



BOLLETTINO DEL CERD

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

Settembre 2022

SOMMARIO

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19	3
<i>AIFA autorizza il vaccino bivalente COVID-19 per le varianti Omicron BA.4-5</i>	3
<i>AIFA approva la dose booster con vaccini bivalenti Comirnaty e Spikevax</i>	3
<i>Approvazione europea per la combinazione di anticorpi a lunga durata di azione per il trattamento del COVID-19</i>	3
<i>Raccomandazioni sull'uso dei vaccini adattati per COVID-19</i>	4
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie	4
<i>Autorizzazione AIFA dei vaccini influenzali per la stagione 2022-2023</i>	4
<i>Aggiornamento elenco farmaci innovativi del mese di agosto 2022</i>	5
<i>Report AIFA sui farmaci biosimilari in Italia aggiornati a maggio 2022</i>	5
<i>Dichiarazione EMA-HMA sull'intercambiabilità dei medicinali biosimilari</i>	6
<i>Rischio di meningioma per i medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone</i>	6
<i>Revisione dell'uso di topiramato in gravidanza e nelle donne in età fertile</i>	6
<i>Modifica degli stampati dei FANS per uso sistemico per l'uso in gravidanza</i>	7
<i>Approvazione europea di ravulizumab per la miastenia gravis generalizzata</i>	7
<i>Approvazione europea per faricimab, primo anticorpo bispecifico per patologie oculari</i>	7
<i>Approvazione europea per voclosporina, primo farmaco orale per la nefrite lupica</i>	8
<i>Parere positivo europeo per risankizumab per pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave</i>	8
<i>Approvazione europea per asciminib per pazienti con leucemia mieloide cronica</i>	9
<i>Approvata in Europa la prima terapia genica per l'emofilia A</i>	9

<i>Approvazione europea per l'anticorpo bispecifico teclistamab per il mieloma multiplo.....</i>	<i>10</i>
<i>Approvazione europea per lenacapavir per l'HIV multiresistente.....</i>	<i>10</i>
<i>FDA approva deucravacitinib, capostipite di nuova classe farmacologica per il trattamento della psoriasi.....</i>	<i>11</i>
<i>FDA approva il primo trattamento per il deficit di sfingomielinasi acida, una malattia genetica rara</i>	<i>11</i>
<i>FDA autorizza pemigatinib anche per le neoplasie mieloidi e linfoidi.....</i>	<i>11</i>
<i>FDA ha approvato Zynteglo, terapia genica per la beta talassemia</i>	<i>12</i>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19

AIFA autorizza il vaccino bivalente COVID-19 per le varianti Omicron BA.4-5

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha deciso di autorizzare l'utilizzo del vaccino bivalente Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, approvato da EMA, come dose *booster*.

La CTS ha ribadito, inoltre, che la popolazione a maggior rischio di sviluppare malattia grave, per la quale quindi la dose *booster* è raccomandata in via prioritaria, è rappresentata dai soggetti che presentano fattori di rischio e dagli over 60. Tutti gli altri soggetti possono comunque vaccinarsi su consiglio del medico o come scelta individuale.

Al momento non ci sono elementi per esprimere un giudizio preferenziale nei confronti dei diversi vaccini bivalenti disponibili (ceppo originario BA.1 e BA.4-5), in quanto tutti aumentano la protezione contro diverse varianti e aiutano a mantenere una protezione ottimale contro il COVID-19. Anche il vaccino bivalente BA.1, infatti, si è mostrato in grado di indurre, nei confronti della variante BA.5, una risposta anticorpale maggiore rispetto a quella del vaccino originario.

In conclusione, entrambi i vaccini BA.1 e BA.4-5 possono essere raccomandati in via prioritaria come richiamo per tutti i soggetti di età maggiore di 60 anni o che presentano fattori di rischio.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1618244/Comunicato_AIFA_n.697.pdf

AIFA approva la dose *booster* con vaccini bivalenti Comirnaty e Spikevax

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha dato il via libera all'utilizzo dei vaccini bivalenti Comirnaty e Spikevax, recentemente approvati da EMA come dosi *booster* per tutti i soggetti al di sopra dei dodici anni di età, poiché hanno mostrato di indurre una risposta anticorpale maggiore di quella del vaccino monovalente originario sia nei confronti della variante Omicron BA.1 che delle varianti BA.4 e BA.5.

