



---

## BOLLETTINO DEL CERD

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

---

Ottobre 2022

---

### **SOMMARIO**

<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19</b> .....	<b>2</b>
<i>EMA raccomanda l'approvazione dei vaccini anti-COVID-19 nei bambini a partire dai 6 mesi di età</i>	<i>2</i>
<i>EMA raccomanda l'approvazione del secondo vaccino Spikevax® adattato</i> .....	<i>2</i>
<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie</b> .....	<b>3</b>
<i>Aggiornamento elenco farmaci innovativi del mese di settembre 2022</i> .....	<i>3</i>
<i>Approvazione europea per tabelecleucel, la prima terapia con cellule T allogeniche</i> .....	<i>4</i>
<i>Approvazione europea per l'uso delle CAR-T nel linfoma a cellule B in seconda linea</i> .....	<i>5</i>
<i>Nuovo vaccino contro la dengue approvato da EMA</i> .....	<i>5</i>
<i>Approvazione europea per l'uso di tralokinumab anche negli adolescenti con dermatite atopica moderata-severa</i> .....	<i>6</i>
<i>Nuove raccomandazioni per i medicinali a base di terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale</i> .....	<i>6</i>
<i>FDA approva tremelimumab per il tumore al fegato</i> .....	<i>7</i>
<i>Upadacitinib riceve l'approvazione da parte di FDA per il trattamento della spondilite assiale non radiografica</i> .....	<i>7</i>

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

### **EMA raccomanda l'approvazione dei vaccini anti-COVID-19 nei bambini a partire dai 6 mesi di età**

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato l'estensione dell'uso dei vaccini anti-COVID-19, diretti contro il ceppo originario di SARS-CoV-2, includendo la somministrazione ai bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni per Comirnaty®, e ai bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni per Spikevax®.

Rispetto alle dosi per le fasce di età già autorizzate, le dosi saranno inferiori per entrambi i vaccini. Nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni, Comirnaty® può essere somministrato nell'ambito di un ciclo di vaccinazione primaria costituito da tre dosi (da 3 microgrammi ciascuna); le prime due dosi sono somministrate a distanza di tre settimane, mentre la terza dose è somministrata dopo almeno 8 settimane dalla seconda dose. Nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni, Spikevax® può essere somministrato nell'ambito di un ciclo di vaccinazione primaria costituito da due dosi (da 25 microgrammi ciascuna), somministrate a distanza di quattro settimane. In queste fasce di età i vaccini sono somministrati tramite iniezione nei muscoli della parte superiore del braccio o della coscia.

Per quanto riguarda Comirnaty, uno studio principale condotto sui bambini di età compresa tra 6 mesi e 4 anni ha mostrato che la risposta immunitaria al vaccino, somministrato a una dose più bassa, era paragonabile a quella osservata alla dose più alta (30 microgrammi) somministrata ai soggetti di età compresa tra 16 e 25 anni. Per quanto riguarda Spikevax®, uno studio condotto sui bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni ha mostrato che la risposta immunitaria al vaccino, somministrato a una dose più bassa, era paragonabile a quella osservata alla dose più alta (100 microgrammi) somministrata alla popolazione adulta di età compresa tra 18 e 25 anni. Entrambi gli studi hanno valutato la risposta immunitaria evocata dai vaccini tramite la misurazione dei livelli di anticorpi contro SARS-CoV-2.

Gli effetti indesiderati più comuni osservati per entrambi i vaccini nei bambini in questa fascia di età erano paragonabili a quelli osservati nelle fasce di età maggiori. Irritabilità, sonnolenza, perdita di appetito, eruzione cutanea e dolorabilità nel sito di iniezione sono stati effetti indesiderati comuni di Comirnaty®, mentre irritabilità, prurito, perdita di appetito e sonnolenza sono stati osservati con Spikevax®. Per entrambi gli effetti indesiderati sono stati in genere di entità lieve o moderata e sono migliorati entro alcuni giorni dalla vaccinazione.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.10.20\\_com-EMA\\_Comirnaty\\_Spikevax\\_bambini\\_a\\_partire\\_dai\\_6\\_mesi\\_di\\_eta\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.10.20_com-EMA_Comirnaty_Spikevax_bambini_a_partire_dai_6_mesi_di_eta_IT.pdf)

---

### **EMA raccomanda l'approvazione del secondo vaccino Spikevax® adattato**

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha raccomandato l'autorizzazione del vaccino anti-COVID-19 Spikevax® adattato contro le sottovarianti Omicron BA.4 e BA.5, oltre al ceppo originario di SARS-CoV-2.

Il vaccino adattato, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, è raccomandato per gli adulti e i bambini a partire da 12 anni di età che hanno già ricevuto la vaccinazione primaria contro COVID-19. Si tratta del secondo vaccino Spikevax® adattato, di cui l'EMA ha raccomandato l'approvazione; nel settembre 2022, infatti, era già stato autorizzato Spikevax® adattato contro Omicron BA.1 e il ceppo originario.

