



---

## BOLLETTINO DEL CERD

Centro per la Ricerca e la Consultazione in HTA e Discipline Regolatorie del Farmaco

---

Febbraio 2022

---

### **SOMMARIO**

<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19 .....</b>	<b>3</b>
<i>Publicato il Rapporto annuale AIFA sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19.....</i>	<i>3</i>
<i>Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio relative al Registro Evusheld per la profilassi COVID-19.....</i>	<i>4</i>
<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....</b>	<b>4</b>
<i>Nota Informativa Importante sui medicinali a base di irinotecan e ridotta attività dell'UGT1A1 .4</i>	
<i>Nota Informativa Importante sui medicinali a base di donepezil e disturbi della conduzione cardiaca.....</i>	<i>5</i>
<i>Nota Informativa Importante su cladribina e rischio di tossicità epatica .....</i>	<i>5</i>
<i>Nota Informativa Importante su anagrelide cloridrato e rischio di trombosi in caso di interruzione improvvisa del trattamento .....</i>	<i>5</i>
<i>Chiusura della piattaforma AIFA per la prescrizione con piano terapeutico degli anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.....</i>	<i>6</i>
<i>L'EMA avvia la revisione dei dati di sicurezza degli inibitori della Janus chinasi.....</i>	<i>6</i>
<i>Approvazione europea per anifrolumab nel lupus eritematoso sistemico.....</i>	<i>6</i>
<i>Approvazione europea tepotinib nel trattamento del tumore polmonare.....</i>	<i>7</i>
<i>Approvazione europea per finerenone nella malattia renale cronica associata a diabete di tipo 2 .....</i>	<i>7</i>

*Approvazione FDA per il primo farmaco specifico per l'anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi.....7*

## **Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19**

### **Pubblicato il Rapporto annuale AIFA sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19**

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato il Rapporto annuale sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, relativo alle segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) nell'anno di campagna vaccinale dal 27 dicembre 2020 al 26 dicembre 2021 per i quattro vaccini in uso nella campagna vaccinale in corso.

Nel periodo riportato sono pervenute 117.920 segnalazioni su un totale di 108.530.987 di dosi somministrate (con un tasso di segnalazione di 109 ogni 100.000 dosi), di cui l'83,7% (98.717) riferite a eventi non gravi.

Comirnaty è stato il vaccino più utilizzato in Italia (69,1%), seguito da Spikevax (18,3%), Vaxzevria (11,2%), e Vaccino COVID-19 Janssen (1,4%). Per tutti, gli eventi avversi più segnalati, per lo più non gravi e già risolti al momento della segnalazione, sono stati febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, dolore in sede di iniezione, brividi e nausea.

Al 26 dicembre 2021 sono state inserite nella rete 3.510 segnalazioni a fronte di 16.198.231 di terze dosi somministrate, iniziate nel settembre 2021, con un tasso di segnalazione di 21,7 ogni 100.000, inferiore a quanto osservato per le dosi del ciclo primario. L'84,1% (2.951) delle segnalazioni è riferita a eventi non gravi, e il 15,9% (558) a eventi avversi gravi, con un tasso di 3,4 segnalazioni di eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate.

Per le vaccinazioni in età pediatrica (5-16 anni), al 26 dicembre 2021 nella rete sono state registrate complessivamente 1.170 segnalazioni, a fronte delle 4.178.361 dosi somministrate, che rappresentano l'1% di tutte le segnalazioni, con un tasso di segnalazione pari a 28 eventi ogni 100.000 dosi somministrate nella fascia pediatrica, inferiore dunque rispetto a quello riscontrato nella popolazione generale (109 eventi ogni 100.000 dosi somministrate). Nella popolazione pediatrica gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono febbre, cefalea, stanchezza e vomito. Il 69% delle reazioni si sono risolte completamente o erano in miglioramento al momento della segnalazione.

Non sono emersi particolari problemi di sicurezza dai dati di farmacovigilanza e dagli studi *ad hoc* in gravidanza e in allattamento.

