



BOLLETTINO DEL CERD

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

Gennaio 2023

SOMMARIO

<i>Al via i lavori dei due Comitati Etici Nazionali istituiti presso l'AIFA</i>	<i>2</i>
<i>Iniziative di AIFA per ridurre la resistenza agli antibiotici</i>	<i>2</i>
<i>AIFA pubblica l'aggiornamento di dicembre dei farmaci innovativi.....</i>	<i>2</i>
<i>Chiarimenti sulla non rimborsabilità di olaparib per il carcinoma del pancreas.....</i>	<i>3</i>
<i>Durvalumab in associazione alla chemioterapia approvato in Europa per il tumore delle vie biliari avanzato</i>	<i>3</i>
<i>Olaparib approvato in Europa per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione</i>	<i>4</i>
<i>Estensione delle indicazioni dell'antivirale baloxavir marboxil per i bambini a partire da un anno di età</i>	<i>4</i>
<i>L'FDA non concede l'approvazione accelerata per donanemab nella malattia di Alzheimer</i>	<i>4</i>
<i>L'FDA non concede l'approvazione per palovarotene per la fibrodisplasia ossificante progressiva</i>	<i>5</i>
<i>L'FDA concede la priority review per rozanolixizumab per la miastenia grave generalizzata.....</i>	<i>5</i>
<i>FDA approva un nuovo trattamento di salvataggio per l'asma.....</i>	<i>6</i>

Al via i lavori dei due Comitati Etici Nazionali istituiti presso l'AIFA

Con la registrazione nei sistemi informatici del portale unico europeo per la ricerca clinica (*Clinical Trial Information System*, CTIS), sono pienamente operativi i due Comitati Etici Nazionali istituiti presso l'AIFA con decreto del Ministro della Salute il 1° febbraio 2022:

- il Comitato Etico Nazionale (CEN) per le sperimentazioni cliniche relative alle terapie avanzate (“ATMP”) e
- il Comitato Etico Nazionale (CEN) per le sperimentazioni cliniche in ambito pediatrico.

Il Prof. Andrea Biondi e il Dott. Alessandro Nanni Costa sono i presidenti eletti, rispettivamente del CEN “ATMP” e del CEN “pediatrico”.

I due Comitati si occuperanno della valutazione dei protocolli di studio rientranti nelle rispettive competenze.

Per le attività di supporto e per le funzioni di segreteria tecnico-scientifica, l'AIFA ha, inoltre, costituito, con determina del n. 366/2022, due specifiche Segreterie tecnico-scientifiche, una nell'ambito del CEN ATMP e l'altra del CEN pediatrico, e un Gruppo di Coordinamento.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/operativi-i-due-comitati-etici-nazionali-istituiti-presso-l-aifa>

Iniziative di AIFA per ridurre la resistenza agli antibiotici

Dopo le raccomandazioni per la medicina generale e ospedaliera sulle infezioni resistenti, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha presentato le ultime iniziative del Gruppo di lavoro CTS AIFA-OPERA per ridurre la resistenza agli antibiotici in Italia.

In particolare, è stato pubblicato il “Manuale antibiotici *AWaRe (Access, Watch, Reserve)*”, edizione italiana del volume *The WHO AWaRe Antibiotic Book*, presentato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a dicembre 2022. Il *WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book* fornisce una guida *evidence-based* per una scelta ottimale degli antibiotici, della dose, della via di somministrazione e della durata del trattamento per oltre 30 delle più comuni infezioni cliniche nei bambini e negli adulti.

L'edizione italiana rientra nel piano di promozione della cultura sull'uso ragionato e parsimonioso degli antibiotici e intende agevolare l'accesso alle più aggiornate informazioni per l'ottimizzazione della terapia antibiotica.

Le raccomandazioni dell'OMS sono state selezionate e adattate al contesto epidemiologico e alla disponibilità dei farmaci in Italia, focalizzando l'attenzione sulle dieci sindromi più frequentemente osservate nell'adulto e nel bambino nel nostro paese.

