

STATO REGOLATORIO PER I FARMACI MODULATORI DI CFTR ATTUALMENTE IN COMMERCIO

Gli ultimi anni hanno visto l'immissione sul mercato di nuovi farmaci chiamati correttori e potenziatori, attivi nel tenere sotto controllo il difetto di base in fibrosi cistica, correggendo e potenziando il funzionamento della proteina CFTR difettosa per effetto di varie mutazioni. Abbiamo pensato di raccogliere in una tabella informativa i farmaci ora in commercio, per aiutare a fare chiarezza su che cosa è disponibile, dove e per chi.

La tabella allegata contiene le indicazioni date dagli enti regolatori che sono la Food and Drug Administration americana (FDA), l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana per i Farmaci (AIFA), in materia di messa in commercio e indicazioni (e per l'Italia anche di prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale SSN) riguardo a Kalydeco, Orkambi e Symdeko/Symkevi (stesso farmaco, denominazione diversa, rispettivamente la prima per USA e Canada, la seconda per gli stati della Comunità Europea).

Come si può vedere, ogni Ente stabilisce per il suo/i suoi paesi di competenza le indicazioni del farmaco, che possono essere anche diverse da un paese all'altro. In particolare cambiano l'età a cui si può somministrare il farmaco e talora le mutazioni CFTR per le quali il farmaco è indicato. Questa variabilità è dovuta a vari fattori; per quanto riguarda l'età si può prevedere che andrà sempre più abbassandosi se altre sperimentazioni cliniche ora in corso confermeranno efficacia e sicurezza anche in bambini piccoli. Per quanto riguarda le indicazioni (quali mutazioni CFTR) una differenza importante è che FDA accetta le prove in vitro come criterio di efficacia, quando non sia possibile svolgere la sperimentazione nell'uomo. Questo criterio non è stato totalmente accettato da EMA e non si sa quale sarà la posizione di AIFA. La ricerca contribuisce e contribuirà a fare chiarezza sui dati che la tabella contiene, perciò essi sono suscettibili di cambiamenti. Oltre quelli riportati in tabella, per lo più già in commercio, ci sono un buon numero di altri modulatori di mutazioni CFTR in avanzato stato di sperimentazione preclinica e anche clinica.

Mano a mano che avremo informazioni provvederemo ad aggiornare la tabella (**ultimo aggiornamento dicembre 2019**)

[Clicca sull'immagine per ingrandire la tabella](#)

