



UNIVERSITÀ
degli STUDI
di CATANIA



BOLLETTINO DEL CERD

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

Dicembre 2022

SOMMARIO

<i>App per informazioni sui farmaci dell’Agenzia Italiana del Farmaco</i>	<i>2</i>
<i>Comunicazione di sicurezza dell’Agenzia Italiana del Farmaco sui medicinali contenenti finasteride per il trattamento dell’alopecia androgenetica.</i>	<i>2</i>
<i>Nota Informativa Importante su vandetanib.....</i>	<i>2</i>
<i>Nota Informativa Importante su terlipressina</i>	<i>3</i>
<i>Approvata in Europa la terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe a esordio tardivo</i>	<i>4</i>
<i>Approvata l’estensione dell’indicazione di dalbavancina per le infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli nei bambini</i>	<i>4</i>
<i>Dupilumab raccomandato in Europa per il trattamento dell’esofagite eosinofila.....</i>	<i>4</i>
<i>FDA approva la prima terapia genica per il tumore della vescica</i>	<i>5</i>
<i>FDA approva il primo prodotto a base di microbiota fecale per l’infezione da Clostridioides difficile</i>	<i>5</i>

App per informazioni sui farmaci dell'Agenzia Italiana del Farmaco

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha messo a disposizione un'applicazione gratuita per dispositivi mobili, chiamata AIFA Medicinali, come strumento pratico e immediato per accedere a informazioni e ricevere notifiche sui farmaci.

Tra le funzionalità, l'applicazione consente di accedere direttamente alla Banca Dati dei farmaci di AIFA, effettuare ricerche dettagliate sulle singole confezioni, consultare il Foglio Illustrativo (FI) e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), visualizzare e verificare lo stato di commercializzazione dei medicinali autorizzati in Italia ed eventuali carenze.

L'app permette, inoltre, di impostare promemoria per l'assunzione dei medicinali e tenere sotto controllo la scadenza delle confezioni, offrendo al paziente o a chi se ne prende cura un supporto nella corretta assunzione delle terapie.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/mobile-app-aifa>

Comunicazione di sicurezza dell'Agenzia Italiana del Farmaco sui medicinali contenenti finasteride per il trattamento dell'alopecia androgenetica.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiamato l'attenzione su alcune importanti informazioni di sicurezza riguardanti i medicinali contenenti finasteride 1 mg indicati per il trattamento dell'alopecia androgenetica.

Sono stati segnalati, in particolare, casi in cui i pazienti hanno riportato i seguenti disturbi che possono avere un importante impatto sulla vita sociale e personale:

- disturbi sessuali, tra cui disfunzione erettile, disfunzione eiaculatoria, dolore ai testicoli e riduzione della libido;
- disturbi psichiatrici, come ansia, depressione e pensieri suicidi.

Il tempo di comparsa dei sintomi può variare da pochi giorni ad alcuni anni dopo l'inizio del trattamento, con durata ampiamente variabile da paziente a paziente, e possibile persistenza dopo l'interruzione.

Pertanto, in caso di alopecia androgenetica, prima di intraprendere la terapia, è necessario effettuare un'anamnesi completa, che includa la valutazione di eventuali informazioni su patologie fisiche e mentali ed eventuali trattamenti in corso. Inoltre, è fondamentale spiegare ai pazienti i benefici attesi con il trattamento a base di finasteride ed i potenziali rischi, con particolare riferimento alla possibilità che si verifichino disturbi sessuali e/o disordini psichiatrici che potrebbero persistere anche dopo l'interruzione della terapia.

I pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio e in caso di comparsa dei sintomi sopra riportati è raccomandata l'interruzione del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1135360/2022.11.30_Comunicazione_finasteride.pdf

Nota Informativa Importante su vandetanib

Vandetanib è stato autorizzato nel 2012 per il trattamento del carcinoma midollare della tiroide (MTC) aggressivo e sintomatico, localmente avanzato o metastatico non resecabile. Nello studio registrativo lo stato della mutazione RET era positivo in 187 pazienti (56,5%), sconosciuto in 138 (41,1%) e negativo in 8 (2,4%), inclusi 2 pazienti nel gruppo vandetanib. A causa del numero molto limitato di pazienti negativi, non è stato possibile valutare una correlazione tra lo stato della mutazione RET e l'esito clinico, pertanto nei pazienti con mutazione non nota o negativa deve essere preso in considerazione un possibile beneficio inferiore in caso di trattamento.