Sul piano della sicurezza i dati disponibili non mostrano differenze rispetto al vaccino monovalente originario.

La dose *booster* è disponibile per tutti i soggetti previsti dall'indicazione autorizzata e può essere somministrata dopo almeno tre mesi dal completamento del ciclo vaccinale primario o dall'eventuale dose *booster* già ricevuta.

La CTS ha ribadito che la popolazione a maggior rischio di sviluppare malattia grave, per la quale quindi la dose *booster* è fortemente raccomandata in via prioritaria, è rappresentata dai soggetti che presentano fattori di rischio e dagli over 60.

Tutti gli altri soggetti possono comunque vaccinarsi con la dose *booster* su consiglio del medico o come scelta individuale.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1618244/Comunicato_AIFA_696.pdf

Approvazione europea per la combinazione di anticorpi a lunga durata di azione per il trattamento del COVID-19

La combinazione di anticorpi a lunga durata d'azione tixagevimab e cilgavimab (precedentemente AZD7442) è stata approvata nell'Unione europea (UE) per il trattamento di adulti e adolescenti (a partire dai 12 anni di età e con un peso di almeno 40 kg) affetti da COVID 19 che non necessitano di ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progredire verso una forma grave di COVID-19.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di Fase III TACKLE, che ha dimostrato che una dose intramuscolare di tixagevimab e cilgavimab ha fornito una protezione clinicamente e

statisticamente significativa contro la progressione a una forma grave di COVID-19 o la morte per qualsiasi causa rispetto al placebo. Il trattamento con tixagevimab e cilgavimab in una fase precoce della malattia ha portato a risultati ancor più favorevoli rispetto a un trattamento tardivo. La combinazione di anticorpi di AstraZeneca è stata generalmente ben tollerata durante lo studio. La combinazione di anticorpi tixagevimab e cilgavimab è già disponibile in Italia, ai sensi della legge 648/96, per uso terapeutico emergenziale grazie all'autorizzazione della Commissione Tecnico Scientifica di AIFA basata sia sui risultati degli studi clinici già pubblicati sia sulla analisi ad interim (su circa 450 pazienti) di uno studio multicentrico in corso in Italia (Mantico-2). La combinazione ha dimostrato di mantenere la neutralizzazione in vitro di Omicron BA.5, che è attualmente la variante dominante di SARS-CoV-2 in Europa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Raccomandazioni sull'uso dei vaccini adattati per COVID-19

Il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) hanno pubblicato una dichiarazione congiunta in cui hanno fornito considerazioni di salute pubblica aggiornate sull'uso dei vaccini anti-COVID-19 adattati e di recente autorizzazione, a supporto delle campagne vaccinali previste per l'autunno e l'inverno. Sono stati di recente approvati nell'UE due nuovi vaccini aggiornati, Comirnaty Original/Omicron BA.1 e Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1. Poiché il virus SARS-CoV-2 continua a mutare, i vaccini esistenti vengono adattati per garantire ai cittadini dell'UE una protezione ottimale contro COVID-19.

Le due formulazioni bivalenti, destinate ad essere usate come dose di richiamo e di cui è stata raccomandata di recente l'approvazione da parte dell'EMA, estendono l'immunità contro le varianti, in particolare Omicron, e le relative sottovarianti. Esporre il sistema immunitario alle varianti più recenti del virus, in modo che possa riconoscere quelle successive, è fondamentale per ampliare la risposta immunitaria.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/ECDC_EMA_press_release_adapted_vaccines_ITA.pdf

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Autorizzazione AIFA dei vaccini influenzali per la stagione 2022-2023

L'AIFA ha autorizzato l'aggiornamento della composizione dei vaccini influenzali per la stagione 2022-2023, secondo procedura di mutuo riconoscimento e decentrata (Determina AAM/PPA n. 652/2022) e secondo procedura centralizzata coordinata dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA).

La composizione di tutti i vaccini influenzali per la stagione 2022-2023 segue le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e del Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) dell'EMA.

La Circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2022-2023" del 6 luglio 2022 prevede che, per la nostra situazione climatica e per l'andamento temporale mostrato dalle epidemie influenzali in Italia, il periodo destinato alla conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale è quello autunnale, generalmente a partire dalla metà di ottobre fino a fine dicembre.

Vista l'attuale situazione epidemiologica relativa alla circolazione di SARS-CoV-2, il documento del Ministero della Salute raccomanda di anticipare la conduzione delle campagne di vaccinazione antinfluenzale a partire dall'inizio di ottobre e offrire la vaccinazione ai soggetti eleggibili in qualsiasi momento della stagione influenzale, anche se si presentano in ritardo per la vaccinazione.

La protezione indotta dal vaccino comincia circa due settimane dopo la vaccinazione e perdura per un periodo di sei/otto mesi per poi decrescere. Per tale motivo, poiché i ceppi virali in circolazione possono mutare, è necessario sottoporsi a vaccinazione antinfluenzale all'inizio di ogni nuova stagione influenzale.

L'AIFA invita a segnalare le sospette reazioni avverse che si verificassero dopo la somministrazione di un vaccino, in quanto le segnalazioni contribuiscono al monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei vaccini come di ogni altro medicinale.

Si ricorda che gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa osservata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1754982/Vaccini_antinfluenzali_2022-2023_centralizzati.pdf

Aggiornamento elenco farmaci innovativi del mese di agosto 2022

L'AIFA aggiorna l'elenco dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), possiedono il requisito di innovatività terapeutica piena o condizionata, includendo i seguenti farmaci:

- Aspaveli® (pegcetacoplan) indicato nel trattamento di pazienti adulti con emoglobinuria parossistica notturna (EPN) che rimangono anemici dopo trattamento con un inibitore di C5 per almeno 3 mesi;
- Bylvay® (odevixibat) indicato per il trattamento della colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC) in pazienti di età pari o superiore a 6 mesi;
- Incivree® (setmelanotide) indicato per il trattamento dell'obesità e controllo della fame associati a deficit di pro-opiomelanocortina (POMC), compreso PCSK1, con perdita di funzione bi-allelica geneticamente confermata, o a deficit bi-allelico del recettore della leptina (LEPR) negli adulti e nei bambini di età pari o superiore ai 6 anni;
- Trodelvy® (sacituzumab govitecan) in monoterapia indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o non resecabile (*metastatic triple-negative breast cancer*, mTNBC) che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Report AIFA sui farmaci biosimilari in Italia aggiornati a maggio 2022

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblica i report sul monitoraggio dei farmaci biosimilari in Italia, aggiornati ad maggio 2022.

Oltre ai trend di consumo, spesa e variabilità regionale, sono presenti anche i due ulteriori approfondimenti sull'evoluzione dei prezzi nei diversi canali erogativi e sull'andamento dei consumi delle formulazioni endovenose e sottocutanee, ove disponibili.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-consumi-e-spesa-biosimilari>

Dichiarazione EMA-HMA sull'intercambiabilità dei medicinali biosimilari

L'EMA e l'HMA (*Heads of Medicines Agencies*) hanno rilasciato una dichiarazione congiunta confermando che i medicinali biosimilari approvati nell'Unione europea (UE) sono intercambiabili con il medicinale di riferimento o con un biosimilare equivalente.

Sebbene l'intercambiabilità dei biosimilari sia già in uso in molti Stati membri, questa posizione comune armonizza l'approccio in Europa. Inoltre, chiarisce molti aspetti agli operatori sanitari e permette a un maggior numero di pazienti di avere accesso ai medicinali biologici.

L'intercambiabilità assicura che il medicinale di riferimento può essere sostituito da un biosimilare senza che il paziente subisca modifiche in termini di effetto clinico.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/2022-09-](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/2022-09-21_Com_EMA_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_IT.pdf)

[21_Com_EMA_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/2022-09-21_Com_EMA_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_IT.pdf)

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/Dichiarazione_EMA-](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/Dichiarazione_EMA-HMA_su_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_UE_IT.pdf)

[HMA_su_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_UE_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1761124/Dichiarazione_EMA-HMA_su_intercambiabilit%C3%A0_biosimilari_UE_IT.pdf)

Rischio di meningioma per i medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone

Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) raccomandano nuove misure per ridurre al minimo il rischio di meningioma associato ai medicinali contenenti nomegestrolo o clormadinone.