I contenuti saranno liberamente accessibili sul sito dell'Agenzia, anche tramite App.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-presenta-le-pi%C3%B9-recenti-iniziative-per-ridurre-la-resistenza-agli-antibiotici-in-italia>

AIFA pubblica l'aggiornamento di dicembre dei farmaci innovativi

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

In particolare, l'aggiornamento include il farmaco Idefirix® (imlifidase), indicato per il trattamento di desensibilizzazione di pazienti adulti altamente sensibilizzati che necessitano di trapianto di rene con un *cross-match* positivo contro un donatore deceduto disponibile. L'uso di Idefirix® deve essere riservato ai pazienti che hanno poche probabilità di essere sottoposti a

trapianto nell'ambito del sistema di allocazione dei reni disponibili, compresi i programmi di assegnazione di priorità per i pazienti altamente sensibilizzati.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/elenco-dei-farmaci-innovativi-aifa-pubblica-l-aggiornamento-di-dicembre-2022>

Chiarimenti sulla non rimborsabilità di olaparib per il carcinoma del pancreas

A seguito dell'attenzione dell'opinione pubblica sulla decisione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) di non ammettere alla rimborsabilità per il carcinoma al pancreas il farmaco olaparib, l'Agenzia intende evidenziare che tale farmaco è stato valutato in maniera molto approfondita, acquisendo il parere di diversi esperti oncologi e concedendo all'azienda di intervenire in audizione.

L'AIFA valuta sempre con attenzione e rigore scientifico ogni nuovo trattamento che possa fornire ai pazienti un reale beneficio clinico, soprattutto in presenza di un bisogno terapeutico elevato, come nel caso di questo tipo di tumore.

Alla fine del lungo iter valutativo e dei numerosi approfondimenti effettuati, e in linea con il parere unanime del Comitato Consultivo Area Oncologica dell'AIFA, la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) ha stabilito che il farmaco non poteva essere ammesso alla rimborsabilità in quanto non aveva dimostrato né di prolungare la sopravvivenza né di migliorare la qualità della vita dei pazienti.

Sulla base di questi dati, pur riconoscendo l'elevato bisogno terapeutico correlato a questa patologia, la CTS ha ritenuto che l'inevitabile aggravio di tossicità legato al trattamento non fosse compensato da un beneficio clinico sufficiente.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/olaparib-non-rimborsabile-per-il-carcinoma-del-pancreas>

Durvalumab in associazione alla chemioterapia approvato in Europa per il tumore delle vie biliari avanzato

Durvalumab è stato approvato in Europa per il trattamento di prima linea dei pazienti adulti con carcinoma delle vie biliari non resecabile o metastatico in combinazione con chemioterapia (gemcitabina più cisplatino).

L'approvazione si basa sui risultati dell'analisi ad interim dello studio di Fase III TOPAZ-1, in cui l'associazione ha ridotto il rischio di morte del 20% rispetto alla sola chemioterapia (rapporto di rischio [HR] 0,80; intervallo di confidenza [CI] 95% 0,66-0,97; p=0,021). L'aggiornamento dei dati dello studio dopo ulteriori 6,5 mesi di *follow-up* ha mostrato una riduzione del 24% del rischio di morte rispetto alla sola chemioterapia (HR 0,76; CI 95% 0,64-0,91), con una stima di pazienti ancora in vita a due anni dall'inizio del trattamento più che raddoppiata (23,6% rispetto a 11,5%). La sopravvivenza globale (OS) mediana aggiornata era di 12,9 mesi rispetto a 11,3 con la chemioterapia.

La combinazione è stata generalmente ben tollerata e non ha causato l'aumento del tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imfinzi-ii-46_en.pdf

Olaparib approvato in Europa per il carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione

Olaparib è stato approvato in Europa in combinazione con abiraterone e prednisone o prednisolone per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) in cui la chemioterapia non è clinicamente indicata.

L'approvazione si basa sullo studio di fase 3 PROpel, in cui olaparib in combinazione con abiraterone e prednisone o prednisolone ha ridotto il rischio di progressione della malattia o di morte del 34% (HR=0,66 [95% CI, 0,54-0,81]; $p < 0,0001$) rispetto a placebo più abiraterone e prednisone o prednisolone. La sopravvivenza mediana libera da progressione radiografica (rPFS) è stata di 24,8 mesi per il braccio olaparib più abiraterone (95% CI, 20,5, 27,6) rispetto a 16,6 mesi per il braccio placebo più abiraterone (95% CI, 13,9, 19,2).

Nell'analisi ad interim la sopravvivenza globale (OS) non ha raggiunto la significatività statistica, con un tasso di eventi del 37,1% nel braccio olaparib più abiraterone rispetto al 43,1% nel braccio placebo più abiraterone (HR=0,83 [95% CI, 0,66-1,03]).