Alla luce di nuovi dati, l'attività di vandetanib è considerata insufficiente a superare i rischi associati al trattamento con vandetanib nei pazienti con mutazione RET negativa.

Di conseguenza, l'indicazione di vandetanib è stata ristretta ai pazienti con mutazione RET e il farmaco non deve essere somministrato a pazienti nei quali lo stato della mutazione non è noto o è negativo.

La limitazione dell'indicazione si basa sui dati di una nuova analisi eseguita sui campioni di 79 pazienti precedentemente classificati come mutazione RET "sconosciuta", 69 avevano un campione di tessuto sufficiente per consentire una nuova analisi. La maggior parte dei pazienti rivalutati è stata classificata come mutante RET (52/69), mentre in 17/69 non è stata rilevata alcuna mutazione. I pazienti riclassificati come mutanti di RET sono stati raggruppati con i pazienti inizialmente individuati come mutanti, portando a un numero totale di 239 i pazienti mutanti di RET (172 trattati con vandetanib e 67 trattati con placebo). Dei 17 pazienti negativi alla mutazione RET, 11 sono stati trattati con vandetanib e 6 con placebo. Il tasso di risposta globale (ORR) è stato del 51,7% nel gruppo vandetanib rispetto al 14,9% nel gruppo placebo nei pazienti con una mutazione RET, dati confermati a 2 anni (55,7% pazienti con mutazione RET trattati con vandetanib non ha avuto progressione rispetto al 14,9% dei pazienti positivi alla mutazione RET trattati con placebo). Nei pazienti negativi alla mutazione RET, l'ORR è stata del 18,2% nel gruppo vandetanib (2 su 11) e dello 0% nel gruppo placebo. I due pazienti negativi alla mutazione RET con una risposta a vandetanib erano portatori di una mutazione RAS.

Prima dell'inizio del trattamento con vandetanib, deve essere determinata la presenza di una mutazione RET mediante un test convalidato.

Per i pazienti attualmente in trattamento e per i quali lo stato RET rimane sconosciuto o è negativo, si raccomanda agli operatori sanitari di interrompere il trattamento tenendo conto del giudizio sulla risposta clinica dei pazienti e sul miglior trattamento disponibile.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.12.14_NII_Caprelsa-vandetanib_IT.pdf

Nota Informativa Importante su terlipressina

Il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza dell'EMA (PRAC), ha completato la revisione di sicurezza su terlipressina nel trattamento della sindrome epatorenale di tipo 1. I dati aggiornati mostrano un rischio di insufficienza respiratoria grave o fatale in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1 (HRS tipo 1) trattati con terlipressina con una frequenza superiore rispetto a quella precedentemente nota; il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria è particolarmente pronunciato in pazienti con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica (ACLF) di grado 3 e/o con un punteggio *Model for End-stage Liver Disease* (MELD) ≥ 39 . Inoltre, la terlipressina può aumentare il rischio di sepsi/shock settico in pazienti affetti da sindrome epatorenale di tipo 1.

Pertanto, la terlipressina deve essere evitata in pazienti con disfunzione renale avanzata e con insufficienza epatica acuta che insorge su una malattia epatica cronica, di grado 3 e/o con un punteggio MELD ≥ 39 , a causa della ridotta efficacia, dell'aumentata mortalità e dell'aumentato rischio di eventi avversi osservati in questi pazienti, a meno che non si ritenga che il beneficio superi i rischi.

I pazienti in cui insorgono difficoltà respiratorie o con un peggioramento dei problemi respiratori già esistenti devono essere stabilizzati prima della somministrazione della prima dose di terlipressina, e attentamente monitorati durante il trattamento. Se i pazienti sviluppano sintomi respiratori, è necessario considerare una riduzione della dose di albumina umana, se utilizzata, e interrompere il farmaco se i sintomi sono gravi o non si risolvono. È necessario in aggiunta monitorare attentamente i pazienti per segni e sintomi di infezione. La somministrazione della

terlipressina in infusione continua endovenosa può essere associata a una minore incidenza di eventi avversi gravi rispetto alla somministrazione in bolo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.12.01_NII_terlipressina_IT.pdf

Approvata in Europa la terapia enzimatica sostitutiva per la malattia di Pompe a esordio tardivo

Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha adottato il parere positivo per l'uso di cipaglicosidasi alfa per la malattia di Pompe a esordio tardivo negli adulti.

