SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

SIF Pharma News

Rasonque

Parere positivo per il cancro del pancreas metastatico

Autore: Gloria Ravegnini
Revisore: Lucia Gozzo

Ottobre 2026

Il 15 ottobre 2026, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato, con procedura accelerata, l'autorizzazione all'immissione in commercio per Rasonque (daraxonrasib), per pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico che hanno già ricevuto almeno un trattamento precedente [1].

Descrizione del farmaco e meccanismo d'azione

Daraxonrasib agisce come inibitore multiselettivo orale della proteina RAS nella sua conformazione attiva. Il farmaco si lega alla ciclofilina A (CypA), una proteina intracellulare con attività di peptidil-prolil cis-trans isomerasi, coinvolta nel ripiegamento e nella regolazione conformazionale delle proteine. Il legame tra daraxonrasib e CypA genera un complesso che interagisce con RAS nella forma attiva, formando un complesso ternario che ostacola l'interazione di RAS con le proteine effettrici a valle, tra cui RAF e PI3K. In questo modo, daraxonrasib inibisce le vie di segnalazione RAS/RAF/MEK/ERK e PI3K–AKT–mTOR, riducendo i segnali che promuovono la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule tumorali. Inoltre, favorisce l'idrolisi del GTP legato a RAS, promuovendo il passaggio dalla forma attiva RAS-GTP a quella inattiva RAS-GDP e contribuendo così alla soppressione della crescita tumorale e all'induzione dell'apoptosi.
Rasonque ha ricevuto la designazione di farmaco orfano in Europa per il carcinoma del pancreas ad aprile 2026.

Descrizione della patologia e delle alternative disponibili

Il carcinoma del pancreas è una neoplasia aggressiva caratterizzata da diagnosi spesso tardiva, elevata eterogeneità molecolare e frequente sviluppo di resistenza ai trattamenti. La chirurgia rappresenta la principale opzione potenzialmente curativa nei pazienti con malattia resecabile, generalmente associata a chemioterapia adiuvante. Nei tumori localmente avanzati non resecabili si ricorre soprattutto alla chemioterapia sistemica, talvolta seguita da rivalutazione della possibilità di intervento chirurgico. Nella malattia metastatica, invece, il trattamento ha principalmente l'obiettivo di prolungare la sopravvivenza, controllare la progressione e preservare la qualità di vita. La chemioterapia sistemica costituisce il trattamento di riferimento. Nei pazienti con buone condizioni generali, le principali opzioni di prima linea sono FOLFIRINOX (5-fluorouracile, leucovorina, irinotecan e oxaliplatino), NALIRIFOX (5-fluorouracile, leucovorina, irinotecan liposomiale e oxaliplatino) e la combinazione di gemcitabina e nab-paclitaxel. La scelta dipende dalle condizioni cliniche, dalle comorbidità e dal profilo di tossicità dei regimi chemioterapici. Nei pazienti più fragili possono essere preferiti trattamenti meno intensivi, come la gemcitabina in monoterapia. In caso di progressione, la seconda linea viene selezionata anche in base alla terapia già ricevuta: dopo un regime a base di gemcitabina può essere impiegato 5-fluorouracile associato a irinotecan liposomiale, mentre dopo FOLFIRINOX si può considerare una combinazione a base di gemcitabina.

Dati di efficacia e sicurezza a supporto della decisione

La raccomandazione dell'EMA si basa sui risultati di uno studio clinico multicentrico internazionale di fase III, randomizzato, in aperto. Nello studio sono stati arruolati un totale di 500 pazienti con adenocarcinoma duttale pancreatico metastatico pretrattato, di cui il 91,8% portatori di mutazioni di RAS G12, randomizzati a ricevere daraxonrasib (248 pazienti) oppure chemioterapia (252 pazienti). Nella popolazione con mutazioni di RAS G12, la sopravvivenza globale mediana è stata di 13,2 mesi con daraxonrasib e di 6,6 mesi con la chemioterapia. Nella popolazione complessiva, la sopravvivenza globale mediana è stata rispettivamente di 13,2 e 6,7 mesi (hazard ratio 0,40; P<0,001). La sopravvivenza libera da progressione (*progression free survival*, PFS) mediana nella popolazione con mutazioni di RAS G12 è stata di 7,3 mesi con daraxonrasib e di 3,5 mesi con la

chemioterapia; nella popolazione complessiva, i valori sono stati rispettivamente di 7,2 e 3,6 mesi (hazard ratio 0,45 e 0,49, rispettivamente; P<0,001).
Eventi avversi insorti dopo l'inizio del trattamento sono stati riportati in tutti i pazienti del gruppo trattato con daraxonrasib e nel 97,7% dei pazienti del gruppo trattato con chemioterapia. Gli effetti avversi più comuni sono stati rash, diarrea, stomatite, nausea e vomito. L'incidenza degli eventi avversi di grado ≥3 è stata rispettivamente del 61,8% e del 69,6%, mentre gli eventi avversi correlati al trattamento che hanno determinato l'interruzione definitiva della terapia si sono verificati nell'1,2% dei pazienti trattati con daraxonrasib e nell'11,2% di quelli trattati con chemioterapia [2].
Sulla base di questi dati, il CHMP di EMA ha espresso un parere favorevole all'immissione in commercio di daraxonrasib.
Per la valutazione è stata adottata la revisione per fasi (*phased review*), un processo normativo introdotto dall'EMA nell'ambito del progetto *Cancer Medicines Pathfinder* per accelerare l'approvazione di farmaci ad alto impatto e priorità clinica come Rasonque [3]. Questa procedura, sviluppata sulla base dell'esperienza maturata durante la pandemia, ha permesso al CHMP di avviare la valutazione all'inizio di luglio 2026, diversi mesi prima della prevista presentazione della domanda completa, valutando i dati di qualità, non clinici e clinici man mano che venivano presentati dall'azienda.
Il parere è stato espresso in meno di 150 giorni, mantenendo al contempo gli standard di qualità, sicurezza ed efficacia, rispetto a una valutazione standard che può richiedere fino a 210 giorni effettivi di lavoro e in genere dura circa un anno, considerando anche i tempi necessari all'azienda per rispondere ai quesiti posti dall'Agenzia.

Bibliografia

1. EMA recommends authorisation of Rasonque for metastatic pancreatic cancer.
2. Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer.
3. EMA. Cancer Medicines Pathfinder.