



BOLLETTINO DEL CERD

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

Maggio 2022

SOMMARIO

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19	3
<i>Ampliamento dei criteri di prescrizione dei farmaci antivirali.....</i>	<i>3</i>
<i>Modifiche Registro Evusheld® per la profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2</i>	<i>3</i>
<i>FDA approva baricitinib per i pazienti ospedalizzati con COVID-19.....</i>	<i>3</i>
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....	3
<i>Pubblicato il bando AIFA per l'informazione scientifica indipendente sui medicinali.....</i>	<i>3</i>
<i>AIFA ha pubblicato l'elenco dei farmaci innovativi per singola indicazione.....</i>	<i>4</i>
<i>Report sull'uso dei farmaci biosimilari in Italia aggiornati a dicembre 2021.....</i>	<i>4</i>
<i>Il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici adotta il documento sulla valutazione delle indagini cliniche su dispositivi medici</i>	<i>4</i>
<i>Chiarimenti sulla compilazione dei Registri di monitoraggio AIFA.....</i>	<i>5</i>
<i>Valutazione della Nota 96 a 28 mesi dall'introduzione.....</i>	<i>5</i>
<i>Valutazione della Nota 97 a 20 mesi dall'introduzione.....</i>	<i>5</i>
<i>Approvazione europea per tisagenlecleucel per il trattamento del linfoma follicolare recidivato/refrattario.....</i>	<i>6</i>
<i>Approvazione europea per ruxolitinib per il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite</i>	<i>6</i>
<i>Parere positivo del CHMP per olipudasi alfa nel trattamento della malattia di Niemann-Pick.</i>	<i>6</i>
<i>Parere favorevole europeo per eladocagene exuparvovec per il trattamento del deficit di L-amminoacido decarbossilasi aromatica.....</i>	<i>6</i>

FDA ha approvato ivosidenib in combinazione con azacitidina per il trattamento della leucemia mieloide acuta con mutazione IDH1 7

FDA approva mavacamten per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica..... 7

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19

Ampliamento dei criteri di prescrizione dei farmaci antivirali

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA ha uniformato i criteri di prescrizione degli antivirali (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir e molnupiravir) e degli anticorpi monoclonali anti-SARS-CoV-2, in quanto diretti alla stessa fascia di popolazione, rappresentata soggetti con malattia da COVID-19 lieve/moderata e ad alto rischio di sviluppo di malattia severa. A seguito di tale decisione, AIFA ha reso disponibile il nuovo piano terapeutico per la prescrizione di Paxlovid®. Sono stati, inoltre, aggiornati i Registri di Monitoraggio AIFA sia per gli antivirali che per gli anticorpi monoclonali, uniformando i fattori di rischio associati all'evoluzione in malattia grave.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/ampliamento-criteri-prescrizione-antivirali>

<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registri-antivirali-orali-covid-19-veklury-trattamento-precoce-ed-anticorpi-monoclonali-covid-19>

<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-registro-anticorpi-monoclonali-covid-19-mabs->

Modifiche Registro Evusheld® per la profilassi dell'infezione da SARS-CoV-2

Su decisione della Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA e a seguito della pubblicazione della relativa determinazione in Gazzetta Ufficiale, a partire dal 25.05.2022 non è più possibile il ritrattamento con l'associazione di anticorpi monoclonali Evusheld® (tixagevimab-cilgavimab) per la profilassi pre-esposizione dell'infezione da SARS-CoV-2.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/modifiche-registro-evusheld-profilassi-covid-19>

FDA approva baricitinib per i pazienti ospedalizzati con COVID-19

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato baricitinib come trattamento dell'infezione da COVID-19, utilizzato fino ad ora attraverso l'autorizzazione all'uso di emergenza (EUA). FDA ha stabilito che la sicurezza e l'efficacia di baricitinib negli adulti ospedalizzati, che richiedono ossigeno supplementare, ventilazione meccanica non invasiva o invasiva o ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO), sono sufficientemente supportate dagli studi clinici di fase III *Adaptive COVID-19 Treatment Trial 2* (ACTT-2) e *COV-Barrier*. L'EUA rimarrà in vigore per i pazienti pediatrici ospedalizzati di età compresa tra 2 e 18.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/media/143825/download>

<https://www.fda.gov/media/143823/download>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Pubblicato il bando AIFA per l'informazione scientifica indipendente sui medicinali

Il Consiglio di Amministrazione dell'AIFA ha autorizzato l'utilizzo di circa 5 milioni di euro per finanziare attività di informazione scientifica indipendente sui medicinali. Le risorse rientrano nell'ambito dei fondi previsti dall'Accordo Stato Regioni del 6 giugno 2019, per gli anni 2015, 2016 e 2017, che definisce gli indirizzi per la realizzazione di un programma di farmacovigilanza attiva attraverso la stipula di convenzioni tra l'AIFA e le singole Regioni.