Gli altri approfondimenti presenti nel Rapporto, su eventi di particolare interesse come anafilassi, sindrome di *Guillain-Barré*, miocarditi/pericarditi, paralisi di Bell e trombosi trombocitopenica confermano i dati di sicurezza valutati a livello europeo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>

---

### **Attivazione pubblicazione schede di monitoraggio relative al Registro Paxlovid (PF 07321332-ritonavir)**

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella G.U. 31 del 07.02.2022, a partire dal 08.02.2022 è possibile utilizzare il medicinale Paxlovid per il trattamento degli adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione verso forme severe di COVID-19.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/G.U.31\\_07-02-22\\_Paxlovid.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/G.U.31_07-02-22_Paxlovid.pdf)

---

## **Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio relative al Registro Evusheld per la profilassi COVID-19**

A seguito della pubblicazione della determinazione AIFA nella GU n. 42 del 19.02.2022, a partire dal 20.02.2022 è possibile utilizzare l'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld (AZD7442; tixagevimab-cilgavimab), per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2 in soggetti adulti ed adolescenti (età pari o superiore a 12 anni e con peso corporeo di almeno 40kg), con sierologia negativa (anticorpi IgG anti-Spike negativi) e che presentano almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- pazienti che abbiano assunto nell'ultimo anno terapie che comportano deplezione dei linfociti B (ad es. rituximab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab);
- pazienti in trattamento con inibitori della tirosin-chinasi Bruton;
- pazienti trattati con CarT;
- pazienti sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche che hanno una malattia del trapianto contro l'ospite o che stanno assumendo farmaci immunosoppressori;
- pazienti con malattia onco-ematologica in fase attiva;
- pazienti sottoposti a trapianto polmonare;
- pazienti sottoposti a trapianto di altro organo solido entro 1 anno dal trapianto;
- pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi con recente trattamento per rigetto acuto con agenti che riducono le cellule T o B;
- pazienti con immunodeficienza combinata grave;
- pazienti con infezione da HIV non in trattamento e una conta dei linfociti T CD4 <50 cellule/mm<sup>3</sup>;
- pazienti con altra compromissione del sistema immunitario che ha determinato mancata sieroconversione.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/G.U.31\\_07-02-22\\_Paxlovid.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/G.U.31_07-02-22_Paxlovid.pdf)

---

### ***Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie***

#### **Nota Informativa Importante sui medicinali a base di irinotecan e ridotta attività dell'UGT1A1**

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di irinotecan, in accordo con AIFA, hanno fornito nuove informazioni importanti relative alla sicurezza d'uso dei suddetti medicinali sulla base della genotipizzazione dell'*UGT1A1*.

In particolare, i pazienti con ridotta attività dell'*UGT1A1* (ad es. omozigoti per le varianti *UGT1A1\*28* o *\*6*) hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa a seguito del trattamento con irinotecan. Questo rischio aumenta con l'incremento della dose, pertanto una riduzione della dose iniziale di irinotecan nei metabolizzatori lenti dell'*UGT1A1* può essere raccomandata, sebbene la riduzione esatta non sia stata stabilita.

Le dosi successive possono essere aumentate in base alla tolleranza individuale del paziente al trattamento.

È possibile ricorrere alla genotipizzazione dell'*UGT1A1* per identificare i pazienti che hanno un rischio maggiore di manifestare neutropenia e diarrea severa, tuttavia l'utilità clinica della genotipizzazione pretrattamento non è certa, poiché il polimorfismo dell'*UGT1A1* non giustifica i livelli di tossicità osservati con la terapia a base di irinotecan.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Foglio illustrativo sono in fase di aggiornamento alla luce di queste informazioni.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.01.31\\_NII\\_Irinotecan\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.01.31_NII_Irinotecan_IT.pdf)

---

### **Nota Informativa Importante sui medicinali a base di donepezil e disturbi della conduzione cardiaca**

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di donepezil, in accordo con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno fornito nuove informazioni importanti, aggiornando il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto nei paragrafi relativi ad avvertenze, interazioni ed effetti indesiderati.

In particolare, sono state registrate segnalazioni di prolungamento dell'intervallo QTc e di torsione di punta in associazione alla terapia.

Pertanto, è necessaria cautela in pazienti con anamnesi preesistente o familiare di prolungamento dell'intervallo QTc, nei pazienti in trattamento concomitante con farmaci che influenzano l'intervallo QTc o che inducono bradicardia e nei pazienti con malattie cardiache rilevanti o squilibri elettrolitici. Nei pazienti a rischio deve essere considerato un monitoraggio mediante elettrocardiogramma.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.07\\_NII\\_Donepezil\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.07_NII_Donepezil_IT.pdf)

---

### **Nota Informativa Importante su cladribina e rischio di tossicità epatica**

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di irinotecan, in accordo con AIFA, hanno fornito nuove informazioni importanti relative alla sicurezza di Mavenclad.

