



---

## BOLLETTINO DEL CERD

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

---

Giugno 2022

---

### SOMMARIO

<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19 .....</b>	<b>3</b>
<i>Estensione dei criteri di prescrizione di Evusheld® per la profilassi pre-esposizione nei soggetti ad alto rischio di COVID-19 grave.....</i>	<i>3</i>
<i>Avvio della rolling review per l'aggiornamento del vaccino Comirnaty®.....</i>	<i>3</i>
<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....</b>	<b>3</b>
<i>Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza e nuove schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini.....</i>	<i>3</i>
<i>Autorizzazione in Italia di pemigatinib, terapia mirata per il colangiocarcinoma .....</i>	<i>4</i>
<i>Nota informativa importante relativa all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti in terapia intensiva trattati con dexmedetomidina.....</i>	<i>4</i>
<i>Nota Informativa Importante su defibrotide nella profilassi della malattia veno-occlusiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche .....</i>	<i>4</i>
<i>Nota Informativa Importante relativa ad una controindicazione di Ocaliva® (acido obeticolico) nel trattamento della colangite biliare primitiva in pazienti con cirrosi epatica scompensata o con storia clinica di scompenso epatico .....</i>	<i>5</i>
<i>EMA raccomanda il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali a base di amfepramone.....</i>	<i>5</i>
<i>Approvazione europea per l'anticorpo bispecifico mosunetuzumab per il linfoma follicolare.....</i>	<i>5</i>
<i>Approvazione europea per capmatinib in pazienti con tumore polmonare con mutazione dell'esone 14 del gene MET .....</i>	<i>6</i>

<i>Approvazione europea per atezolizumab come terapia adiuvante per un sottogruppo di pazienti con carcinoma polmonare .....</i>	<i>6</i>
<i>Il comitato consultivo dell'FDA bocchia pimavanserin nella malattia di Alzheimer .....</i>	<i>7</i>
<i>Approvazione FDA per risankizumab nella malattia di Crohn .....</i>	<i>7</i>
<i>FDA approva vutrisiran, RNAi per l'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina .....</i>	<i>7</i>

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

### **Estensione dei criteri di prescrizione di Evusheld® per la profilassi pre-esposizione nei soggetti ad alto rischio di COVID-19 grave**

Nella seduta di giugno, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha ampliato i criteri di trattamento con la combinazione tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) per la profilassi pre-esposizione nei soggetti ad alto rischio di malattia COVID-19 severa. In particolare, l'associazione potrà essere prescritta senza la necessità di effettuare la sierologia per anticorpi anti-SARS-CoV-2, in considerazione dell'impossibilità di definire un cut-off affidabile relativamente alla presenza o all'assenza di protezione sulla base di uno specifico livello di anticorpi.

La CTS continuerà a valutare l'efficacia e la durata dell'effetto protettivo della combinazione di anticorpi monoclonali anche rispetto all'evoluzione del quadro epidemiologico e delle varianti circolanti, in modo di adattare la strategia alla situazione epidemiologica e alle evidenze disponibili.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/la-cts-amplia-i-criteri-di-prescrizione-di-evusheld-per-la-profilassi-pre-esposizione-nei-soggetti-ad-alto-rischio-di-malattia-severa-covid-19>

---

### **Avvio della *rolling review* per l'aggiornamento del vaccino Comirnaty®**

L'EMA ha avviato la *rolling review* per l'aggiornamento della composizione del vaccino anti-COVID-19 Comirnaty®, in modo da offrire una protezione maggiore contro una o più varianti specifiche del SARS-CoV-2. All'inizio l'analisi riguarderà gli aspetti di qualità che sono legati alla produzione del vaccino. Man mano che le fasi di sviluppo del vaccino saranno completate, l'EMA riceverà un numero più cospicuo di dati, compresi quelli sulla risposta immunitaria al vaccino e i dati sulla sua efficacia contro le sotto-varianti di Omicron.

L'analisi continuerà fino a quando i dati a disposizione saranno sufficienti per supportare la formale domanda di autorizzazione.

L'avvio della *rolling review* è uno degli strumenti che garantirà un accesso tempestivo a vaccini anti-COVID-19 aggiornati, per contrastare le varianti del SARS-CoV-2 che sono al momento in circolazione o che potrebbero emergere.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619609/rolling\\_review\\_Comirnaty\\_COVID-19\\_vaccine\\_ITA.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1619609/rolling_review_Comirnaty_COVID-19_vaccine_ITA.pdf)

---

## **Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie**

### **Nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza e nuove schede di segnalazione di reazioni avverse a farmaci e vaccini**

Dal 20 giugno 2022 è disponibile nuova Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), ed entrano in vigore le nuove schede di segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, sia per operatori sanitari sia per pazienti/cittadini. La nuova RNF sarà caratterizzata da funzioni avanzate per la gestione e l'analisi delle segnalazioni di sospette reazioni avverse in modo da garantire una sempre più accurata valutazione del profilo di sicurezza dei medicinali.

