

27 luglio 2022

All'attenzione dell'Associazione AISLA.

Buongiorno,

come da vostra richiesta, vi scriviamo per informarvi che la Food and Drug Administration (FDA) ha accettato di valutare la domanda di registrazione per tofersen, farmaco sperimentale per le persone colpite da Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) con mutazione del gene SOD1. FDA ha concesso la revisione prioritaria e l'esito della procedura è previsto per il 25 gennaio 2023.

FDA ha dichiarato che sta attualmente pianificando una riunione del comitato consultivo in merito alla richiesta di Biogen, in data ancora da definirsi. Biogen richiede l'approvazione di tofersen nell'ambito del percorso di approvazione accelerato previsto da FDA, basando la propria richiesta sull'uso del neurofilamento come marcatore surrogato, che ha una ragionevole probabilità di predire il beneficio clinico. Le riduzioni del neurofilamento sono accompagnate da segni di declino clinico più lento nei partecipanti allo studio clinico che hanno ricevuto tofersen.

Che cos'è il percorso di approvazione accelerata?

FDA ha istituito l'iter di approvazione accelerata per consentire l'approvazione anticipata di farmaci che trattano patologie gravi e che rispondono a un bisogno medico insoddisfatto in base a un endpoint surrogato. Un endpoint surrogato è un marcatore, come una misurazione di laboratorio, un'immagine radiografica, un segno fisico o un'altra misura che si pensa suggerisca il beneficio clinico, ma non è di per sé una misura del beneficio clinico. L'uso di un endpoint surrogato può ridurre considerevolmente il tempo necessario per ricevere l'approvazione da parte di FDA.

FDA ha approvato almeno 278 farmaci nell'ambito del percorso di approvazione accelerato. Le aziende i cui farmaci ricevono l'approvazione accelerata devono presentare a FDA i risultati di uno studio clinico di conferma entro un periodo di tempo prestabilito per ottenere l'approvazione tradizionale. Se lo studio di conferma non dimostra che il farmaco fornisce benefici clinici, secondo le procedure regolatorie stabilite da FDA il farmaco potrebbe essere ritirato dal commercio.

Cosa sono i neurofilamenti?

I neurofilamenti sono proteine presenti nei motoneuroni sani che aumentano nel sangue o nel liquido cerebrospinale in caso di danni ai neuroni o ai loro assoni e sono un marcatore di neurodegenerazione. Nella SLA, è stato riscontrato che livelli più elevati di neurofilamenti predicono un declino più rapido della funzione clinica e una sopravvivenza più breve.

Quali dati sono stati inclusi nella richiesta presentata a FDA?

La domanda di registrazione per tofersen contiene dati che derivano da oltre 150 persone che si sono offerte volontarie per far parte degli studi di ricerca clinica. Ribadiamo la nostra più sincera e profonda gratitudine verso i pazienti e le famiglie di tutti i partecipanti agli studi, verso i medici e lo staff clinico che li ha seguiti, e verso tutta la comunità SLA che ha contribuito al programma di ricerca clinica di tofersen da quando è iniziato nel 2016.

La domanda di registrazione per tofersen contiene i risultati di diversi studi clinici: 1) uno studio di fase 1 in volontari sani, 2) uno studio di fase 1/2 che valuta i livelli di dose incrementali 3) lo studio di fase 3

VALOR e 4) lo studio di estensione in aperto (OLE). Sono altresì inclusi anche gli ultimi risultati dello studio di fase 3 VALOR e della sua estensione in aperto (Open Label Extension), presentati il 3 giugno scorso al congresso annuale ENCALs (European Network to Cure ALS).

VALOR, lo studio randomizzato di fase 3 di sei mesi, non ha raggiunto l'endpoint primario alla settimana 28 della Scala di Valutazione Funzionale della SLA (Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale o ALSFRS-R), come annunciato nell'ottobre 2021. Tuttavia, i dati a 12 mesi dello studio VALOR e della sua estensione in aperto, suggeriscono che la riduzione dei neurofilamenti precede e predice i risultati ottenuti con il trattamento precoce con tofersen: il rallentamento del declino della capacità respiratoria, della forza muscolare e della qualità di vita.

Nei dati a 12 mesi, gli eventi avversi (AE) più comuni nei partecipanti che hanno ricevuto tofersen in VALOR e nello studio in aperto sono stati cefalea, dolore procedurale, caduta, mal di schiena e dolore alle estremità. Eventi neurologici gravi, tra cui mielite, radicolite, meningite asettica e papilledema, sono stati riportati nel 6,7% dei partecipanti che hanno ricevuto tofersen in VALOR e nell'OLE. Ci sono stati 14 decessi segnalati in partecipanti trattati con tofersen in VALOR e OLE, tutti determinati a non essere correlati a tofersen.

Durante il periodo di revisione da parte di FDA, Biogen manterrà il suo programma di accesso anticipato per tofersen, aperto in oltre una dozzina di paesi nel mondo, inclusa l'Italia.

Inoltre, rimangono in corso lo studio di estensione in aperto e lo studio ATLAS di fase 3 in cui sono state arruolate persone presintomatiche con mutazione genetica SOD1.

Cordiali saluti,

Biogen