In particolare, i medicinali contenenti alti dosaggi di nomegestrolo (3.75 – 5 mg) o alti dosaggi di clormadinone (5 – 10 mg) devono essere usati alla più bassa dose efficace e per la più breve durata possibile, e solo quando non vi sono adeguate alternative terapeutiche. In aggiunta, bassi e alti dosaggi di medicinali a base di nomegestrolo o clormadinone non devono essere utilizzati da pazienti che hanno, o hanno avuto, un meningioma.

Oltre a limitare l'uso dei medicinali ad alti dosaggi, il CHMP ha raccomandato che i pazienti siano monitorati per i sintomi del meningioma. Le informazioni del prodotto dei medicinali ad alti dosaggi saranno aggiornate per includere meningioma come effetto indesiderato raro.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione da parte del PRAC dei dati disponibili, inclusi i dati di sicurezza post-marketing e i risultati da due recenti studi epidemiologici, che mostrano un rischio più alto di meningioma all'aumentare della dose e della durata del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.02_com-EMA_nomegestrolo-](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.02_com-EMA_nomegestrolo-clormadinone_IT.pdf)

[clormadinone_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.02_com-EMA_nomegestrolo-clormadinone_IT.pdf)

Revisione dell'uso di topiramato in gravidanza e nelle donne in età fertile

Il comitato di sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione sul topiramato e sul rischio di disturbi dello sviluppo neurologico nei bambini le cui madri assumevano topiramato in gravidanza. È già noto che l'uso del topiramato nelle donne in gravidanza aumenta il rischio di difetti alla nascita. Pertanto, le donne con epilessia trattate con topiramato dovrebbero evitare una gravidanza. Inoltre, il farmaco non deve essere utilizzato per prevenire l'emicrania o controllare il peso corporeo nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi altamente efficaci.

La revisione è stata avviata a seguito dei risultati di uno studio che ha evidenziato un possibile aumento del rischio di disturbi del neurosviluppo, in particolare disturbi dello spettro autistico e disabilità intellettiva, nei bambini le cui madri assumevano topiramato in gravidanza.

Lo studio si basa sui dati provenienti da diversi registri presenti in paesi nordici (Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia) e include informazioni di oltre 24.000 bambini esposti ad

almeno un farmaco antiepilettico prima della nascita. Di questi bambini, 471 sono stati esposti al solo topiramato, inclusi 246 bambini nati da madri che soffrivano di epilessia.

Il comitato condurrà un approfondimento dei dati disponibili sui benefici e sui rischi dell'uso di topiramato in questa popolazione nelle indicazioni approvate, esaminando in particolare le attuali misure di minimizzazione del rischio per valutare la necessità di eventuali misure aggiuntive.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.02_com-EMA_Topiramato_IT.pdf

Modifica degli stampati dei FANS per uso sistemico per l'uso in gravidanza

Le Aziende titolari di AIC di medicinali a base di anti-infiammatori non steroidei (FANS) per uso sistemico sono tenute ad aggiornare gli stampati in accordo alle raccomandazioni del CMDh (*Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*) relative all'uso in gravidanza.

In particolare, gli stampati dovranno riportare il rischio di oligoidramnios secondario ad una disfunzione renale del feto che può essere causato dall'uso successivo alla 20^a settimana di gestazione, oltre che di possibile costrizione del dotto arterioso, e raccomandare un monitoraggio post-esposizione e la sospensione del trattamento in caso di riscontro di tali anomalie.

Qualora le informazioni del prodotto attualmente autorizzate contengano avvertenze più restrittive sull'uso in gravidanza rispetto a quelle riportate nel comunicato del CMDh, le avvertenze più restrittive dovranno essere mantenute.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_July_2022.pdf

Approvazione europea di ravulizumab per la miastenia gravis generalizzata

Ravulizumab è stato approvato in Europa come terapia aggiuntiva a quella standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata e positivi agli anticorpi anti-acetilcolina (AChR).

Si tratta del primo inibitore del complemento a lunga durata d'azione autorizzato per questa indicazione, che agisce inibendo la proteina C5 nella cascata terminale del complemento. Il farmaco viene somministrato per via endovenosa ogni otto settimane, dopo una dose di carico.