Le schede sono state aggiornate secondo il nuovo formato standard internazionale per la segnalazione delle sospette reazioni avverse ai medicinali, che, dal 30 giugno 2022, dovrà essere utilizzato in tutti i Paesi dell'Unione Europea.

Oltre alla segnalazione con la nuova scheda cartacea, sarà disponibile sul portale AIFA una nuova modalità di segnalazione *on-line* (<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>), che sarà conforme al nuovo formato standard internazionale e sostituirà il portale "Vigifarmaco".

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/rete-nazionale-di-farmacovigilanza>

<https://www.aifa.gov.it/-/nuove-schede-segnalazione-adr>

---

### **Autorizzazione in Italia di pemigatinib, terapia mirata per il colangiocarcinoma**

A seguito dell'approvazione da parte dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel marzo 2021, L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ammesso alla rimborsabilità (Gazzetta Ufficiale n. 125 del 30.05.22) la monoterapia con pemigatinib per il trattamento di soggetti adulti affetti da colangiocarcinoma localmente avanzato o metastatico con fusione o riarrangiamento del recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR2) in progressione della malattia dopo almeno una linea precedente di terapia sistemica.

I dati dello studio registrativo FIGHT-202 hanno dimostrato che nei pazienti che presentavano fusioni o riarrangiamenti di FGFR2 (Coorte A [108 pazienti]) un tasso di risposta obiettiva (ORR) complessivo del 37% e una durata della risposta (DoR) mediana di 8 mesi con pemigatinib.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_377-2022\\_Pemazyre.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_377-2022_Pemazyre.pdf)

---

### **Nota informativa importante relativa all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti in terapia intensiva trattati con dexmedetomidina**

A seguito dei risultati di uno studio clinico randomizzato (SPICE III) che confrontava l'effetto della sedazione con dexmedetomidina rispetto alla sedazione standard sulla mortalità per tutte le cause in 3.904 pazienti adulti in condizioni critiche, ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI) e che necessitavano di ventilazione meccanica, la dexmedetomidina è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità nel gruppo di pazienti con età ≤65 anni (odds ratio 1,26; IC 95%: 1,02 - 1,56). Il meccanismo alla base di questo effetto non è noto.

Questi risultati devono essere tenuti in considerazione nella valutazione del beneficio clinico atteso della dexmedetomidina rispetto ai sedativi alternativi nei pazienti più giovani.

Pertanto, gli stampati dei prodotti contenenti dexmedetomidina sono stati aggiornati con un'avvertenza che descrive l'evidenza e i fattori di rischio dovuti all'aumento del rischio di mortalità nei pazienti in Unità di Terapia Intensiva con età ≤65 anni.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.16\\_NII\\_Dexmedetomidina\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.16_NII_Dexmedetomidina_IT.pdf)

---

### **Nota Informativa Importante su defibrotide nella profilassi della malattia veno-occlusiva dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche**

Lo studio 15-007, che confrontava defibrotide + la migliore cura di supporto (BSC - *Best supportive care*) con la sola BSC come profilassi della malattia veno-occlusiva (VOD) dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in pazienti pediatrici (n=198) e adulti (n=174), è stato interrotto per inutilità.

Infatti, i dati disponibili non hanno mostrato effetti sull'*endpoint* primario di efficacia, la sopravvivenza in assenza di VOD entro il giorno +30 dopo TCSE.

Il farmaco, costituito da una miscela di oligonucleotidi con dimostrata azione antitrombotica, fibrinolitica, antiadesiva e antinfiammatoria, è stato approvato in circostanze eccezionali nel 2013 per il trattamento della VOD epatica severa post-TCSE. dopo TCSE.

Alla luce dei risultati dello studio risultati e tenendo conto del profilo di sicurezza, Defitelio® (defibrotide), pertanto, non è raccomandato per la profilassi della VOD dopo TSCE.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.13\\_NII\\_Defitelio\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.13_NII_Defitelio_IT.pdf)

---

### **Nota Informativa Importante relativa ad una controindicazione di Ocaliva® (acido obeticolico) nel trattamento della colangite biliare primitiva in pazienti con cirrosi epatica scompensata o con storia clinica di scompenso epatico**

L'uso di Ocaliva® (acido obeticolico) è adesso controindicato nel trattamento della colangite biliare primitiva (PBC) in pazienti con cirrosi epatica scompensata (inclusa Classe B o C di Child-Pugh) o con storia clinica di scompenso epatico.

