



---

## BOLLETTINO DEL CERD

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

---

Luglio 2022

---

### SOMMARIO

<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19</b> .....	<b>2</b>
<i>Publicato il dodicesimo Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19</i> .....	2
<i>Estensione della seconda dose di richiamo del vaccino per COVID-19</i> .....	2
<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie</b> .....	<b>3</b>
<i>Al via il portale TrovaNormeFarmaco</i> .....	3
<i>Nuova modalità di gestione del Fondo AIFA 5%</i> .....	3
<i>Aggiornamento dell'elenco farmaci innovativi di AIFA</i> .....	3
<i>Comunicazione di sicurezza sull'associazione aliskiren/idroclorotiazide</i> .....	4
<i>Parere positivo di EMA per il vaccino contro il vaiolo delle scimmie</i> .....	5
<i>Parere positivo europeo per lasmiditan nel trattamento dell'emicrania</i> .....	5
<i>Parere positivo europeo per fosdenopterin per una malattia ultra-rara</i> .....	5
<i>Parere positivo europeo per burosumab nell'osteomalacia tumore-indotta</i> .....	6
<i>Parere positivo europeo per vutrisiran nell'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina con polineuropatia</i> .....	6
<i>FDA concede la priority review per trastuzumab deruxtecan nel carcinoma della mammella avanzato HER2 low</i> .....	7
<i>FDA concede la priority review alla domanda per tofersen nel trattamento della SLA</i> .....	7

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

### **Pubblicato il dodicesimo Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19**

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato il dodicesimo Rapporto di farmacovigilanza sui vaccini anti-COVID-19, relativo alle segnalazioni di sospetta reazione avversa registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) tra il 27 dicembre 2020 al 26 giugno 2022 per i cinque vaccini in uso nella campagna vaccinale in corso.

Nel periodo di riferimento sono pervenute 137.899 segnalazioni su un totale di 138.199.076 di dosi somministrate (tasso di segnalazione di 100 ogni 100.000 dosi), di cui l'81,8% per eventi non gravi, come dolore in sede di iniezione, febbre, astenia/stanchezza, dolori muscolari. Le segnalazioni gravi corrispondono al 18,1% del totale, con un tasso di 18 eventi gravi ogni 100.000 dosi somministrate, in linea con i precedenti Rapporti.

Comirnaty è il vaccino attualmente più utilizzato (65,4%), seguito da Spikevax (24,7%), Vaxzevria (8,8%), Jcovden (ex-COVID-19 Vaccino Janssen) (1,1%) e Nuvaxovid (0,03%), in uso dal 28 febbraio 2022. Per tutti e cinque i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

I dati contenuti nel dodicesimo Rapporto sono in linea con quelli pubblicati fino a oggi e con le informazioni di sicurezza già discusse a livello europeo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-aifa-vaccini-covid-19-n-12>

---

### **Estensione della seconda dose di richiamo del vaccino per COVID-19**

Con Circolare del Ministero della Salute è stata estesa la platea vaccinale destinataria della seconda dose di richiamo (*second booster*) nell'ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2/COVID-19, come riportato nella nota congiunta di Ministero della Salute, Consiglio Superiore di Sanità, Agenzia Italiana del Farmaco e Istituto Superiore di Sanità. Sulla base di quanto stabilito dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e dal Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), tenuto conto della circolazione virale con ripresa della curva epidemica e delle evidenze disponibili sulla efficacia della seconda dose di richiamo nel prevenire forme gravi di COVID-19 sostenute dalle varianti maggiormente circolanti, è raccomandata a tutte le persone di età  $\geq 60$  anni la somministrazione della seconda dose di richiamo, con vaccino a mRNA, nei dosaggi già autorizzati per la dose *booster*, purché sia trascorso un intervallo minimo di almeno 120 giorni dalla prima dose di richiamo o dall'ultima infezione successiva al richiamo. Inoltre, è, altresì, raccomandata alle persone con elevata fragilità a causa di patologie concomitanti/preesistenti, di età  $\geq 12$  anni, purché sia trascorso anche in questo caso un intervallo minimo di almeno 120 giorni dalla prima dose di richiamo o dall'ultima infezione successiva al richiamo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2022&codLeg=88043&parte=1%20&serie=null>

## **Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie**

### **Al via il portale *TrovaNormeFarmaco***

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha attivato il portale *TrovaNormeFarmaco* con l'obiettivo di favorire la ricerca e la consultazione della normativa in materia di farmaci e semplificare e automatizzare i processi per la pubblicazione dei provvedimenti e dei documenti dell'Agenzia.

