative competenze si sono mantenute più a lungo in questi ragazzi anche grazie al farmaco Translarna

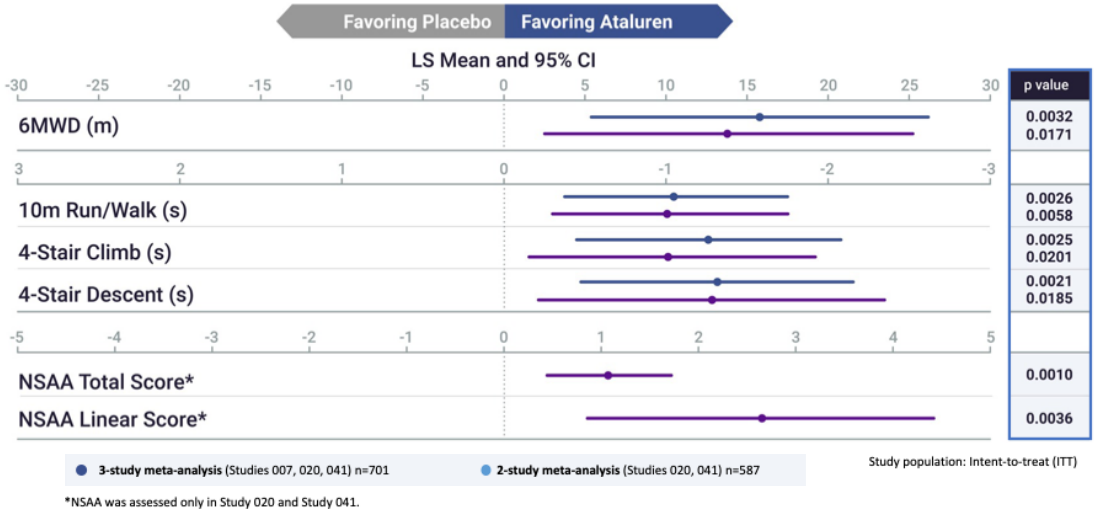
Il bene e i vantaggi della cura della Persona con deficit risultano quindi il primario centro degli interessi che la famiglia, in accordo con il figlio, intende amministrare, in modo da conseguire il più possibile tale primario obiettivo lungo tutto il suo percorso di vita.

Quanto si vuole documentare nel tempo è l'insieme della storia, dei desideri, delle scelte, dei contesti e dei sostegni necessari ai bambini e adulti con distrofia muscolare Duchenne, con le sue specifiche caratteristiche, per praticare appieno la cittadinanza attiva come previsto dalla convenzione ONU per i Diritti delle Persone con deficit, ricordando che non c'è sviluppo reale se la Persona non viene messa in grado di poter esercitare il proprio potere sia a livello individuale che collettivo;

Le Persone affette da Distrofia Muscolare di Duchenne hanno il diritto e lo devono mantenere di essere immessi in una dimensione adolescenziale e poi adulta, preservando più a lungo possibile quelle funzioni di moto, compresa la capacità di respirare in autonomia, ed ogni aiuto efficace gli deve essere garantito. Translarna™(ataluren) consente di avere più tempo. Tempo per essere parte di una famiglia, per esercitare cittadinanza viva, per sopravvivere.

Alla luce di quanto sopra
vi sollecitiamo ad assumere ogni più opportuna e sollecita iniziativa volta ad evitare che l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco Traslarna non venga rinnovata. Il mancato rinnovo dell'autorizzazione priverebbe infatti i pazienti (anche piccoli) di un supporto terapeutico indispensabile, esponendoli a irreparabili conseguenze con grave pregiudizio per la loro salute
Con Osservanza

Allegato 1

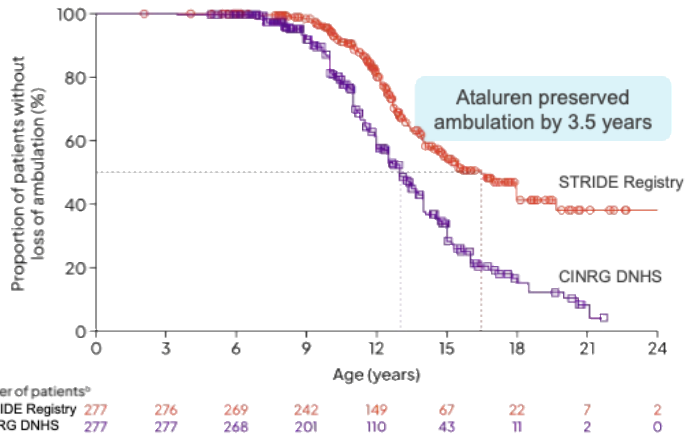


Allegato 2

Age at loss of ambulation[a] for patients in propensity-score matched STRIDE Registry and CINRG DNHS populations[1]