FARMACI MODULATORI CFTR A DICEMBRE 2019*				
Indicazioni e stato delle approvazioni da parte di FDA,EMA, AIFA				
		FDA(Food and Drug Administration)	EMA (European Medical Agency)	AIFA (Agenzia Italiana Farmaci)
Kalydeco	potenziatore ivacaftor	Approvato per pazienti > 6 mesi di età con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G1788, G551S, S1231N, S1235P, S548N o S549R. Approvato per pazienti > 18 anni con almeno una copia di 29 mutazioni; 21 con funzione residua (caratteristica comune la sufficienza pancreatica): A455E, E193K, R117C, A1067T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R522Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, G1080T, R1070W, L206W, S945L, D1279N, P67L, S977F, E56K, R74W, D1152H; altre: 5 mutazioni con funzione residua con difetto splicing: 711+3A-3G, 3272-26A-3G, E831X, 2789+5G-3A, 3849+1080C-3T e anche la mutazione con difetto di permeabilità R117H.	Approvato per pazienti > 6 mesi di età con almeno una copia delle mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G1788, G551S, S1231N, S1235P, S548N o S549R. Approvato anche per pazienti > 18 anni con almeno una copia della mutazione R117H. (La fase della variante pol-1 identificata con la mutazione R117H deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali)	Approvato, prescrivibile dai centri FC con prescrizione di fascia C-NN*** per i pazienti > 1 anno e approvato, prescrivibile da parte dei centri FC e rimborsabile da parte del SSN per i pazienti > 2 anni con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G1788, G551S, S1231N, S1235P, S548N o S549R. Approvato e prescrivibile da parte dei centri per i pazienti > 18 anni con una copia della mutazione R117H; rimborsabile da parte del SSN solo se, per R117H, è stata determinata la fase della variante pol-1 e risulta presente la variante TS.
Orkambi	potenziatore ivacaftor e correttore lumacaftor	Approvato per pazienti > 2 anni omozigoti F508del	Approvato per pazienti > 2 anni omozigoti F508del	Approvato, prescrivibile dai centri e rimborsabile dal SSN per pazienti > 12 anni omozigoti F508del. Approvato e prescrivibile dai centri con prescrizione di fascia C-NN*** in soggetti > 2 anni omozigoti F508del.
Symdeko (USA e Canada) oppure Symkevi (Europa)	potenziatore ivacaftor e correttore tezacaftor	Nome commerciale Symdeko Approvato per pazienti > 6 anni omozigoti F508del; inoltre pazienti con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 23 mutazioni con funzione residua (caratteristica comune la sufficienza pancreatica): A453E, E193K, R117C, A1067T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R522Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, G1080T, R1070W, L206W, S945L, D1279N, P67L, S977F, E56K, R74W, D1152H; inoltre: pazienti con una copia di F508del associata ad una delle seguenti: 5 mutazioni con funzione residua con difetto splicing: 711+3A-3G, 3272-26A-3G, E831X, 2789+5G-3A, 3849+1080C-3T Viene considerata indicata al trattamento anche una (non specificata) mutazione responsiva a tezacaftor / ivacaftor sulla base di dati in vitro • c/o in base all'evidenza clinica ••	Nome commerciale Symkevi Approvato per pazienti > 12 anni omozigoti F508del. Approvato anche per pazienti > 12 anni con una copia di F508del associata a una delle 10 seguenti mutazioni CFTR con funzione residua: P67L, R117C, L206W, R522Q, A453E, D579G, S945L, S977F, R1070W, D1152H; approvato anche per pazienti > 12 anni con una copia di F508del associata ad una delle seguenti 4 mutazioni con funzione residua e difetto splicing: 2789+5G-3A, 3272-26A-3G, 3849+1080C-3T, 711+3A-3G	Disponibilità in classe C-NN***, secondo le indicazioni stabilite dall'EMA
Trikafta	potenziatore ivacaftor correttori tezacaftor e elexacaftor	Approvato per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di 12 e più anni con almeno una copia della mutazione F508del. Indicato anche per i soggetti con due copie di F508del attualmente in trattamento con altri modulatori (Orkambi e Symkevi)	In attesa di approvazione	In attesa di approvazione

*Le informazioni della tabella sono in evoluzione e suscettibili di cambiamenti
 • i dati in vitro sono quelli ottenibili attraverso il saggio del farmaco su modelli cellulari (colture di cellule epiteliali bronchiali primarie, modelli cellulari tridimensionali come organoidi) allo scopo di dimostrare su questi che il farmaco recupera e potenzia la funzione di CFTR mutata in esame; se il farmaco funziona sul modello cellulare ha altissima probabilità di funzionare nell'uomo
 •• Si intende come evidenza clinica la risposta positiva al farmaco valutata secondo parametri abituali in FC (principalmente FEV1, diminuzione infezioni respiratorie)
 ••• Sono inclusi nella fascia C-NN (Non Negoziata) farmaci la cui erogazione deve essere valutata caso per caso, esclusivamente in presenza di apposita e chiara relazione del medico specialista prescrittore, supportata da idonea documentazione scientifica, opportunamente validata dal Direttore Sanitario della Azienda Sanitaria o/o Ospedale di cura di concerto con il Direttore Sanitario della Azienda Sanitaria territorialmente competente, e da cui si evince, tra l'altro, l'indispensabilità del trattamento terapeutico e la mancanza di farmaci alternativi