



BOLLETTINO DEL CERD

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

Novembre 2022

SOMMARIO

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19	2
<i>Approvazione europea per VidPrevtyn Beta come richiamo per la vaccinazione COVID 19</i>	2
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie	2
<i>AIFA pubblica le Raccomandazioni sulla terapia delle infezioni resistenti ospedaliere e sul territorio</i>	2
<i>Chiarimenti di AIFA sull'uso appropriato dei farmaci respiratori con somministrazione tramite erogatore</i>	3
<i>L'EMA conferma le misure per ridurre il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi</i>	3
<i>Sutimlimab approvato in Europa per il trattamento dell'anemia emolitica nei pazienti adulti con malattia da agglutinine fredde</i>	4
<i>Raccomandazione europea per dupilumab nel trattamento della prurigo nodulare</i>	5
<i>Approvazione europea per maribavir per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus</i>	5
<i>FDA concede la priority review per epcoritamab</i>	6
<i>FDA approva la combinazione durvalumab e tremelimumab per il carcinoma polmonare metastatico</i>	6
<i>FDA approva cemiplimab in associazione alla chemio per il carcinoma polmonare non a piccole cellule</i>	6

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19

Approvazione europea per VidPrevtyn Beta come richiamo per la vaccinazione COVID 19

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato l'autorizzazione del vaccino COVID-19 VidPrevtyn Beta come richiamo negli adulti in precedenza vaccinati con un vaccino COVID-19 a mRNA o a vettore adenovirale.

Il vaccino contiene una versione della proteina spike presente sulla superficie della variante Beta di SARS-CoV-2, oltre ad un adiuvante, per rafforzare la risposta immunitaria al vaccino.

Gli studi principali a supporto sono due, che hanno confrontato la risposta immunitaria indotta dal nuovo vaccino con quella indotta da un altro vaccino autorizzato.

Il primo studio ha riguardato 162 persone di età pari o superiore a 18 anni, a cui era stato somministrato VidPrevtyn Beta o Comirnaty. Lo studio ha mostrato che una dose di richiamo di VidPrevtyn Beta evoca una produzione anticorpale contro la sottovariante Omicron BA.1 di SARS-CoV-2 più elevata rispetto a quella ottenuta con Comirnaty.

Nel secondo studio la dose di richiamo con VidPrevtyn Beta ha ripristinato l'immunità contro le diverse varianti di SARS-CoV-2 in 627 partecipanti di età pari o superiore a 18 anni, che in precedenza avevano completato la vaccinazione primaria con un vaccino a mRNA o con un vaccino a vettore adenovirale. Gli effetti indesiderati più comuni sono stati dolore nel sito di iniezione, cefalea, dolore muscolare o articolare, sensazione generale di malessere e brividi, in genere di entità lieve e con risoluzione entro un paio di giorni.

Il CHMP ha concluso che i dati di qualità, sicurezza ed efficacia disponibili sono sufficientemente solidi per raccomandare la formale autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

AIFA pubblica le Raccomandazioni sulla terapia delle infezioni resistenti ospedaliere e sul territorio

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato raccomandazioni specifiche, elaborate dal Gruppo di lavoro multidisciplinare CTS AIFA-OPERA (Ottimizzazione della PrEscRizione Antibiotica), rivolte ai medici ospedalieri e ai medici di medicina generale, per il trattamento delle infezioni complesse, causate dai batteri considerati critici dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

Le Raccomandazioni indicano gli antibiotici da privilegiare, differenziati in prima, seconda scelta e alternative, il dosaggio nonché la via di somministrazione più appropriati e con il più basso rischio di selezione di batteri resistenti.

Il fine è quello di preservare l'efficacia sia degli antibiotici di uso convenzionale (approvati prima del 2010) sia delle molecole di più recente approvazione e ridurre l'insorgenza delle resistenze.

L'importanza del documento è sottolineata anche dalle stime dal Centro Europeo per il Controllo delle Infezioni (ECDC), che indicano l'Italia come il paese europeo con l'incidenza maggiore di casi e di decessi associati ad infezioni causate da batteri resistenti a multipli antibiotici.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1787183/AIFA-OPERA_Raccomandazioni_pazienti_ospedalizzati.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1787183/AIFA-OPERA_Raccomandazioni_medicina_territoriale.pdf

Chiarimenti di AIFA sull'uso appropriato dei farmaci respiratori con somministrazione tramite erogatore