I vaccini adattati sono vaccini aggiornati nella loro composizione al fine di contrastare in modo più efficace le varianti in circolazione di SARS-CoV-2.

La decisione tiene conto di tutti i dati a disposizione su Spikevax® e il relativo vaccino adattato, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, di recente autorizzazione.

Il parere si basa, inoltre, sui dati relativi alla qualità e al processo di produzione, stando ai quali il vaccino rispetta gli standard di qualità dell'UE, e sui dati non clinici che mostrano la stimolazione di un'adeguata risposta immunitaria.

Sulla base di tutti questi dati e della simile composizione dei vaccini adattati, il CHMP prevede che Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5 sia più efficace rispetto al vaccino originariamente autorizzato nel generare una risposta immunitaria contro le sottovarianti BA.4 e BA.5, con un profilo di sicurezza comparabile a quello di Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1 e a Spikevax® originariamente autorizzato.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.10.20\\_com-EMA\\_secondo\\_vaccino\\_Spikevax\\_adattato\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.10.20_com-EMA_secondo_vaccino_Spikevax_adattato_IT.pdf)

---

## **Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie**

### **Aggiornamento elenco farmaci innovativi del mese di settembre 2022**

L'AIFA ha pubblicato l'elenco aggiornato dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico Scientifica (CTS), possiedono il requisito di innovatività terapeutica piena o condizionata, con i relativi report di valutazione.

L'aggiornamento include i seguenti farmaci:

- Blinicyto® (blinatumomab) indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 1 anno con LLA da precursori delle cellule B in prima recidiva ad alto rischio, positiva per CD19, negativa per il cromosoma Philadelphia, come parte della terapia di consolidamento;
- Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* del gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF);
- Kalydeco® (ivacaftor) indicato in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni omozigoti per la mutazione *F508del* nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (genotipo F/F) o eterozigoti con una mutazione a funzione minima (genotipo F/MF);
- Keytruda® (pembrolizumab) indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni affetti da linfoma di Hodgkin classico recidivato o refrattario (r/r cHL) che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) o a seguito di almeno due precedenti terapie quando ASCT non è un'opzione di trattamento;
- Opdivo® (nivolumab) indicato in associazione ad ipilimumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epiteliale;
- Soliris® (eculizumab) per il trattamento di seconda linea, dopo rituximab, del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) in pazienti adulti positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\leq 7$ ;

- Soliris® (eculizumab) indicato nel trattamento di adulti affetti da Miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg) in pazienti positivi agli anticorpi anti recettore dell'acetilcolina (AChR);
- Tagrisso® (osimertinib) indicato in monoterapia per il trattamento adiuvante dopo resezione completa del tumore in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IB-IIIa il cui tumore presenta delezioni dell'esone 19 o mutazione sostitutiva dell'esone 21 (*L858R*) del gene per il recettore per il fattore di crescita epidermico (*EGFR*);
- Voxzogo® (vosoritide) indicato nel trattamento dell'acondroplasia (confermata mediante opportuna analisi genetica) in pazienti di età compresa tra i cinque e i quattordici anni al momento dell'inizio della terapia e con epifisi non chiuse;
- Yervoy® (ipilimumab) indicato in associazione a nivolumab per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con mesotelioma maligno della pleura non resecabile con istologia non epitelioide.

Sono, inoltre, pubblicati i seguenti report relativi ai medicinali che hanno ottenuto esito negativo nella valutazione ai fini dell'innovatività:

- Enspryng® (satralizumab) indicato negli adolescenti dai 12 ai <18 anni di età in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva (TIS) per il trattamento dei disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD), in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina-4 (AQP4-IgG) e con punteggio di EDSS basale ≤6.5; nei pazienti che iniziano il trattamento in età adulta è indicato come trattamento di seconda linea dopo rituximab, o in caso di controindicazioni all'utilizzo di rituximab, in monoterapia o in associazione a terapia immunosoppressiva per il trattamento dei disturbi NMOSD in presenza di sieropositività per le IgG anti-acquaporina 4 (AQP4), storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio alla scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≤ 6.5;
- Jemperli® (dostarlimab) indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulte affette da carcinoma endometriale avanzato o ricorrente, con deficit del sistema di *Mismatch Repair* (dMMR)/elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H), progredito durante o dopo un precedente trattamento con un regime a base di platino;
- Kaftrio® (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) indicato in un regime di associazione con ivacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni che sono eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (genotipi F/RF, F/G, F/non classificata, F/non identificata);
- Kalydeco® (ivacaftor) indicato in un regime di associazione con ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor per il trattamento della fibrosi cistica (FC) in pazienti di età compresa tra 6 e < 12 anni che sono eterozigoti per la mutazione *F508del* nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (*CFTR*) (genotipi F/RF, F/G, F/non classificata, F/non identificata).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:  
<https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi>

---

### **Approvazione europea per tabellecleucel, la prima terapia con cellule T allogene**

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha espresso parere positivo per l'approvazione di Ebvallo® (tabellecleucel) per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a due anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (PTLD EBV+) recidivata o refrattaria.