Con tale bando, AIFA intende selezionare un progetto per lo sviluppo di iniziative di informazione scientifica indipendente su farmaci e vaccini, rivolte agli operatori sanitari e ai pazienti/cittadini, da svolgersi sull'intero territorio nazionale.

avranno Sarà data priorità a specifici ambiti quali la pediatria, l'oncologia, le malattie croniche e l'antibiotico-resistenza. Le proposte dovranno essere presentate, entro il 22 luglio, da un gruppo di almeno tre Regioni proponenti, e dovranno prevedere progetti della durata minima di 2 anni.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/al-via-il-bando-aifa-per-l-informazione-scientifica-indipendente-sui-medicinali>

AIFA ha pubblicato l'elenco dei farmaci innovativi per singola indicazione

AIFA ha pubblicato l'elenco di medicinali a cui è stato riconosciuto il requisito d'innovatività terapeutica piena. L'elenco include tutte le indicazioni innovative e tutte le indicazioni ammesse alla rimborsabilità, per specifica confezione, con impatto di spesa nell'anno 2021.

L'elenco, predisposto nell'ambito delle attività del procedimento di Monitoraggio e Ripiano della spesa farmaceutica del 2021, non riporta indicazioni con data di efficacia successiva a 31/12/2021 né indicazioni non rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

Nei casi in cui la Commissione Tecnico-Scientifica ha riconosciuto il requisito d'innovatività terapeutica per parte dell'indicazione autorizzata, ai fini del monitoraggio della spesa si è reso necessario separare la parte dell'indicazione innovativa da quella non innovativa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-pubblica-elenco-farmaci-innovativi-per-singola-indicazione-2021>

Report sull'uso dei farmaci biosimilari in Italia aggiornati a dicembre 2021

AIFA ha pubblicato i report sul monitoraggio dei farmaci biosimilari in Italia, aggiornati a dicembre 2021. sono Oltre ai trend di consumo, spesa e variabilità regionale, sono riportati due approfondimenti sull'evoluzione dei prezzi nei diversi canali erogativi (convenzionata, distribuzione in nome e per conto, distribuzione diretta) e l'andamento dei consumi delle formulazioni endovenose e sottocutanee, ove disponibili.

L'obiettivo è quello di fornire informazioni utili agli operatori impegnati nelle attività di monitoraggio e *governance* della spesa farmaceutica, per promuovere l'uso dei medicinali a brevetto scaduto, valutare l'efficacia delle gare regionali, individuare le aree di intervento e monitorare gli effetti delle politiche introdotte.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/farmaci-biosimilari-in-italia-report-aifa-aggiornati-a-dicembre-2021>

Il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici adotta il documento sulla valutazione delle indagini cliniche su dispositivi medici

Il Centro di coordinamento nazionale dei comitati etici per le sperimentazioni cliniche sui medicinali per uso umano e sui dispositivi medici ha emanato un documento di indirizzo dal titolo "Valutazione delle indagini cliniche sui dispositivi medici da parte dei Comitati Etici secondo il Regolamento UE 2017/745", in collaborazione con l'Ufficio Sperimentazione clinica dei dispositivi medici della Direzione generale dei dispositivi medici e del servizio farmaceutico del Ministero della Salute. Sono state inoltre aggiornate le linee di indirizzo per la raccolta del consenso informato alla partecipazione a sperimentazioni cliniche e la Guida e alcuni dei modelli che,

secondo il Regolamento (UE) n. 536/2014, devono essere predisposti e inseriti nel dossier per la parte II a cura del Promotore.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/centro-coordinamento-comitati-etici>

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/indirizzo_valutazione_indagini_cliniche_20_05_2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619588/guida_predisposizione_documenti_CCN.pdf