L'uso dei farmaci respiratori prevede, per la maggior parte dei principi attivi, l'utilizzo di appositi erogatori, che differiscono per diverse caratteristiche, come la conformazione del dispositivo e la modalità di rilascio del farmaco. Al fine di garantire un'efficacia ottimale, è necessario informare adeguatamente i pazienti sul loro corretto utilizzo, in particolare nei casi di cambio del dispositivo. Un richiamo particolare riguarda le liste di trasparenza dei farmaci respiratori che includono farmaci originatori a brevetto scaduto e generici uguali per composizione in principi attivi, forma farmaceutica, via di somministrazione, modalità di rilascio, numero di unità posologiche e dosi unitarie. Per tutti i medicinali generici inseriti in lista di trasparenza sono presenti studi appropriati che ne attestano l'equivalenza con farmaco originatore. È indispensabile che il paziente sia consapevole che i diversi prodotti inclusi in una lista, se utilizzati correttamente, hanno la medesima efficacia terapeutica. Il medico e il farmacista devono quindi verificare che, in caso di cambiamento dell'erogatore, il paziente abbia ricevuto una informazione adeguata a garantire una corretta modalità di utilizzo.

Qualora il medico ritenga che il paziente, nonostante un'informazione adeguata, in caso di sostituzione del medicinale non sia in grado di utilizzare correttamente un diverso erogatore, può apporre la dicitura "non sostituibile" al momento della prescrizione di un farmaco incluso in lista di trasparenza.

L'AIFA invita, quindi, i medici prescrittori di farmaci respiratori per uso inalatorio e i farmacisti coinvolti nella distribuzione degli stessi ad assicurarsi che, in particolare in caso di un cambio fra diversi dispositivi, i pazienti abbiano adeguatamente compreso le modalità di impiego dello specifico erogatore utilizzato.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/chiarimenti-sull-uso-appropriato-dei-farmaci-respiratori-con-somministrazione-tramite-erogatore>

L'EMA conferma le misure per ridurre il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi

Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha approvato le misure raccomandate dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) per ridurre il rischio di gravi effetti collaterali con gli inibitori della Janus chinasi (JAK) usati per il trattamento di diversi disturbi infiammatori cronici.

Il Comitato raccomanda di utilizzare questi medicinali nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative adeguate: soggetti di età pari o superiore a 65 anni, soggetti ad aumentato rischio di problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), fumatori o ex fumatori e soggetti ad aumentato rischio di neoplasie. Ove possibile, le dosi devono essere ridotte nei pazienti a rischio. Gli inibitori della JAK devono essere, inoltre, usati con cautela nei pazienti con altri fattori di rischio per trombosi e tromboembolia.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione dei dati disponibili, inclusi i risultati finali di uno studio clinico sull'inibitore JAK tofacitinib e i risultati preliminari di uno studio osservazionale su baricitinib. La revisione includeva anche i pareri di un gruppo di esperti reumatologi, dermatologi, gastroenterologi e rappresentanti dei pazienti.

La revisione ha confermato che tofacitinib aumenta il rischio di gravi problemi cardiovascolari, neoplasie, trombosi, infezioni gravi e morte per qualsiasi causa rispetto ai medicinali appartenenti alla classe degli inibitori del TNF-alfa. Questi risultati sulla sicurezza si applicano a tutti gli usi

approvati degli inibitori JAK: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata.

Le informazioni sul prodotto per gli inibitori JAK utilizzati per il trattamento dei disturbi infiammatori cronici verranno aggiornate con le nuove raccomandazioni e avvertenze.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.11.11_com-EMA_inibitori_Janus_chinasi_IT.pdf

Sutimlimab approvato in Europa per il trattamento dell'anemia emolitica nei pazienti adulti con malattia da agglutinine fredde

La Commissione Europea (CE) ha autorizzato l'uso sutimlimab per il trattamento di pazienti adulti affetti da anemia emolitica da agglutinine fredde (CAD, *Cold Agglutinin Disease*), un'anemia emolitica autoimmune rara, grave e cronica, in cui il sistema immunitario attacca erroneamente i globuli rossi sani causando emolisi.

Attualmente è l'unico trattamento approvato per la CAD. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato, che lega selettivamente la serina proteasi C1s, inibendo l'attivazione della via classica del complemento.

Sino ad oggi, per gestire la malattia i pazienti dovevano evitare di esporsi al freddo e ricevere una combinazione di trasfusioni di sangue e trattamenti off-label.

L'approvazione si basa sui dati di 2 studi clinici di fase III: CADENZA, studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su adulti con CAD senza una recente storia di trasfusione di sangue, e CARDINAL, uno studio in aperto di 26 settimane, a braccio singolo, condotto su pazienti con CAD sottoposti ad una trasfusione di sangue di recente.