Il farmaco era già approvato per il trattamento di adulti e bambini con emoglobinuria parossistica notturna (PNH) e per adulti e bambini affetti da sindrome emolitico-uremica atipica.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di Fase III CHAMPION-MG, in cui ravulizumab è risultato superiore al placebo nell'endpoint primario di variazione dal basale del punteggio totale del *Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living Profile* (MG-ADL) alla settimana 26, una scala che valuta le capacità dei pazienti di svolgere le attività quotidiane. Inoltre, nei risultati di *follow-up*, il beneficio clinico è stato osservato fino a 60 settimane.

Il profilo di sicurezza è stato paragonabile al placebo e coerente con quello osservato negli studi di Fase III sull'emoglobinuria parossistica notturna e sulla sindrome emolitico-uremica atipica. Le reazioni avverse più comuni sono state diarrea, infezione del tratto respiratorio superiore, nasofaringite e cefalea.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/ultomiris-2>

Approvazione europea per faricimab, primo anticorpo bispecifico per patologie oculari

La Commissione europea (CE) ha approvato faricimab per il trattamento della degenerazione maculare legata all'età neovascolare o "umida" (nAMD) e dell'edema maculare diabetico (DME). Si tratta di un anticorpo bispecifico, che inibisce due vie metaboliche connesse a varie patologie retiniche, in particolare le vie dell'angiopoietina 2 (Ang-2) e del fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A).

L'approvazione si basa sui risultati di quattro studi di Fase III per entrambe le indicazioni terapeutiche, che hanno coinvolto 3.220 pazienti: TENAYA e LUCERNE sulla nAMD al primo anno, e YOSEMITE e RHINE sul DME fino a due anni. Dagli studi è emerso che i soggetti trattati con faricimab somministrato a intervalli massimi di quattro mesi hanno ottenuto miglioramenti della capacità visiva e anatomici simili a quelli osservati con aflibercept somministrato ogni due mesi. I dati di tutti e quattro gli studi a due anni hanno complessivamente dimostrato che oltre il 60% dei soggetti trattati con faricimab ha potuto prolungare l'intervallo tra un trattamento e l'altro fino a quattro mesi, migliorando e mantenendo stabile la vista. Inoltre, fino a due anni, i soggetti con nAMD e DME trattati con faricimab hanno ricevuto un numero medio di iniezioni rispettivamente del 33% (10 contro 15) e del 21% (11 contro 14) più basso rispetto a quanto registrato con aflibercept.

Faricimab è stato generalmente ben tollerato, con un profilo beneficio/rischio favorevole. Negli studi, le reazioni avverse più comuni ($\geq 3\%$ dei soggetti) includevano cataratta, emorragia della congiuntiva, distacco retinico, aumento della pressione intraoculare e dolore.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-vabysmo_en.pdf

Approvazione europea per voclosporina, primo farmaco orale per la nefrite lupica

La voclosporina, un inibitore orale della calcineurina, è stata approvata in Europa in combinazione con un regime immunosoppressivo di base, per pazienti adulti con nefrite lupica (NL) attiva.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di Fase III AURORA 1, che ha dimostrato che la voclosporina è sicura e ben tollerata negli adulti con NL fino a tre anni di trattamento, senza nuovi segnali di sicurezza e con una funzione renale stabile. Inoltre, lo studio AURORA 2 ha dimostrato la sicurezza e la tollerabilità a lungo termine della voclosporina, con un profilo di sicurezza simile a quello dei controlli e nessun segnale di sicurezza inatteso rispetto al placebo (entrambi assunti in combinazione con MMF e steroidi orali a basso dosaggio) nei pazienti che hanno ricevuto il trattamento per ulteriori 24 mesi dopo il completamento dello studio AURORA 1.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-lupkynis_en.pdf

Parere positivo europeo per risankizumab per pazienti con malattia di Crohn da moderata a grave

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CMHP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato l'approvazione di risankizumab per il trattamento di adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a grave che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia standard.

L'approvazione è supportata dai dati di tre studi clinici di Fase III - ADVANCE, MOTIVATE (studi di induzione) e FORTIFY (studio di mantenimento), nei quali un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con risankizumab ha raggiunto gli *endpoint* co-primari di risposta endoscopica e remissione clinica.