Il nuovo Portale è il frutto della collaborazione tra l'Agenzia e l'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato.

In questa prima fase, utilizzando il motore di ricerca specifico, saranno reperibili i provvedimenti pubblicati sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale.

Le restanti tipologie di atti e provvedimenti, non soggetti all'obbligo di pubblicazione in G.U., al momento saranno ancora disponibili nella sezione "Determine" del portale AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://trovanorme.aifa.gov.it/#/>

---

### **Nuova modalità di gestione del Fondo AIFA 5%**

Dal 1° luglio 2022, l'accesso al Fondo nazionale AIFA 5% è gestito attraverso un servizio online dedicato, denominato "Gestionale Fondo 5%".

Il sistema consentirà di presentare le istanze e monitorare lo stato di lavorazione della pratica ma anche di richiedere il rimborso del trattamento autorizzato. L'informatizzazione e l'integrazione delle due principali fasi del procedimento mirano a migliorarne l'efficienza, la tracciabilità e la trasparenza e a semplificare le comunicazioni tra gli utenti e l'AIFA.

Il Fondo AIFA 5% (Legge 326/2003) è destinato all'impiego di farmaci orfani per il trattamento di malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di terapia, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

Gli utenti delle Aziende Ospedaliere, delle Aziende Ospedaliere Universitarie e degli IRCCS pubblici (medico, farmacista, direttore sanitario e direttore amministrativo), a partire dal 1° luglio 2022, dovranno presentare tutte le nuove istanze di accesso e le relative richieste di rimborso del trattamento autorizzato per via telematica utilizzando il nuovo sistema, accessibile direttamente dal portale dei servizi online dell'Agenzia.

Gli utenti che non hanno completato la registrazione ai servizi online dell'AIFA e che sono in attesa di approvazione da parte del proprio referente aziendale (AUA), potranno presentare le richieste di accesso al Fondo secondo le vecchie modalità fino al 15 luglio 2022; tali richieste dovranno essere "inserite" tramite il servizio online Fondo 5% non appena l'utenza sarà attiva.

Le richieste di accesso al Fondo 5% presentate fino al 30 giugno 2022 e tutte le richieste di rimborso collegate ad autorizzazioni di accesso al Fondo generate senza l'utilizzo del servizio online continueranno ad essere gestite secondo le modalità vigenti al 30 giugno e dunque al di fuori della nuova piattaforma informatica.

L'introduzione del nuovo sistema non comporta modifiche significative alla documentazione e alle informazioni necessarie per la valutazione delle istanze rispetto a quanto attualmente richiesto.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/fondo-nazionale-aifa>

---

### **Aggiornamento dell'elenco farmaci innovativi di AIFA**

L'AIFA aggiorna l'elenco dei medicinali che hanno ottenuto, dalla Commissione Tecnico Scientifica, il requisito della innovatività terapeutica piena o condizionata.

In particolare, Fintepla® (fenfluramina), indicato per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni, ha ottenuto il riconoscimento dell'innovatività condizionata, per un bisogno terapeutico e un valore terapeutico aggiunto moderato, con una qualità delle evidenze bassa, comunque accettabile per un farmaco orfano.

Anche Recarbrio® (imipenem/cilastatina/relebactam), indicato per il trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni, incluse polmonite acquisita in ospedale (HAP) e polmonite associata a ventilazione meccanica (VAP) e batteriemie associate, causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (come da scheda di prescrizione AIFA), è stato riconosciuto come medicinale ad innovatività condizionata, nonostante un bisogno terapeutico importante, per la dimostrazione di valore terapeutico aggiunto moderato con una qualità delle prove bassa.