Chiarimenti sulla compilazione dei Registri di monitoraggio AIFA

AIFA ha pubblicato un documento di chiarimenti sugli adempimenti e le responsabilità relative alla compilazione dei Registri di monitoraggio AIFA da parte di referenti regionali/direttori sanitari/medici/farmacisti/aziende farmaceutiche. Il documento ha lo scopo di fornire approfondimenti sui vincoli regolatori e legali derivanti dalla prescrizione e dispensazione di un medicinale ammesso alla rimborsabilità con obbligo di monitoraggio nell'ambito della piattaforma dei registri AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1157680/Chiarimenti_adempimenti_compilazione_registri_monitoraggio_AIFA_13.05.2022.pdf

Valutazione della Nota 96 a 28 mesi dall'introduzione

Dopo 28 mesi dall'applicazione della nota 96 si registra una diminuzione dei consumi e della spesa dei farmaci in nota di circa il 18,3% rispetto ai periodi precedenti, sia in termini di confezioni erogate sia di spesa sostenuta dal SSN, con un risparmio medio mensile di circa 4,6 milioni di euro. Non si osservano, inoltre, importanti aumenti dei consumi e della spesa di altri analoghi della vitamina D non oggetto della nota. La classe di età 40-60 anni è quella che ha fatto registrare la maggiore riduzione in termini di consumi, soprattutto tra le donne. A livello regionale, l'impatto della nota è da considerarsi eterogeneo: le Regioni più virtuose che registravano spesa e consumi inferiori alla media italiana già prima del provvedimento continuano a beneficiare degli effetti della Nota; in altre Regioni, tra cui Campania, Molise e Sardegna, la Nota sembra perdere efficacia e addirittura si osserva un nuovo incremento dei consumi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1030827/NOTA_96_28mesi_19.05.2022.pdf

Valutazione della Nota 97 a 20 mesi dall'introduzione

Il monitoraggio dei primi 20 mesi dall'applicazione della Nota 97 mostra un incremento nel numero delle prescrizioni (+15,8% nel confronto rispetto al periodo antecedente la Nota) con una spesa di poco aumentata (+8,7%). Dall'analisi dei farmaci anti-vitamina K (AVK) si evince una progressiva diminuzione nei consumi. Il dato di spesa dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nei primi 11 mesi del 2021 è di circa 482 milioni di euro, che proiettato sull'intero 2021 genera una spesa di 525 milioni, con un incremento del 3% rispetto al dato del 2020. L'analisi mostra, inoltre, un'applicazione non omogenea della Nota a livello delle singole Regioni in termini di soggetti trattati.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/NOTA_97_20-mesi_25.05.2022.pdf

Approvazione europea per tisagenlecleucel per il trattamento del linfoma follicolare recidivato/refrattario

La Commissione Europea ha ampliato le indicazioni di tisagenlecleucel (tisa-cel) autorizzando il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivato o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica. La nuova autorizzazione si basa sui risultati dello studio di fase 2 ELARA, che ha dimostrato una risposta al trattamento nell'86% dei pazienti trattati, completa nel 69% completa dei casi. Inoltre, le risposte si sono dimostrate durature e i ricercatori hanno stimato che l'87% dei pazienti che avevano ottenuto una risposta completa alla terapia era ancora in risposta a più di 9 mesi dalla risposta iniziale.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Approvazione europea per ruxolitinib per il trattamento della malattia del trapianto contro l'ospite

La Commissione Europea ha approvato ruxolitinib per il trattamento di pazienti a partire dai 12 anni di età con malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD) acuta o cronica con risposta inadeguata ai corticosteroidi o ad altre terapie sistemiche. L'approvazione si basa sugli studi clinici di fase 3 REACH2 e REACH3 in cui il farmaco ha dimostrato superiorità nel tasso di risposta globale (ORR) rispetto alla migliore terapia disponibile (BAT). I risultati di REACH2 hanno mostrato il 62% di ORR con ruxolitinib al giorno 28, rispetto al 39% della BAT; REACH3 ha dimostrato una risposta significativamente migliore alla settimana 24 (50% vs. 26%), in particolare tra i pazienti con GVHD cronica refrattaria/dipendente agli steroidi. Attualmente non ci sono altre terapie approvate per il trattamento della GVHD dopo il fallimento degli steroidi in Europa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Parere positivo del CHMP per olipudasi alfa nel trattamento della malattia di Niemann-Pick

