

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 30 novembre 2020**).

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

FARMACI MODULATORI CFTR AL 30 NOVEMBRE 2020*				
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 ≥ 4 mesi di età e peso minimo 5 kg con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o almeno una copia della mutazione con difetto di permeabilità R117H. Approvato per pazienti ≥ 4 mesi con almeno una mutazione nel gene CFTR che risponde a KALYDECO sulla base di dati clinici e/o di analisi in vitro.	Approvato per pazienti ≥ 4 mesi di età e peso minimo 5 kg con almeno una copia delle mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R o almeno una copia della mutazione con difetto di permeabilità R117H (la fase della variante poli-T identificata con la mutazione R117H deve essere determinata in conformità alle raccomandazioni cliniche locali).	Approvato e prescrivibile dai centri FC con prescrizione di fascia C-NN*** per i pazienti di età ≥ 6 mesi e 5 kg di peso almeno, rimborsabile da parte del SSN per i pazienti ≥ 2 anni con almeno una copia delle seguenti mutazioni con difetto gating: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R. Approvato e prescrivibile dai centri FC con prescrizione di fascia C-NN*** per i pazienti ≥ 6 mesi con una copia della mutazione R117H e 5 kg di peso almeno; rimborsabile da parte del SSN a partire dai 18 anni solo se, per R117H, è stata determinata la fase della variante poli-T e risulta presente la variante T5
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 come la sufficienza pancreatica): A455E, E139K, R117C, A1067T, F1052V, R347H, D110E, F1074L, R352Q, D110H, G1069R, R1070Q, D579G, K1060T, R1070W, L206W, S945L, D1270N, P67I, 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-9G, E831X, 2789-5G-3A, 3849-10kbc-9T. Viene considerata indicata al trattamento anche una (non specificata) mutazione responsiva a tezacaftor / ivacaftor sulla base di dati in vitro e/o in base all'evidenza clinica **	Nome commerciale Symkevi Approvato per pazienti ≥ 6 anni omozigoti F508del. Approvato anche per pazienti ≥ 6 anni con una copia di F508del associata a una delle 10 seguenti mutazioni CFTR con funzione residua: P67I, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, S945L, S977F, R1070W, D1152H; approvato anche per pazienti ≥ 6 anni con una copia di F508del associata a una delle seguenti 4 mutazioni con funzione residua e difetto splicing: 2789-5G-3A, 3272-26A-9G, 3849-10kbc-9T, 711-3A-3G	Nome commerciale Symkevi Disponibilità in classe C-NN***, secondo le indicazioni stabilite dall'EMA
Kaftrio (Trikafta)	potenziatore ivacaftor correttori tezacaftor e eluxacaftor	Approvato per il trattamento della fibrosi cistica in pazienti di 12 o più anni con almeno una copia della mutazione CFTR F508del	Approvato per trattamento di persone con FC aventi due mutazioni F508del (omozigoti) oppure una mutazione F508del associata a mutazione con "funzione minima" (eterozigoti composti). Vedere in "Materiali informativi", nel sito fibrosisticisticaerca.it, "Mutazioni CFTR con funzione minima".	Disponibilità in classe C-NN***, secondo le indicazioni stabilite dall'EMA

*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
 *** 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 e/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