Tecentriq® (atezolizumab), indicato, in combinazione con bevacizumab, per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) avanzato o non resecabile non sottoposti a precedente terapia sistemica, ha ottenuto invece il riconoscimento dell'innovatività piena, in considerazione del riscontro di un bisogno terapeutico e di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove alta.

Inoltre, è stato confermato il requisito dell'innovatività terapeutica, con rivalutazione ad un anno, per il medicinale Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec) per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q in pazienti con peso fino a 13,5 kg con diagnosi clinica di SMA di tipo 1 ed esordio nei primi sei mesi di vita, oppure diagnosi genetica di SMA di tipo 1 (mutazione biallelica nel gene *SMN1* e fino a due copie del gene *SMN2*).

Sono anche pubblicati i report dei medicinali che hanno ottenuto esito negativo nella valutazione ai fini dell'innovatività o che non sono stati ammessi alla rimborsabilità:

Rukobia® (fostemsavir) in associazione con altri antiretrovirali, indicato per il trattamento di adulti con infezione da HIV-1 resistente a molti farmaci, per i quali non è altrimenti possibile stabilire un regime antivirale soppressivo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/11\\_FINTEPLA\\_scheda\\_innovativita\\_GRAD E.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/11_FINTEPLA_scheda_innovativita_GRAD E.pdf)

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/45\\_RECARBRIIO\\_scheda\\_innovativita\\_GRA DE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/45_RECARBRIIO_scheda_innovativita_GRA DE.pdf)

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/51\\_TECENTRIQ\\_HCC\\_scheda\\_innovativita \\_GRADE.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1726031/51_TECENTRIQ_HCC_scheda_innovativita _GRADE.pdf)

---

### **Comunicazione di sicurezza sull'associazione aliskiren/idroclorotiazide**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione su alcune informazioni di sicurezza, relative al principio attivo idroclorotiazide, associato al rischio di sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS). Queste informazioni risultano in particolare mancanti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e nel foglietto illustrativo (FI) del medicinale Rasilez HCT® (aliskiren/idroclorotiazide).

L'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale Rasilez HCT® è attualmente revocata, su iniziativa dell'Azienda titolare di AIC e non per motivi di sicurezza, in tutti i Paesi dell'Unione Europea, inclusa l'Italia, ma diverse confezioni del medicinale sono ancora presenti sul mercato nazionale italiano fino ad esaurimento scorte.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.07.22\\_Comunicazione-AIFA\\_medicinale\\_Rasilez-HCT\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.07.22_Comunicazione-AIFA_medicinale_Rasilez-HCT_IT.pdf)

---

### **Parere positivo di EMA per il vaccino contro il vaiolo delle scimmie**

Il vaccino contro il vaiolo delle scimmie (Imvanex®), già approvato in Europa per il trattamento del vaiolo a partire dal 2013, ha ottenuto il parere positivo del Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA.

Imvanex® è un vaccino antivaioloso non replicante sviluppato per garantire la disponibilità di un vaccino da poter utilizzare anche negli individui immunocompromessi ai quali non è raccomandata la vaccinazione con i tradizionali vaccini antivaiolosi replicanti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-imvanex-prevention-monkeypox-disease>

---

### **Parere positivo europeo per lasmiditan nel trattamento dell'emicrania**

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, *European Medicines Agency*) ha adottato un parere positivo per un nuovo antiemicrania, il primo di una nuova classe, il lasmiditan agonista del recettore 5-HT<sub>1F</sub>, altamente selettivo e ad azione centrale. L'indicazione proposta nello specifico è il trattamento acuto della fase di cefalea degli attacchi di emicrania, con o senza aura, negli adulti.

La molecola riduce il rilascio di neuropeptidi e influenza le vie del dolore senza causare vasocostrizione. L'approvazione si basa sui dati di due studi di Fase III che coinvolgono un totale di 3.177 adulti con una storia di emicrania con o senza aura.