La controindicazione deriva da nuove informazioni sulla sicurezza emerse dai casi di sospette reazioni avverse segnalati dopo la commercializzazione, e dall'impossibilità di stabilire attraverso sperimentazioni cliniche la sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti con PBC con cirrosi epatica scompensata o con storia clinica di scompenso epatico.

Nei pazienti con PBC con cirrosi scompensata, in atto in trattamento, il farmaco deve essere sospeso.

Gli stampati sono in corso di aggiornamento in modo da includere questa nuova controindicazione e le avvertenze aggiuntive basate sui nuovi dati di sicurezza.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.09\\_NII\\_Ocaliva\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.06.09_NII_Ocaliva_IT.pdf)

---

### **EMA raccomanda il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali a base di amfepramone**

Il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per l'obesità a base di amfepramone.

La raccomandazione fa seguito a una revisione dalla quale è emerso che le misure per limitare l'uso di questi medicinali per motivi di sicurezza non sono state sufficientemente efficaci. È emerso che i medicinali vengono assunti per un periodo più lungo del periodo massimo raccomandato di 3 mesi, aumentando così potenzialmente il rischio di gravi effetti collaterali, come ipertensione arteriosa polmonare e dipendenza.

I medicinali, inoltre, sono utilizzati anche in pazienti con una storia di malattie cardiache o disturbi psichiatrici, con ulteriore rischio di problemi cardiaci e psichiatrici. Inoltre, vi sono evidenze d'uso durante la gravidanza, con potenziali rischi per il nascituro.

Questi medicinali non sono autorizzati in Italia, secondo il decreto ministeriale del 2 agosto 2011 (Gazzetta Ufficiale n. 180 del 4 agosto 2011), che ha disposto la collocazione di amfepramone tra le sostanze oggetto d'abuso con potere tossicomane.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.06.13\\_Com\\_EMA\\_amfepramone\\_EN.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.06.13_Com_EMA_amfepramone_EN.pdf)

---

### **Approvazione europea per l'anticorpo bispecifico mosunetuzumab per il linfoma follicolare**

La Commissione europea ha approvato l'immissione in commercio condizionata per mosunetuzumab per il trattamento di pazienti adulti con linfoma follicolare recidivato o refrattario che hanno ricevuto almeno due precedenti terapie sistemiche.

Si tratta di un anticorpo monoclonale bispecifico, in grado di riconoscere e legare sia l'antigene CD20 sia l'antigene CD3 presente sulle cellule T, consentendo a queste ultime di colpire ed eliminare le cellule dei linfomi non-Hodgkin a cellule B, tra cui il linfoma follicolare.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase I/II GO29781 in cui mosunetuzumab ha mostrato alti tassi di risposta completa, mantenuta per almeno 18 mesi, e una tollerabilità favorevole nelle persone con linfoma pretrattato. L'evento avverso più comune è stata la sindrome da rilascio di citochine, generalmente di basso grado e risolta alla fine del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

---

### **Approvazione europea per capmatinib in pazienti con tumore polmonare con mutazione dell'esone 14 del gene *MET***

La Commissione europea ha approvato capmatinib per il trattamento di adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico con mutazione dell'esone 14 di *MET* (*METex14*), presente in circa il 3-4% dei nuovi casi di NSCLC metastatico. Si tratta di un farmaco orale, approvato sia come prima linea sia per i pazienti già trattati, indipendentemente dal tipo di trattamento precedente.

L'approvazione si basa sui dati dello studio di fase II GEOMETRY mono-1, che ha dimostrato un tasso di risposta globale (ORR) del 51,6% in una coorte di pazienti che avevano ricevuto la terapia in seconda linea (30 su 31 pazienti) e del 68% (con una durata di risposta di 12,6 mesi) nei pazienti non trattati.

Gli eventi avversi comuni correlati al trattamento sono stati edema periferico, nausea, stanchezza, vomito, dispnea e diminuzione dell'appetito.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

---

### **Approvazione europea per atezolizumab come terapia adiuvante per un sottogruppo di pazienti con carcinoma polmonare**

La Commissione Europea ha approvato atezolizumab come trattamento adiuvante, dopo resezione completa e chemioterapia a base di platino, in pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) ad alto rischio di recidiva, i cui tumori esprimono un livello di PD-L1  $\geq 50\%$  e che non presentano mutazione *EGFR* o *ALK*.

L'approvazione europea si basa sui risultati di un'analisi ad interim dello studio di fase III IMpower010, che hanno dimostrato che il trattamento con atezolizumab ha ridotto il rischio di recidiva della malattia o di morte (DFS) del 57% (hazard ratio [HR]=0,43, 95% CI:0,26-0,71) rispetto alle migliori terapie di supporto. (BSC).