Si tratta della prima terapia prodotta da cellule di donatori non consanguinei, che si differenzia dalle attuali terapie autologhe a base di cellule T, che derivano dalle cellule immunitarie del paziente.

Il parere si basa sui risultati dello studio di fase III ALLELE, che ha dimostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 50% sia per i pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi sia per quelli sottoposti a trapianto di cellule ematopoietiche, sulla base dei dati su 38 partecipanti valutabili. I pazienti che hanno risposto hanno mostrato anche una sopravvivenza più lunga rispetto ai *non-responder*, con una sopravvivenza globale (OS) mediana non valutabile e un tasso di sopravvivenza a un anno dell'89,2%. Per contro, la OS era di 5,7 mesi e il tasso di sopravvivenza a un anno del 32,4% tra i *non-responder*.

Il profilo di sicurezza risulta coerente con i dati pubblicati in precedenza, senza segnalazioni di reazioni di *flare* tumorale, reazioni all'infusione, sindrome da rilascio di citochine, trasmissione di malattie infettive e nessun evento di malattia del trapianto contro l'ospite o di rigetto d'organo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

---

### **Approvazione europea per l'uso delle CAR-T nel linfoma a cellule B in seconda linea**

L'UE ha approvato l'estensione delle indicazioni di Yescarta® (axicabtagene ciloleucel, axicel) per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) e linfoma a cellule B di alto grado (HGBL) con ricaduta entro un anno o refrattari alla chemioimmunoterapia di prima linea.

Si tratta della prima terapia a base di cellule CAR T approvata in Europa per questa popolazione di pazienti.

L'approvazione si basa sui dati dello studio di Fase III ZUMA-7, randomizzato, in aperto, multicentrico (Stati Uniti, Australia, Canada, Europa, Israele) condotto su 359 pazienti in 77 centri. In questo studio i pazienti trattati con axicel hanno mostrato un miglioramento importante dell'*endpoint* primario di sopravvivenza libera da eventi (EFS) rispetto all'attuale standard di cura (SOC = regime di chemioterapia combinata di salvataggio a base di platino seguito da chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo di cellule staminali in coloro che rispondono alla chemioterapia di salvataggio), rispettivamente 8,3 mesi contro 2 mesi. Inoltre, il 41% dei pazienti a cui è stato somministrato axicel era vivo a due anni senza progressione della malattia o necessità di ulteriori trattamenti, rispetto al 16% del braccio SOC.

Lo studio ha permesso di confermare, inoltre, il profilo di sicurezza. Tra i 170 pazienti trattati con Yescarta® valutabili per la sicurezza, la sindrome da rilascio di citochine (CRS) di grado  $\geq 3$  e gli eventi neurologici sono stati osservati rispettivamente nel 6% e nel 21% dei pazienti. Non si sono verificati CRS di grado 5 o eventi neurologici. Nel braccio SOC, l'83% dei pazienti ha avuto eventi di grado  $\geq 3$ , soprattutto citopenia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-yescarta-ii-46\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-yescarta-ii-46_en.pdf)

---

### **Nuovo vaccino contro la dengue approvato da EMA**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato l'approvazione di un nuovo vaccino contro la dengue per prevenire la malattia causata dai sierotipi 1, 2, 3 e 4 nei soggetti di età  $\geq 4$  anni in Europa e in alcuni Paesi endemici per la malattia, nell'ambito del programma '*EU-Medicines for all*' (*EU-M4all*).

Si tratta di un vaccino tetravalente basato su un virus della dengue di sierotipo 2 vivo attenuato, che fornisce protezione per tutti e quattro i ceppi virali della dengue. Il parere positivo si basa sui dati di sicurezza ed efficacia a 4,5 anni dello studio TIDES, che ha coinvolto oltre 20.000 bambini e adolescenti in otto Paesi endemici per la dengue.

In particolare, è stata dimostrata un'efficacia complessiva dell'80,2% un anno dopo la seconda dose e una riduzione del 95,4% dei ricoveri ospedalieri associati alla malattia.