Lo studio SPARTAN e lo studio SAMURAI, hanno mostrato che la percentuale di con dolore e altri sintomi di emicrania era significativamente minore tra i pazienti cui era stato somministrato l'agonista del 5-HT<sub>1F</sub> orale rispetto ai pazienti che ricevevano placebo.

In entrambi gli studi, le percentuali di pazienti con dolore risolto 2 ore dopo il trattamento erano significativamente maggiori nei pazienti che hanno assunto lasmiditan rispetto al placebo. Gli effetti avversi più comuni riportati negli studi sono stati vertigini, affaticamento, parestesia e sedazione. Inoltre, ai pazienti dovrebbe essere consigliato di non guidare o utilizzare macchinari per almeno 8 ore dopo l'assunzione del farmaco. Il farmaco dovrebbe essere usato con cautela se preso con alcool o altri depressori del sistema nervoso centrale.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

---

### **Parere positivo europeo per fosdenopterina per una malattia ultra-rara**

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA, *European Medicines Agency*) ha espresso un parere positivo in circostanze eccezionali per Nulibry® (fosdenopterina) per il trattamento della carenza del cofattore molibdeno di tipo A. Si tratta di una condizione ultra-rara che compare poco dopo la nascita e porta a lesioni cerebrali e morte. Si tratta di una terapia sostitutiva che fornisce una fonte esterna di piranopterina monofosfato ciclico per pazienti affetti da questa grave malattia neurodegenerativa. Il farmaco ha dimostrato di prolungare la sopravvivenza in 15 pazienti trattati rispetto ad una coorte storica non trattata, oltre che migliorare la possibilità di alimentarsi senza assistenza, lo sviluppo motorio e cognitivo, il controllo delle crisi epilettiche.

L'autorizzazione in circostanze eccezionali può essere concessa nel caso in cui non sia possibile fornire dati conclusivi su efficacia e sicurezza di un medicinale, a causa della rarità della patologia o della eticità della conduzione di ulteriori studi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nulibry\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-nulibry_en.pdf)

---

### **Parere positivo europeo per burosumab nell'osteomalacia tumore-indotta**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato l'approvazione di burosumab per il trattamento dell'ipofosfatemia nell'osteomalacia tumore-indotta associata a tumori mesenchimali fosfaturici che non possono essere resecati o localizzati, negli adulti e nei bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 17 anni.

L'osteomalacia tumore-indotta è una condizione rara, con meno di 1000 casi riportati in letteratura, che colpisce principalmente gli adulti di 40-45 anni, associata a deficit muscolo-scheletrici progressivi e debilitanti, con un impatto negativo sulla capacità di svolgere le attività quotidiane e sul benessere fisico e sociale.

La resezione chirurgica completa del o dei tumori causali non è sempre possibile anche a causa della difficoltà di individuarne la localizzazione. Gli effetti negativi sul metabolismo del fosfato sono determinati da un eccesso di fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23), secreto dal tumore. Somministrato mediante iniezione sottocutanea, burosumab è un anticorpo monoclonale ricombinante completamente umano che si lega e inibisce l'attività di FGF23, ripristinando l'omeostasi del fosfato. L'efficacia e la sicurezza sono state dimostrate in due studi clinici di Fase II.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/crysvita-0>

---

### **Parere positivo europeo per vutrisiran nell'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina con polineuropatia**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha dato parere positivo all'approvazione di vutrisiran per il trattamento di pazienti adulti con amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina (hATTR) con polineuropatia.

Il farmaco è costituito da un piccolo RNA (*small interference RNA*, siRNA) a doppio filamento che ha come bersaglio l'RNA messaggero (mRNA) della transtiretina (TTR) mutante e *wild-type*, sopprimendo l'espressione della proteina anomala.

La decisione del CHMP si basa sui risultati dello studio randomizzato, in aperto, multicentrico di fase III HELIOS-A, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di vutrisiran in un gruppo eterogeneo di pazienti affetti da amiloidosi hATTR con polineuropatia di stadio 1 e 2. Vutrisiran ha raggiunto gli *endpoint* primari e secondari dello studio sia a 9 che a 18 mesi, dimostrando un'inversione della compromissione della neuropatia e un profilo di sicurezza e tollerabilità incoraggiante.