In particolare, sono stati segnalati casi di danno epatico, inclusi casi gravi e casi che hanno portato all'interruzione del trattamento in pazienti trattati con il farmaco.

Prima di iniziare il trattamento, deve essere acquisita una dettagliata anamnesi del paziente in merito a disturbi epatici sottostanti o precedenti episodi di danno epatico con altri farmaci.

Devono essere analizzati i test di funzionalità epatica inclusa la valutazione dei livelli sierici di aminotransferasi, fosfatasi alcalina e bilirubina totale prima dell'inizio della terapia. Inoltre, il monitoraggio della funzionalità epatica deve essere ripetuto periodicamente durante il trattamento e quando necessario. Nel caso in cui un paziente sviluppi un danno epatico, il trattamento deve essere sospeso o interrotto.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.14\\_NII\\_Mavenclad-cladribina\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.14_NII_Mavenclad-cladribina_IT.pdf)

---

### **Nota Informativa Importante su anagrelide cloridrato e rischio di trombosi in caso di interruzione improvvisa del trattamento**

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali a base di irinotecan, in accordo con AIFA, hanno fornito nuove informazioni importanti relative alla sicurezza di anagrelide cloridrato.

In particolare, è stato riscontrato un aumento del rischio di complicanze trombotiche, compreso l'infarto cerebrale, in caso di interruzione improvvisa di anagrelide.

L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata a causa del rischio di un improvviso aumento della conta piastrinica che determina il rischio di insorgenza delle complicanze trombotiche.

In caso di interruzione del dosaggio o sospensione del trattamento, è necessario monitorare frequentemente la conta piastrinica, e istruire i pazienti su come riconoscere i primi segni e sintomi indicativi di complicanze trombotiche.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.22\\_NII\\_Xagrid-anagrelide\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.02.22_NII_Xagrid-anagrelide_IT.pdf)

---

### **Chiusura della piattaforma AIFA per la prescrizione con piano terapeutico degli anticoagulanti orali ai pazienti con fibrillazione atriale non valvolare**

A seguito dell'adozione definitiva della Nota 97, avvenuta con la Determinazione n. 1034 del 14 ottobre 2020, è stata resa a partire dal 1/12/2020 disponibile la relativa scheda di prescrizione tramite sistema Tessera Sanitaria (TS) per la prescrizione degli anticoagulanti orali ai pazienti con Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV).

La nuova piattaforma risulta già largamente utilizzata da medici di medicina generale e specialisti, seppure con differenze tra le varie Regioni.

Di conseguenza, il PT web-based AIFA, riservato alla sola prescrizione specialistica, resterà attivo fino al 31 marzo 2022. Pertanto, la prescrizione tramite PT web-based AIFA non potrà più avvenire a partire da aprile 2022.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/Chiusura\\_piattaforma\\_AIFA\\_prescrizione\\_Fanv\\_PT-Web-based-AIFA.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/Chiusura_piattaforma_AIFA_prescrizione_Fanv_PT-Web-based-AIFA.pdf)

---

### **L'EMA avvia la revisione dei dati di sicurezza degli inibitori della Janus chinasi**

Il Comitato di sicurezza dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha avviato la revisione degli inibitori della Janus chinasi utilizzati per il trattamento di disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, colite ulcerosa e dermatite atopica) a seguito dei risultati finali di uno studio clinico condotto su tofacitinib.

In particolare, i risultati dello studio clinico hanno mostrato nei pazienti trattati con tofacitinib per artrite reumatoide a rischio di malattie cardiache, un aumento dell'insorgenza di problemi cardiovascolari e un rischio maggiore di neoplasie, rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa. Inoltre, i risultati di uno studio osservazionale, condotto su baricitinib, suggeriscono un aumento del rischio di insorgenza di problemi cardiovascolari e tromboembolia venosa nei pazienti con artrite reumatoide trattati con baricitinib rispetto a quelli trattati con inibitori del TNF-alfa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>  
[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.02.11\\_com-EMA\\_EMA\\_avvia\\_revisione\\_inibitori\\_Janus\\_chinasi\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.02.11_com-EMA_EMA_avvia_revisione_inibitori_Janus_chinasi_IT.pdf)

---

### **Approvazione europea per anifrolumab nel lupus eritematoso sistemico**

La Commissione Europea ha approvato anifrolumab per il trattamento di adulti con lupus eritematoso sistemico (LES) da moderato a grave che stanno ricevendo una terapia standard.