I risultati sulla sicurezza di risankizumab sono stati coerenti con il profilo di sicurezza noto, senza nuovi rischi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-skyrizi-x-20-g_en.pdf

Approvazione europea per asciminib per pazienti con leucemia mieloide cronica

La Commissione europea ha approvato il medicinale asciminib, farmaco orale per pazienti adulti con leucemia mieloide cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica, precedentemente trattati con due o più inibitori della tirosin-chinasi (TKI, *Tyrosine Kinase Inhibitors*).

Si tratta di un potente inibitore della chinasi BCR-ABL1, il primo che agisce in modo specifico sulla tasca miristilica di ABL (noto anche come inibitore STAMP), rappresentando un importante progresso terapeutico per i pazienti che manifestano intolleranza e/o resistenza alle terapie attualmente disponibili.

Il vantaggio di asciminib è la sua capacità di indurre una risposta molecolare maggiore (MMR) a 24 e 96 settimane, come dimostrato in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato e in aperto di Fase III. Gli effetti collaterali più comuni sono stati dolore muscoloscheletrico, infezioni del tratto respiratorio superiore, trombocitopenia, affaticamento, cefalea, artralgia, aumento degli enzimi pancreatici, dolore addominale, diarrea e nausea.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-scemblis_en.pdf

Approvata in Europa la prima terapia genica per l'emofilia A

La Commissione Europea ha approvato con autorizzazione condizionata la terapia genica valoctocogene roxaparvovec per il trattamento dell'emofilia A grave (carezza congenita di Fattore VIII) in pazienti adulti senza storia di inibitori del Fattore VIII e senza anticorpi rilevabili contro il virus adeno-associato di sierotipo 5 (AAV5).

Si tratta della prima terapia genica per il trattamento dell'emofilia A, basata su un virus adeno-associato (AAV) modificato per non causare malattie nell'uomo, contenente il gene del fattore VIII; una volta somministrato al paziente come infusione unica, si prevede che porti il gene del fattore VIII nelle cellule del fegato, consentendo loro di produrre il fattore VIII mancante. Questo aiuta a prevenire le emorragie o a ridurre gli episodi di sanguinamento senza la necessità di continuare la profilassi dell'emofilia.

Non è ancora noto la durata dell'effetto terapeutico di una singola infusione in un singolo paziente. Un effetto terapeutico duraturo fino a due anni dopo una singola infusione è stato riportato in circa cento pazienti nello studio principale e fino a cinque anni in alcuni pazienti in uno studio di supporto condotto dal richiedente.

La raccomandazione si basa sui risultati di uno studio di Fase III a braccio singolo (studio principale), non randomizzato, condotto su 134 pazienti maschi affetti da emofilia A senza una storia di inibizione del fattore VIII e senza anticorpi preesistenti rilevabili verso AAV5. Due anni dopo la somministrazione, i dati di efficacia hanno mostrato che la terapia ha aumentato significativamente i livelli di attività del fattore VIII nella maggior parte dei pazienti. I tassi di sanguinamento sono stati ridotti dell'85% e la maggior parte dei pazienti non ha più avuto bisogno della terapia sostitutiva.

È stata segnalata l'insorgenza di epatotossicità, un effetto collaterale comune dovuto alla reazione immunitaria indotta da queste terapie geniche basate su AAV e caratterizzato finora da un

aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT). I pazienti trattati saranno monitorati per 15 anni, per garantire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di questa terapia genica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-roctavian_en.pdf

Approvazione europea per l'anticorpo bispecifico teclistamab per il mieloma multiplo

La Commissione europea ha autorizzato l'immissione in commercio condizionata (CMA) dell'anticorpo teclistamab come monoterapia per pazienti adulti affetti da mieloma multiplo recidivato e refrattario (RRMM), che hanno ricevuto almeno tre terapie precedenti, tra cui un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo anti-CD38 e che hanno dimostrato una progressione della malattia con l'ultima terapia.

Si tratta di un anticorpo bispecifico IgG4 completamente umanizzato che ha come bersaglio due proteine, il *B-cell maturation antigen* (BCMA) e il CD3 dei linfociti T. Il BCMA è espresso ad alti livelli nelle cellule del mieloma multiplo. Teclistamab reindirizza i linfociti T CD3-positivi verso le cellule del mieloma che esprimono il BCMA per indurre l'uccisione delle cellule tumorali.