Esiste già un vaccino approvato, ma il nuovo mostra una protezione più ampia per i bambini piccoli e per le persone di età superiore ai 45 anni, e risponde a un bisogno globale di salute pubblica non soddisfatto.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-vaccine-protect-people-eu-worldwide-against-dengue>

<https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/medicines-assessed-under-eu-m4all-procedure>

---

### **Approvazione europea per l'uso di tralokinumab anche negli adolescenti con dermatite atopica moderata-severa**

La Commissione Europea (CE) ha esteso l'autorizzazione all'immissione in commercio di tralokinumab agli adolescenti di età compresa tra i 12 e i 17 anni affetti da dermatite atopica (DA) di grado moderato-grave e candidati alla terapia sistemica.

L'approvazione si basa sui dati dello studio di fase III ECZTRA 6, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, della durata di 52 settimane, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di tralokinumab (150 mg o 300 mg) in monoterapia (195 pazienti) rispetto al placebo (94 pazienti) in adolescenti con DA moderata-grave candidati alla terapia sistemica. La dose approvata per i pazienti adolescenti è una dose iniziale di 600 mg seguita da 300 mg somministrati a settimane alterne, che è lo stesso dosaggio dei pazienti adulti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-adtralza-ii-0020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-adtralza-ii-0020_en.pdf)

---

### **Nuove raccomandazioni per i medicinali a base di terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale**

Il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato nuove misure per la riduzione del rischio di insufficienza respiratoria e sepsi conseguente all'uso di medicinali a base di terlipressina in pazienti con sindrome epatorenale di tipo 1 (*Hepatorenal syndrome, HRS-1*).

Le nuove misure includono l'aggiornamento delle informazioni del prodotto con l'avvertenza di evitare l'uso di medicinali a base di terlipressina in pazienti con malattia epatica acuta insorta su malattia epatica cronica avanzata o con insufficienza renale avanzata. Durante e dopo il trattamento è necessario monitorare nei pazienti la comparsa di segni e sintomi di insufficienza respiratoria e di infezione. Inoltre, gli operatori sanitari possono prendere in considerazione la somministrazione di medicinali a base di terlipressina in infusione continua in vena in alternativa alla somministrazione mediante iniezione in bolo, riducendo il rischio di gravi effetti avversi.

Tali raccomandazioni fanno seguito ad una revisione dei dati disponibili condotta dal PRAC, inclusi i risultati di uno studio clinico su pazienti con HRS-1 che mostravano un rischio maggiore di disturbi respiratori e morte entro 90 giorni dalla prima dose di terlipressina rispetto ai pazienti a cui era stato somministrato il placebo.

L'insufficienza respiratoria è un effetto noto della terlipressina, tuttavia la frequenza osservata nello studio è stata superiore (11%) rispetto a quella precedentemente riportata. Inoltre, lo studio ha riportato episodi di sepsi nel 7% dei pazienti trattati a fronte di nessun episodio nel gruppo placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.30\\_com-EMA\\_raccomandazione\\_PRAC\\_su\\_Terlipressina\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.09.30_com-EMA_raccomandazione_PRAC_su_Terlipressina_IT.pdf)

---

### **FDA approva tremelimumab per il tumore al fegato**

L'anticorpo monoclonale anti-CTLA-4 tremelimumab ha ottenuto l'autorizzazione da parte di FDA, in combinazione con durvalumab, per il trattamento di adulti con carcinoma epatocellulare (HCC) non resecabile.

L'autorizzazione si basa sui risultati dello studio di fase III HIMALAYA, in cui ai pazienti è stata somministrata una singola dose di tremelimumab in aggiunta a durvalumab, seguita da durvalumab ogni quattro settimane nel cosiddetto regime STRIDE.

Lo studio ha dimostrato una riduzione del 22% del rischio di morte rispetto al sorafenib nei pazienti a cui è stata somministrata la combinazione. Inoltre, il 31% dei pazienti trattati era ancora vivo dopo tre anni, rispetto al 20% di quelli a cui era stato somministrato sorafenib.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>

---

### **Upadacitinib riceve l'approvazione da parte di FDA per il trattamento della spondilite assiale non radiografica**

L'FDA ha approvato upadacitinib per il trattamento di adulti con spondiloartrite assiale attiva non radiografica (nr-axSpA) con segni di infiammazione che hanno avuto una risposta inadeguata o intolleranza alla terapia con farmaci bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF).

L'approvazione si basa sui dati dello studio clinico di fase III SELECT-AXIS, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di upadacitinib negli adulti con nr-axSpA attiva. Tra i pazienti che hanno ricevuto upadacitinib 15 mg, quasi la metà ha ottenuto una risposta alla settimana 14 rispetto al placebo (44,9% contro 22,3% rispettivamente). Il profilo di sicurezza dei pazienti con nr-axSpA trattati con upadacitinib 15 mg è risultato coerente con quello dei pazienti con altre patologie per il quale il farmaco è indicato, artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://news.abbvie.com/article\\_display.cfm?article\\_id=12510](https://news.abbvie.com/article_display.cfm?article_id=12510)