La malattia di Pompe è una patologia rara caratterizzata dalla perdita progressiva della funzione muscolare e respiratoria a causa di un deficit di α -glucosidasi acida. La terapia enzimatica sostitutiva con α -glucosidasi acida umana ricombinante, alglucosidasi alfa, è stato il primo trattamento approvato per la malattia, ma alcuni pazienti non rispondono e altri non mostrano un beneficio duraturo.

La cipaglicosidasi alfa è il componente enzimatico sostitutivo a lungo termine, che viene somministrata in combinazione con miglustat, uno stabilizzatore enzimatico orale.

Il parere fa seguito alla revisione dei dati dello studio di Fase III PROPEL, condotto su 123 pazienti ancora in grado di camminare e respirare senza ventilazione meccanica. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere cipaglicosidasi alfa o alglucosidasi alfa, che attualmente rappresenta lo standard di cura. I pazienti trattati con il nuovo farmaco erano in grado di percorrere una distanza maggiore dopo un anno rispetto a quelli trattati con alglucosidasi alfa, anche se la differenza non era statisticamente significativa. Inoltre, sono stati evidenziati miglioramenti significativi dei biomarcatori chiave della malattia di Pompe, ovvero l'Hex-4 urinario e la creatina chinasi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Approvata l'estensione dell'indicazione di dalbavancina per le infezioni acute batteriche della cute e dei tessuti molli nei bambini

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha raccomandato l'estensione dell'indicazione di dalbavancina per il trattamento di pazienti pediatrici (a partire dai 3 mesi di età) con infezioni batteriche acute della cute e dei tessuti molli (*Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections, ABSSSI*).

Dalbavancina si distingue dagli antibiotici di vecchia generazione anche per l'azione prolungata contro la maggioranza dei ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti ad altri antimicrobici attualmente disponibili. Precedenti studi in vitro hanno dimostrato che dalbavancina ha un'efficacia 16 volte maggiore contro ceppi di *Staphylococcus aureus* resistenti alla meticillina (MRSA) rispetto ad altri agenti come la vancomicina e il linezolid.

L'estensione di indicazione di dalbavancina si basa sui risultati dell'interim report di uno studio di Fase III, multicentrico, in aperto, con controllo attivo, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di dalbavancina somministrata a pazienti pediatrici con ABSSSI dalla nascita ai 18 anni di età non compiuti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Dupilumab raccomandato in Europa per il trattamento dell'esofagite eosinofila

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha adottato un parere positivo, raccomandando l'approvazione di dupilumab per il trattamento di adulti e adolescenti di età pari

o superiore a 12 anni, di peso pari o superiore a 40 kg, con esofagite eosinofila (EoE) con un controllo inadeguato, intolleranti o non candidati alla terapia medica convenzionale.

L'EoE è una malattia infiammatoria cronica e progressiva che danneggia l'esofago e ne impedisce il corretto funzionamento. Per le persone affette da EoE, deglutire anche piccole quantità di cibo può essere un'esperienza di soffocamento dolorosa e preoccupante.

Nei casi in cui l'EoE provoca un restringimento dell'esofago, può essere necessaria una dilatazione forzata e potenzialmente dolorosa dell'esofago. Nei casi più gravi, un tubo di alimentazione può essere l'unica opzione per garantire un corretto apporto calorico e una nutrizione adeguata.

Il parere è supportato dai dati a 52 settimane di uno studio di Fase III che ha valutato dupilumab 300 mg settimanali rispetto al placebo per 24 settimane, e alcuni pazienti che hanno continuato o sono passati a dupilumab per altre 28 settimane.