Kaplan–Meier analysis of age at loss of ambulation[a]

Assessment	STRIDE (SoC + ataluren), N = 277	CINRG (SoC), N = 277
Number of patients assessed, n	277	277
Number of patients with events, n (%)	94 (33.9)	147 (53.1)
Number of patients censored, n (%)	183 (66.1)	130 (46.9)
Median age at loss of ambulation[a], years (95% CI)	**16.5** (14.4, 19.7)	**13.0** (12.3, 13.8)
Minimum, maximum ages at event	2.1+, 25.0+	3.5, 21.7+
***p* value**	**< 0.0001**	
Hazard ratio (95% CI)	**0.455** (0.350, 0.593)	



- Patients in the effectiveness population had received ataluren for a **mean (95% CI) of 1727.2 (1637.4, 1816.9) days** up to loss of ambulation[c]

[a]Loss of ambulation was defined as full-time wheelchair use; [b]Number of patients at risk of having the event (loss of ambulation); [c]Event or censor
+Censored at the age of last assessment

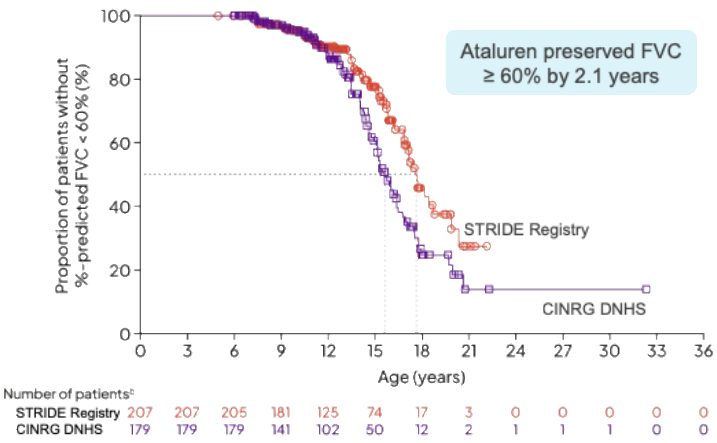
CI, confidence interval; CINRG DNHS, Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study; SoC, standard of care; STRIDE, Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence

Allegato 3

Age at predicted FVC < 60%[a] for patients with assessments in propensity-score matched STRIDE Registry and CINRG DNHS populations[1]

Kaplan–Meier analysis of age at predicted FVC < 60%[a]

Assessment	STRIDE (SoC + ataluren), N = 277	CINRG (SoC), N = 277
Number of patients assessed, n	207	179
Number of patients with events, n (%)	57 (27.5)	70 (39.1)
Number of patients censored, n (%)	150 (72.5)	109 (60.9)
25% quartile of age at predicted FVC < 60%[a], years (95% CI)	**15.3** (14.1, 16.2)	**14.0** (12.9 14.4)
Median age at predicted FVC < 60%[a], years (95% CI)	**17.7** (16.9, 19.9)	**15.6** (15.1, 16.4)
Minimum, maximum ages at event	5.0+, 22.1+	6.0+, 32.3+
***p* value**	**0.0086**	
Hazard ratio (95% CI)	**0.630** (0.440, 0.903)	



[a]Note: Lung volume recruitment is indicated by the International Care Considerations for DMD at predicted forced vital capacity of ≤ 60%.[2]
[b]Number of patients at risk of having the event (%-predicted FVC < 60%)
+Censored at the age of last assessment

CI, confidence interval; CINRG DNHS, Cooperative International Neuromuscular Research Group Duchenne Natural History Study; FVC, forced vital capacity; SoC, standard of care; STRIDE, Strategic Targeting of Registries and International Database of Excellence

1. Data on file; 2. Birnkrant DJ *et al. Lancet Neurol* 2018;17:347–61