Dopo 18 mesi di somministrazione, le reazioni avverse più frequenti nei pazienti trattati con vutrisiran sono state artralgia e dolore alle estremità, dispnea, reazione al sito di iniezione e aumento della fosfatasi alcalina nel sangue.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

## **FDA concede la *priority review* per trastuzumab deruxtecan nel carcinoma della mammella avanzato HER2 low**

La *Food and drug administration* (FDA) ha concesso la revisione accelerata (*priority review*) per una nuova indicazione del coniugato anticorpo-farmaco trastuzumab deruxtecan, ovvero il trattamento di adulti con carcinoma della mammella HER2 *low* (con IHC 1+ o IHC 2+/ISH-*negative*) non resecabile o metastatico già sottoposti a una linea di terapia nel setting metastatico. L'FDA concede la *priority review* alle richieste di farmaci che, se approvati, offrirebbero miglioramenti significativi rispetto alle opzioni disponibili, dimostrando miglioramenti della sicurezza o dell'efficacia, prevenendo condizioni gravi o migliorando la *compliance* dei pazienti.

La richiesta di nuova indicazione si basa sui dati dello studio di fase III DESTINY-Breast04, in cui trastuzumab deruxtecan ha dimostrato un'efficacia superiore e clinicamente rilevante sia sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) sia sulla sopravvivenza globale (OS) rispetto alla chemioterapia standard scelta dal medico in pazienti con carcinoma mammario HER2-*low* non resecabile e/o metastatico, con malattia positiva o negativa per i recettori ormonali (HR), già trattati in precedenza.

Nello studio, il profilo di sicurezza di trastuzumab deruxtecan è risultato coerente con quello riportato nei *trial* clinici precedenti e non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/enhertu-granted-priority-review-for-her2-low-mbc.html>

---

## **FDA concede la *priority review* alla domanda per tofersen nel trattamento della SLA**

L'FDA ha concesso la revisione prioritaria per tofersen, farmaco sperimentale per la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) da mutazione del gene della superossido dismutasi 1 (SOD1).

Se approvato, il farmaco sarà il primo trattamento a colpire una causa genetica della SLA. Tofersen è una molecola antisense che lega l'mRNA di SOD1, favorendone la degradazione con l'obiettivo di ridurre la sintesi di questa proteina.

I risultati a 12 mesi dello studio di fase III VALOR e dello studio di estensione in aperto OLE hanno dimostrato che i soggetti affetti da SOD1-ALS trattati con tofersen hanno registrato un rallentamento del declino della funzione clinica e respiratoria, della forza e della qualità della vita. VALOR, uno studio randomizzato di fase III della durata di sei mesi, non ha raggiunto l'*endpoint* primario di variazione dal basale alla settimana 28 della *Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale*. Tuttavia, sono state osservate tendenze di riduzione della progressione della malattia in molteplici *endpoint* secondari ed esplorativi. I dati integrati a 12 mesi hanno mostrato che l'inizio precoce di tofersen ha portato a riduzioni sostenute di neurofilamenti, un marcatore della neurodegenerazione, e ha rallentato il declino in diversi *endpoint* di efficacia.

Gli eventi avversi (AE) più comuni sono stati cefalea, caduta, mal di schiena e dolore alle estremità, la maggior parte di gravità lieve o moderata. 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 OLE.

Oltre all'estensione in aperto di VALOR attualmente in corso, tofersen è in sperimentazione anche nello studio di fase III ATLAS, per valutare se farmaco somministrato in fase presintomatica possa ritardare l'esordio clinico della malattia negli individui con una mutazione genetica *SOD1* ed evidenza di attività della malattia confermata da biomarcatori.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://ir.ionispharma.com/news-releases/news-release-details/ionis-announces-fda-accepts-new-drug-application-and-grants>

## **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 G029781 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 (CAI), 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.