Nello studio CADENZA Parte A i pazienti idonei sono stati randomizzati 1:1 a ricevere sutimlimab o placebo tramite infusione endovenosa il giorno 0, il giorno 7 e poi una volta ogni due settimane fino alla settimana 26. Sutimlimab ha raggiunto l'*endpoint* primario composito e tutti gli *endpoint* secondari e ha dimostrato l'inibizione dell'emolisi, l'aumento dei livelli di emoglobina (Hb) e un miglioramento clinicamente significativo dei punteggi FACIT (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*) - *Fatigue*. La parte B dello studio in aperto ha valutato la sicurezza a lungo termine e la durata della risposta a sutimlimab nei pazienti con CAD. Il farmaco ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile ed è stato generalmente ben tollerato.

Nello studio CARDINAL Parte A, i pazienti hanno ricevuto sutimlimab tramite infusione endovenosa il giorno 0, il giorno 7 e poi una volta ogni due settimane fino alla Settimana 26. L'efficacia di sutimlimab è stata valutata in base al raggiungimento di un *endpoint* primario composito (Hb \geq 12 g/dL o un aumento di almeno 2 g/dL; nessuna trasfusione di sangue o assunzione di farmaci per la CAD proibiti dal protocollo dalla settimana 5 alla 26) e di diversi *endpoint* secondari, tra cui i miglioramenti dell'emoglobina, la normalizzazione della bilirubina e il punteggio FACIT-*fatigue*. La parte B dello studio ha valutato la sicurezza a lungo termine e la durata della risposta a sutimlimab in pazienti con CAD in un periodo di *follow-up* di 2 anni. Le reazioni avverse più comuni sono state infezione del tratto respiratorio, infezione virale, diarrea, dispepsia, tosse, artralgia, artrite ed edema periferico. Reazioni avverse gravi (sepsi streptococcica e infezione da stafilococco della ferita, artralgia e infezione del tratto respiratorio) sono state riportate nel 13% (3/24) dei pazienti che hanno ricevuto il farmaco.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Raccomandazione europea per dupilumab nel trattamento della prurigo nodulare

Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha adottato il parere positivo per dupilumab per il trattamento della prurigo nodularis da moderata a grave negli adulti candidati alla terapia sistemica.

Si tratta di una patologia cronica e debilitante guidata dall'infiammazione di tipo 2, che provoca un prurito intenso e persistente, con lesioni cutanee che provocano spesso dolore, bruciore e formicolio, con impatto negativo sulla qualità della vita.

Per alleviare i sintomi vengono generalmente prescritti steroidi topici, ma con rischi per la sicurezza nell'uso a lungo termine.

La raccomandazione si basano sui dati degli studi di fase III PRIME e PRIME2, che hanno dimostrato che il farmaco è stato significativamente migliore del placebo nel ridurre il prurito e le lesioni cutanee negli adulti non adeguatamente controllati con farmaci topici o non idonei per tali terapie.

I risultati di sicurezza degli studi sono stati generalmente coerenti con il profilo noto del farmaco nella dermatite atopica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/dupixent-5>

Approvazione europea per maribavir per il trattamento dell'infezione da citomegalovirus

La Commissione europea ha approvato maribavir per il trattamento di pazienti con infezione da citomegalovirus (CMV) che non risponde a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet, che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o un trapianto di organi solidi (SOT).

Nei pazienti sottoposti a trapianto, la riattivazione del CMV può portare a gravi conseguenze, tra cui la perdita dell'organo trapiantato e, in casi estremi, a decesso. Le terapie esistenti per il trattamento delle infezioni da CMV post-trapianto possono presentare gravi effetti collaterali che richiedono l'aggiustamento della dose o possono non riuscire a sopprimere adeguatamente la replicazione virale. Inoltre, le terapie esistenti possono richiedere o prolungare l'ospedalizzazione a causa della somministrazione.

La sicurezza e l'efficacia di maribavir sono state valutate in uno studio di fase III, multicentrico, in aperto, controllato, che ha confrontato maribavir con un trattamento scelto dallo sperimentatore tra ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir.

Sono stati arruolati 352 destinatari di trapianto con infezioni da CMV che non hanno risposto al trattamento con altri antivirali, trattati con maribavir o un altro trattamento per un massimo di otto settimane.

Lo studio ha confrontato i livelli di concentrazione di CMV DNA nel plasma dei due gruppi, con efficacia definita come livello inferiore a quello misurabile. Dei 235 pazienti che hanno ricevuto maribavir, il 56% aveva livelli di CMV DNA inferiori a quelli misurabili contro il 24% dei 117 pazienti che hanno ricevuto un trattamento assegnato dallo sperimentatore.