Si tratta del primo anticorpo antagonista del recettore dell'interferone di tipo I, capostipite della classe, e l'unico nuovo farmaco per il LES da oltre un decennio. Gli interferoni di tipo I come IFN-alfa, IFN-beta e IFN-kappa sono citochine coinvolte nella regolazione dei percorsi infiammatori interessati dal lupus. La maggior parte dei pazienti adulti con lupus ha un

aumento di attività a livello della via dell'IFN di tipo I che ha dimostrato essere correlata all'attività e alla gravità della malattia.

I risultati degli studi di fase III TULIP e MUSE hanno dimostrato che anifrolumab riduce in maniera significativa l'attività di malattia diminuendo nello stesso tempo l'impiego dei glucocorticoidi orali e il conseguente rischio di danno d'organo a lungo termine.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/saphnelo>

---

### **Approvazione europea tepotinib nel trattamento del tumore polmonare**

La Commissione europea ha approvato tepotinib come monoterapia orale per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato, con alterazioni genetiche che causano *skipping* dell'esone 14 del fattore di transizione mesenchimale epiteliale (METex14), che richiedono una terapia sistemica a seguito di un trattamento precedente con immunoterapia e/o chemioterapia a base di platino. Si tratta di un inibitore orale di MET con meccanismo d'azione altamente selettivo,

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase II VISION, multicentrico, multicoorte, a singolo braccio, non randomizzato, in aperto, che ha dimostrato risposte consistenti e durature in 275 pazienti, sia *naïve* sia precedentemente trattati.

È inoltre in studio il ruolo potenziale di tepotinib nel trattamento di pazienti con NSCLC che hanno acquisito resistenza dovuta all'amplificazione di MET, in particolare nello studio di fase II INSIGHT 2 in cui viene somministrato in combinazione con osimertinib in casi di NSCLC avanzato o metastatico, MET amplificato, con mutazioni attivanti EGFR in progressione in seguito trattamento di prima linea con osimertinib.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tepmetko>

---

### **Approvazione europea per finerenone nella malattia renale cronica associata a diabete di tipo 2**

L'EMA ha approvato finerenone, un antagonista non steroideo del recettore dei mineralocorticoidi (MRA) indicato per ridurre il rischio di declino sostenuto dell'eGFR, insufficienza renale, morte cardiovascolare, infarto del miocardio (MI) non fatale e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD) associata a diabete di tipo 2 (T2D). Il farmaco funziona bloccando l'iperattivazione del recettore dei mineralocorticoidi (MR), che si ritiene contribuisca alla fibrosi e all'infiammazione e al conseguente danno strutturale permanente del rene.

Finerenone è il primo antagonista dei MR selettivo non steroideo sviluppato specificamente come una nuova opzione di trattamento per ridurre il rischio di ulteriori danni renali.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III FIDELIO-DKD che ha dimostrato esiti positivi per i reni e il sistema cardiovascolare nei pazienti con CKD associata a T2D.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/kerendia>

---

### **Approvazione FDA per il primo farmaco specifico per l'anemia emolitica da deficit di piruvato chinasi**

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato mitapivat, primo trattamento per gli adulti affetti da una rara forma di anemia emolitica ereditaria, dovuta al deficit di piruvato chinasi (PK).

La decisione si basa sui risultati degli studi di fase III ACTIVATE e ACTIVATE-T, che dimostrano la capacità del farmaco di migliorare i problemi di emolisi e anemia in questi pazienti. Nello studio ACTIVATE, il 40% dei partecipanti ha riportato una migliore risposta dell'emoglobina rispetto a nessun paziente nel gruppo placebo. Lo studio ha anche raggiunto gli *endpoint* secondari di eritropoiesi inefficace e marcatori di emolisi. Nello studio ACTIVATE-T, il 33% dei pazienti ha ottenuto una riduzione delle trasfusioni alla fine delle 24 settimane, mentre il 22% era senza trasfusioni. Le reazioni avverse sono state le stesse in entrambi gli studi, la maggior parte delle quali erano lievi e di breve durata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-anemia-adults-rare-inherited-disorder>

---

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago (Università di Catania; P.I. di Farmacologia Clinica/Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania)

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo, Serena Brancati, Laura Longo, Daniela C. Vitale.