L'autorizzazione è supportata dai risultati positivi dello studio di Fase I/II MajesTEC-1, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di teclistamab in 165 adulti con RRMM.

I pazienti hanno ricevuto un'iniezione sottocutanea settimanale di teclistamab alla dose di 1,5 mg/kg, dopo aver ricevuto dosi graduali di 0,06 mg/kg e 0,3 mg/kg.1 Nello studio, 104 pazienti su 165 hanno raggiunto un tasso di risposta globale (ORR) del 63% dopo una mediana di cinque linee di terapia precedenti.

In particolare, il 58,8% dei pazienti ha ottenuto una risposta parziale molto buona (VGPR) o superiore e il 39,4% ha ottenuto una risposta completa (CR) o superiore. Il tempo mediano alla prima risposta è stato di 1,2 mesi e la durata mediana della risposta è stata di 18,4 mesi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-tecvayli_en.pdf

Approvazione europea per lenacapavir per l'HIV multiresistente

La Commissione europea ha approvato lenacapavir, in combinazione con altri antiretrovirali, nel trattamento dell'infezione da HIV-1 in adulti sottoposti a un regime di trattamento antiretrovirale fallimentare, a causa di intolleranza, resistenza o problemi di sicurezza. Si tratta di un nuovo inibitore del capsido, che offre un'alternativa di trattamento per le persone affette da HIV il cui virus non risponde più alla terapia attuale.

Mentre la maggior parte degli antivirali agisce su un solo stadio della replicazione virale, lenacapavir è progettato per inibire l'HIV-1 in più fasi del ciclo vitale, e non ha resistenza crociata nota ad altre classi di farmaci esistenti. Inoltre, è l'unica opzione di trattamento da somministrare due sole volte l'anno.

L'approvazione è supportata dai dati dello studio di Fase II/III CAPELLA, studio multicentrico globale in doppio cieco, controllato con placebo, disegnato per valutare l'attività antivirale di lenacapavir somministrato ogni sei mesi per iniezione sottocutanea, in combinazione con altri antiretrovirali, in persone altamente pretrattate con infezione da HIV-1 multiresistente. e con esperienza di trattamento di un regime fallimentare.

L'81% (n=29/36) dei partecipanti che ha ricevuto lenacapavir in aggiunta a un regime ottimizzato ha ottenuto una carica virale non rilevabile (<50 copie/ml) alla settimana 26. Inoltre, i partecipanti hanno ottenuto un aumento medio della conta dei CD4 pari a 81 cellule/ μ l.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sunlenca_en.pdf

FDA approva deucravacitinib, capostipite di nuova classe farmacologica per il trattamento della psoriasi

L'FDA ha approvato deucravacitinib, un inibitore orale selettivo della tirosin-chinasi 2 (TYK2) allosterica, per il trattamento di adulti con psoriasi a placche di grado moderato-severo candidati alla terapia sistemica o alla fototerapia.

L'approvazione si basa sui risultati degli studi clinici registrativi di Fase III POETYK PSO-1 e POETYK PSO-2, che hanno dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo e ad apremilast in 1.684 pazienti di età pari o superiore a 18 anni con psoriasi a placche di grado moderato-severo, sia a 16 che a 24 settimane, con persistenza della risposta fino a 52 settimane.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 1\%$ e più alte rispetto al placebo) sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (19,2%), aumento della creatinfosfochinasi nel sangue (2,7%), herpes simplex (2,0%), ulcere orali (2,2%). Inoltre, il 2,4% dei pazienti in terapia, il 3,8% dei pazienti in terapia con placebo e il 5,2% dei pazienti in terapia con apremilast hanno manifestato reazioni

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://news.bms.com/news/details/2022/U.S.-Food-and-Drug-Administration-Approves-Sotyktu-deucravacitinib-Oral-Treatment-for-Adults-with-Moderate-to-Severe-Plaque-Psoriasis/default.aspx>

FDA approva il primo trattamento per il deficit di sfingomielinasi acida, una malattia genetica rara

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato olipudase alfa per infusione endovenosa in pazienti pediatriche e adulti con deficit di sfingomielinasi acida (ASMD). Si tratta del primo farmaco approvato per il trattamento di sintomi non correlati al sistema nervoso centrale in pazienti affetti da ASMD.