Gli effetti collaterali più comuni di maribavir includono disturbi del gusto, nausea, diarrea, vomito e affaticamento. Il farmaco può ridurre l'attività antivirale di ganciclovir e valganciclovir, quindi la co-somministrazione con questi farmaci non è raccomandata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

FDA concede la *priority review* per epcoritamab

FDA concede la *priority review* per l'anticorpo bispecifico epcoritamab, che agisce legandosi da un lato all'antigene CD20 sulla cellula linfomatoso e dall'altro al CD3 dei linfociti T, attivandoli e induce l'uccisione delle cellule CD20+. Il CD20 è espresso sulle cellule B ed è un bersaglio terapeutico clinicamente validato in molte neoplasie a cellule B, tra cui il linfoma diffuso a grandi cellule B, il linfoma follicolare, il linfoma a cellule mantellari e la leucemia linfocitica cronica.

La domanda si basa sui risultati di uno studio clinico che ha valutato epcoritamab in 157 pazienti con linfoma a grandi cellule B recidivato o refrattario, dimostrando tassi di risposta oggettiva e completa rispettivamente del 63% e del 39% e una durata mediana della risposta di 12 mesi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://news.abbvie.com/news/press-releases/us-fda-accepts-for-priority-review-biologics-license-application-for-epcoritamab-duobody-cd3xcd20-for-treatment-relapsedrefractory-large-b-cell-lymphoma.htm>

FDA approva la combinazione durvalumab e tremelimumab per il carcinoma polmonare metastatico

L'FDA ha approvato l'uso dell'inibitore di PD-L1 durvalumab in combinazione con l'anticorpo anti-CTLA-4 tremelimumab e la chemioterapia a base di platino per il trattamento di adulti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio IV.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III POSEIDON, in cui i pazienti trattati con uno schema che preveda cinque cicli di tremelimumab aggiunti a durvalumab più chemioterapia a base di platino hanno registrato una riduzione del 23% del rischio di morte rispetto a una serie di opzioni chemioterapiche. La combinazione ha anche ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 28% rispetto alla sola chemioterapia.

I risultati aggiornati dello studio hanno mostrato che la combinazione dei due farmaci ha migliorato la sopravvivenza globale del 25% rispetto alla sola chemioterapia. Secondo i risultati, circa il 25% dei pazienti trattati con la combinazione era vivo a tre anni, contro il 13,6% di quelli trattati con la sola chemioterapia.

I pazienti che hanno ricevuto il regime a tre farmaci hanno avuto una sopravvivenza globale mediana di 14 mesi, rispetto agli 11,7 mesi del braccio di controllo (hazard ratio di 0,77 e un valore p di 0,00304).

Nausea, affaticamento, scarso appetito e diarrea sono stati tra gli effetti collaterali più comuni. Gli eventi avversi di grado 3 o 4 erano per lo più anomalie di laboratorio come anemia e neutropenia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-tremelimumab-combination-durvalumab-and-platinum-based-chemotherapy-metastatic-non>

FDA approva cemiplimab in associazione alla chemio per il carcinoma polmonare non a piccole cellule

La FDA ha approvato una nuova indicazione per il farmaco immunoterapico cemiplimab, ovvero l'uso del farmaco in combinazione con la chemioterapia come trattamento di prima linea per i pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato e tumori senza mutazioni che non sono candidati alla chirurgia o alla chemio-radioterapia definitiva, indipendentemente dall'espressione di PD-L1 o dall'istologia.

La nuova approvazione si basa su uno studio di fase III, l'EMPOWER-Lung 3, studio randomizzato, multicentrico, multinazionale, in doppio cieco e con controllo attivo condotto su 466 pazienti con NSCLC avanzato che non avevano ricevuto un precedente trattamento sistemico. I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a cemiplimab più chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4

cicli seguiti da cemiplimab e chemioterapia di mantenimento oppure a placebo più chemioterapia a base di platino ogni 3 settimane per 4 cicli seguiti da placebo e chemioterapia di mantenimento. Lo studio ha dimostrato un netto incremento della sopravvivenza globale, con una mediana di 22 mesi rispetto ai 13 mesi della sola chemioterapia.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 15\%$) sono state alopecia, dolore muscoloscheletrico, nausea, affaticamento, neuropatia periferica e diminuzione dell'appetito.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-cemiplimab-rwlc-combination-platinum-based-chemotherapy-non-small-cell-lung-cancer>