I risultati hanno dimostrato che i pazienti trattati con dupilumab hanno registrato miglioramenti nella capacità di deglutire già a quattro settimane, oltre a una remissione istologica della malattia, a miglioramenti nei reperti endoscopici anomali e a miglioramenti cellulari a 24 settimane rispetto al placebo, con risultati mantenuti fino a un anno. I risultati di sicurezza sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di dupilumab nelle sue indicazioni approvate. Tra gli eventi avversi più comunemente osservati con dupilumab rispetto al placebo vi sono le infezioni.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent-ii-62_en.pdf

FDA approva la prima terapia genica per il tumore della vescica

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato la prima terapia genica per il trattamento di pazienti adulti con tumore della vescica non muscolo-invasivo (NMIBC) non responsivo al *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) ad alto rischio, con carcinoma in situ (CIS) con o senza tumori papillari.

Più del 50% dei pazienti che ricevono il trattamento iniziale con BCG va incontro a recidiva e progressione della malattia entro un anno, e molti sviluppano una malattia non responsiva.

Nadofaragene firadenovec-vncg è una terapia genica sviluppata come trattamento per pazienti adulti con NMIBC non responsivi al BCG. È basata su un vettore adenovirus non replicante contenente il gene interferone alfa-2b, somministrato ogni tre mesi tramite catetere nella vescica. Il vettore entra nelle cellule della parete vescicale, rilasciando il gene attivo, facendo sì che le cellule producano elevate quantità di interferone alfa-2b.

Questo nuovo approccio di terapia genica trasforma le cellule della parete vescicale del paziente in microfabbriche di interferone, potenziando le difese naturali dell'organismo contro il cancro. Il farmaco è stato studiato su 221 pazienti con NMIBC di alto grado, non responsivi al BCG.

Complessivamente, il 51% dei pazienti arruolati con la terapia ha ottenuto una risposta completa, con una durata mediana di risposta pari a 9,7 mesi. Il 46% dei pazienti con risposta è rimasto in risposta completa per almeno un anno.

Le reazioni avverse più comuni associate sono state: secrezione vescicale, affaticamento, spasmo vescicale, urgenza urinaria, ematuria, brividi, febbre e minzione dolorosa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-high-risk-non-muscle-invasive-bladder-cancer>

FDA approva il primo prodotto a base di microbiota fecale per l'infezione da *Clostridioides difficile*

L'FDA ha approvato Rebyota, il primo prodotto a base di microbiota fecale, per la prevenzione delle recidive di infezione da *Clostridioides difficile* (CDI) in soggetti di età pari o superiore a 18 anni, dopo il completamento del trattamento antibiotico per le recidive di CDI.

Rebyota viene somministrato per via rettale in dose singola e viene preparato a partire da feci provenienti da donatori, testate per un gruppo di patogeni trasmissibili, anche se il rischio di trasmissione di agenti infettivi permane. Inoltre, può contenere allergeni alimentari, per i quali il rischio di scatenare reazioni avverse è sconosciuto.

La sicurezza di Rebyota è stata valutata in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo e in studi clinici in aperto condotti negli Stati Uniti e in Canada. I partecipanti, con storia di una o più recidive di CDI, hanno ricevuto una o più dosi di Rebyota o placebo da 24 a 72 ore dopo il completamento del trattamento antibiotico per la CDI.

In questi studi, 978 soggetti di età pari o superiore a 18 anni hanno ricevuto almeno una dose di Rebyota. Gli effetti collaterali più comuni dopo aver ricevuto una dose di Rebyota sono stati dolore addominale, diarrea, gonfiore addominale e nausea.

L'efficacia è stata valutata in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, su 177 adulti che hanno ricevuto una dose di Rebyota e 85 che hanno ricevuto una dose di placebo. Inoltre, nell'analisi sono stati inclusi i tassi di successo di un altro studio controllato con placebo in cui 39 adulti hanno ricevuto una dose di Rebyota e una dose di placebo e 43 adulti hanno ricevuto due dosi di placebo. Il successo nella prevenzione della CDI ricorrente è stato definito come l'assenza di diarrea da CDI entro 8 settimane dalla somministrazione di Rebyota o placebo.

Il tasso complessivo stimato di successo è risultato significativamente più alto nel gruppo Rebyota (70,6%) rispetto al gruppo placebo (57,5%).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/rebyota>