Olipudase alfa è una terapia enzimatica sostitutiva che aiuta a ridurre l'accumulo di sfingomielina nel fegato, nella milza e nei polmoni. L'efficacia del farmaco per il trattamento della ASMD è stata dimostrata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 31 pazienti randomizzati ad assumere olipudase alfa o placebo.

In un piccolo studio che ha coinvolto 36 persone, il farmaco ha ridotto il volume della milza del 39,5% nel braccio del farmaco, rispetto a solo lo 0,5% nel gruppo di controllo. Circa 1 paziente su 4 del braccio di trattamento ha registrato un miglioramento della funzione polmonare, rispetto al 3% del placebo.

Gli effetti collaterali più comuni includono cefalea, tosse, febbre, dolori articolari, diarrea e pressione bassa. Il farmaco riporta un'avvertenza per gravi reazioni di ipersensibilità, tra cui l'anafilassi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-acid-sphingomyelinase-deficiency-rare-genetic-disease>

FDA autorizza pemigatinib anche per le neoplasie mieloidi e linfoidi

L'FDA ha esteso le indicazioni dell'inibitore di FGFR pemigatinib al trattamento di adulti con neoplasie mieloidi/linfoidi (MLN) recidivate o refrattarie con riarrangiamento FGFR1.

Il farmaco era già approvato per gli adulti precedentemente trattati con colangiocarcinoma non resecabile, localmente avanzato o metastatico con fusione FGFR2 o altro riarrangiamento. L'autorizzazione si basa sui dati dello studio di Fase II a singolo braccio FIGHT-203, che ha coinvolto 28 pazienti con MLN recidivato o refrattario con riarrangiamento FGFR1. I soggetti hanno ricevuto pemigatinib una volta al giorno in cicli di 21 giorni, con uno schema continuo o intermittente, fino alla progressione della malattia, alla tossicità inaccettabile o fino a quando i pazienti non hanno potuto ricevere un trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche. Per tutti i pazienti, compresi i tre senza evidenza di malattia morfologica, il tasso di risposta citogenetica completa è stato del 79%. Tra i 18 partecipanti allo studio con fase cronica nel midollo, indipendentemente dalla presenza di malattia extramidollare (EMD), il tasso di risposta completa (CR) è stato del 78% e il tempo mediano alla CR è stato di 104 giorni. La durata mediana della CR non è stata raggiunta in questi pazienti, ma la più lunga ha superato i 2,5 anni. Nel frattempo, due dei quattro pazienti con fase blastica nel midollo hanno raggiunto la CR, indipendentemente dallo stato di EMD.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pemigatinib-relapsed-or-refractory-myeloidlymphoid-neoplasms-fgfr1-rearrangement>

FDA ha approvato Zynteglo, terapia genica per la beta talassemia

L'FDA ha approvato una terapia genica personalizzata per adulti e bambini affetti da beta-talassemia trasfusione dipendente. La terapia ha mostrato notevoli benefici clinici ma avrà un costo di 2,8 milioni di dollari per paziente, il che la rende uno dei farmaci più costosi.

Zynteglo è un prodotto di terapia genica somministrato una sola volta in un'unica dose. Ogni dose di Zynteglo è un trattamento personalizzato creato utilizzando cellule staminali del midollo osseo del paziente stesso geneticamente modificate per produrre beta-globina funzionale.

La sicurezza e l'efficacia di Zynteglo sono state stabilite in due studi clinici multicentrici che hanno incluso pazienti adulti e pediatrici con beta-talassemia che necessitavano di trasfusioni regolari. L'efficacia è stata stabilita in base al raggiungimento dell'indipendenza trasfusionale, che si ottiene quando il paziente mantiene un livello predeterminato di emoglobina senza bisogno di trasfusioni di globuli rossi per almeno 12 mesi. Su 41 pazienti che hanno ricevuto Zynteglo, l'89% ha raggiunto l'indipendenza trasfusionale.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cell-based-gene-therapy-treat-adult-and-pediatric-patients-beta-thalassemia-who>