Il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) di EMA ha raccomandato l'approvazione di olipudasi alfa, terapia enzimatica sostitutiva in fase di sperimentazione per il trattamento delle manifestazioni non legate al sistema nervoso centrale (non-CNS) del deficit di sfingomielinasi acida (ASMD) in pazienti pediatriche e adulti con ASMD di tipo A/B o di tipo B. Olipudasi alfa è una terapia enzimatica sostitutiva progettata per sostituire la sfingomielinasi acida (ASM) carente o difettosa, che determina l'accumulo di sfingomielina nelle cellule causando danni a polmoni, milza, fegato e altri organi, e morte precoce. Il parere positivo si basa sui dati degli studi clinici ASCEND e ASCEND-Peds, nei quali olipudasi alfa ha dimostrato un miglioramento clinicamente rilevante nella funzione polmonare e una riduzione di volume della milza e del fegato, con un profilo di sicurezza favorevole sia negli adulti che nei bambini. Il farmaco rappresenta il primo trattamento specifico per l'ASMD, ed è stato sostenuto attraverso lo schema *PRiority MEDicines* (PRIME) dell'EMA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-therapy-treat-two-types-niemann-pick-disease-rare-genetic-metabolic-disorder>

Parere favorevole europeo per eladocagene exuparovec per il trattamento del deficit di L-amminoacido decarbossilasi aromatica

Il *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) ha espresso parere favorevole per l'autorizzazione all'immissione in commercio in circostanze eccezionali per il medicinale eladocagene exuparvovec (Upstaza®) per il trattamento del deficit di L-amminoacido decarbossilasi aromatica (AADC) nei pazienti di età superiore ai 18 mesi. Se approvato dalla Commissione europea, Upstaza® sarà una delle tre terapie geniche presenti sul mercato dopo Luxturna® e Zolgensma®, che hanno ottenuto l'approvazione rispettivamente nel 2018 e nel 2020.

Il farmaco è stato testato su 28 pazienti di età compresa tra i 18 mesi e gli 8 anni, confrontando lo sviluppo con il decorso della malattia documentato per i pazienti con deficit di AADC. I pazienti trattati sono stati in grado di controllare la testa, di sedersi, di stare in piedi con un supporto, di comunicare e hanno acquisito capacità cognitive che normalmente non si riscontrano nei soggetti affetti. La somministrazione di eladocagene exuparvovec avviene attraverso una procedura chirurgica stereotassica, eseguita da un neurochirurgo in centri specializzati.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

FDA ha approvato ivosidenib in combinazione con azacitidina per il trattamento della leucemia mieloide acuta con mutazione *IDH1*

FDA ha approvato ivosidenib in combinazione con azacitidina per il trattamento di pazienti con nuova diagnosi di leucemia mieloide acuta (LMA) con mutazione *IDH1* negli adulti over 75 o che hanno comorbidità che precludono l'uso della chemioterapia di induzione intensiva.

Ivosidenib è la prima *target therapy* diretta contro il metabolismo delle cellule neoplastiche, approvata in combinazione con azacitidina per i pazienti di nuova diagnosi.

L'approvazione è supportata dai dati dello studio AGILE, uno studio di fase 3 che ha arruolato pazienti con LMA con mutazione di *IDH1* non trattati in precedenza. I risultati dello studio hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da eventi (EFS) (*hazard ratio* [HR] = 0,35 95% CI 0,17, 0,72; *p* = 0,0038) e della sopravvivenza globale (OS) (HR = 0,44 95% CI 0,27, 0,73; *p* = 0,0010). L'associazione ha triplicato la sopravvivenza globale mediana (24 mesi) rispetto al placebo più azacitidina (7,9 mesi) come trattamento di prima linea, dimostrando un profilo di sicurezza coerente con i dati pubblicati in precedenza.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ivosidenib-first-line-treatment-aml-idh1-mutation>

FDA approva mavacamten per il trattamento della cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica

FDA ha approvato mavacamten per il trattamento di adulti con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva sintomatica in classe NYHA II-III al fine di migliorare la capacità di esercizio e sintomatologia.

I dati provenienti dallo studio registrativo EXPLORER-HCM hanno mostrato che il 37% dei pazienti che hanno ricevuto mavacamten ha raggiunto l'endpoint primario dello studio, definito dal miglioramento della capacità di esercizio e della sintomatologia, rispetto al 17% dei pazienti che hanno ricevuto placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-drug-improve-heart-function-adults-rare-heart-condition>