Il beneficio è stato osservato nella maggior parte dei sottogruppi, con diversa istologia o stadio di malattia. I dati sulla sopravvivenza globale (OS) sono ancora incompleti e non sono stati formalmente analizzati; tuttavia, è stata osservata una tendenza al miglioramento della OS con atezolizumab, con un HR stratificato di 0,39 (95% CI: 0,18-0,82).

Il follow-up proseguirà con le analisi dei dati di OS più aggiornati. I dati sulla sicurezza sono coerenti con il profilo noto e non sono stati identificati nuovi segnali.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/tecentriq-4>

## **Il comitato consultivo dell’FDA bocchia pimavanserin nella malattia di Alzheimer**

Il Comitato consultivo per gli psicofarmaci (PDAC) dell’FDA ha votato contro la domanda di autorizzazione all’immissione in commercio di pimavanserin per il trattamento delle allucinazioni e dei deliri associati alla psicosi della malattia di Alzheimer. Il farmaco è un agonista e antagonista inverso selettivo della serotonina che ha come bersaglio preferenziale i recettori 5-HT<sub>2A</sub>. È il primo farmaco approvato per le allucinazioni e i deliri associati alla psicosi della malattia di Parkinson. Pur non essendo disponibili altri trattamenti approvati per questa indicazione per i pazienti affetti da Alzheimer, i dati a supporto non sono stati ritenuti adeguati.

In particolare, è stata criticata la dimensione degli studi, e la durata troppo breve della valutazione dell’efficacia.

L’FDA non è obbligata a seguire le raccomandazioni del comitato consultivo, e la decisione finale dell’agenzia è prevista per agosto.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/june-17-2022-meeting-psychopharmacologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-06172022>

---

## **Approvazione FDA per risankizumab nella malattia di Crohn**

FDA ha approvato risankizumab per gli adulti affetti da malattia di Crohn moderatamente-gravemente attiva.

L’approvazione si basa sui risultati degli studi di induzione di fase III ADVANCE e MOTIVATE, che hanno dimostrato che gli *endpoint* primari di remissione clinica, misurata mediante l’indice di attività della malattia di Crohn (DAI), e di risposta endoscopica sono stati raggiunti per entrambi a 12 settimane. Inoltre, nello studio di mantenimento di fase III FORTIFY, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con risankizumab ha raggiunto gli *endpoint* co-primari di remissione clinica e risposta endoscopica rispetto al gruppo placebo dopo un anno.

Risankizumab è stato precedentemente approvato negli Stati Uniti per la psoriasi a placche moderata-grave e di recente per gli adulti con artrite psoriasica attiva.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://news.abbvie.com/news/press-releases/skyrizi-risankizumab-rzaa-receives-fda-approval-as-first-and-only-specific-interleukin-23-il-23-to-treat-moderately-to-severely-active-crohns-disease-in-adults.htm>

---

## **FDA approva vutrisiran, RNAi per l’amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina**

FDA ha approvato vutrisiran per il trattamento di adulti con amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina (hATTR) con polineuropatia.

Si tratta di una terapia a base di RNA *interference* (RNAi), somministrata tramite iniezione sottocutanea una volta ogni 3 mesi, che ha come bersaglio l’RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (TTR) mutante e *wild-type*. Vutrisiran sopprime l’espressione di un segmento genico specifico, impedendo la produzione di una proteina anomala.

Patisiran è il farmaco attualmente approvato per la stessa polineuropatia, ma si somministra ogni 3 settimane mediante infusione endovenosa.

L’approvazione si basa sui dati positivi dello studio di fase III, multicentrico, in aperto, HELIOS-A, in cui il farmaco ha migliorato i segni e i sintomi della polineuropatia, in più del 50% dei pazienti trattati. Nello studio, 164 pazienti con amiloidosi hATTR sono stati randomizzati 3:1 a 25 mg di vutrisiran (n = 122) o 0,3 mg/kg di patrisiran (n = 42) per infusione endovenosa ogni 3 settimane per 18 mesi.

Vutrisiran ha dimostrato un buon profilo di sicurezza, con 2 interruzioni (1,6%) per eventi avversi al mese 9. Sono stati registrati 2 eventi avversi gravi (SAE), ovvero dislipidemia e infezione del

tratto urinario, che sono stati ritenuti correlati al farmaco. Diarrea, dolore a un'estremità, caduta e infezioni delle vie urinarie sono state tra le reazioni avverse al trattamento che si sono verificate nel 10% o più dei pazienti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/215515s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215515s000lbl.pdf)

---

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.