La sicurezza e la tollerabilità di olaparib in combinazione con abiraterone e prednisone o prednisolone sono state generalmente coerenti con quelle dei singoli farmaci.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-lynparza-ii-53_en.pdf

Estensione delle indicazioni dell'antivirale baloxavir marboxil per i bambini a partire da un anno di età

L'EMA ha approvato l'estensione delle indicazioni del farmaco antivirale baloxavir marboxil (Xofluza®) per il trattamento dell'influenza non complicata e per la profilassi post-esposizione dell'influenza nei bambini a partire da un anno di età, già autorizzato a partire dai 12 anni di età. La decisione si basa sui risultati degli studi di Fase III miniSTONE-2 e BLOCKSTONE, in cui Xofluza® ha raggiunto l'*endpoint* primario di sicurezza e ha ridotto di oltre due giorni il tempo la risoluzione dei sintomi, rispetto a oseltamivir (Tamiflu®); inoltre, ha mostrato un significativo effetto profilattico dopo una singola dose orale, riducendo il rischio di sviluppare l'influenza dopo l'esposizione a un membro della famiglia infetto dell'86% rispetto al placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-xofluza-x-08-g_en.pdf

L'FDA non concede l'approvazione accelerata per donanemab nella malattia di Alzheimer

L'FDA non ha concesso a donanemab l'approvazione accelerata per il trattamento della malattia di Alzheimer sintomatica precoce, sulla base del numero limitato di pazienti con almeno 12 mesi di esposizione al farmaco nella domanda di registrazione.

Lo studio di Fase III TRAILBLAZER-ALZ 2 rimane in corso, con l'analisi dei dati principali prevista per il secondo trimestre del 2023, e costituirà la base della domanda per l'approvazione tradizionale.

Una precedente analisi dello studio ha mostrato un rallentamento del declino cognitivo con il farmaco pari al 32%. Tuttavia, sono stati registrati casi di edema cerebrale o emorragia cerebrale nel 39% dei pazienti trattati con donanemab, rispetto all'8% di coloro che hanno assunto il placebo.

L'FDA ha richiesto i dati di almeno 100 pazienti che hanno ricevuto un minimo di 12 mesi di trattamento continuativo con donanemab.

Sebbene lo studio includesse più di 100 pazienti trattati con donanemab, a causa della velocità di riduzione della placca, molti pazienti hanno interrotto il trattamento già dopo 6 mesi, con il risultato che meno di 100 pazienti hanno ricevuto 12 mesi di terapia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://investor.lilly.com/node/48206/pdf>

L’FDA non concede l’approvazione per palovarotene per la fibrodisplasia ossificante progressiva

L’FDA non ha concesso l’approvazione per palovarotene per il trattamento di pazienti affetti da fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP), chiedendo ulteriori informazioni sui dati degli studi clinici disponibili. Che l’azienda prevede di fornire nel primo trimestre del 2023.

Si tratta di un agonista selettivo del recettore gamma dell’acido retinoico (*retinoic acid receptor gamma*, RAR γ), disponibile in formulazione orale da assumere una volta al giorno.

La FOP è una malattia genetica rara gravemente debilitante, caratterizzata da ossificazione eterotopica progressiva o trasformazione anomala del muscolo, dei legamenti e dei tendini in osso. L’ossificazione eterotopica può essere spontanea o associata a episodi dolorosi di riacutizzazione della malattia normalmente sollecitati da un danno dei tessuti molli.

Con il progredire della malattia, l’ossificazione eterotopica blocca le articolazioni, causando disabilità grave e perdita della mobilità, compromissione della funzione respiratoria e aumento del rischio di morte precoce.

Studi preclinici condotti su un modello murino di osteocondromi multipli avevano mostrato che palovarotene inibisce significativamente la formazione di nuovi osteocondromi agendo sulla via della proteina morfogenetica ossea (*bone morphogenetic protein*, BMP) in cellule precursori dell’osso.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ipsen.com/press-releases/ipsen-receives-complete-response-letter-for-an-investigational-treatment-for-fop/>

L’FDA concede la *priority review* per rozanolixizumab per la miastenia grave generalizzata

L’FDA ha accettato la richiesta di revisione di una domanda di autorizzazione per rozanolixizumab per il trattamento di adulti affetti da miastenia grave generalizzata positivi al recettore anti-acetilcolina (AChR) o all’anticorpo anti-muscolo-specifico tirosin-chinasi (MuSK), concedendo la *Priority Review*.

Il parere si basa sui dati dello studio di Fase III MycarinG, in cui rozanolixizumab ha dimostrato miglioramenti statisticamente e clinicamente significativi negli esiti specifici della malattia in pazienti positivi all’anticorpo AChR MuSK.

Rozanolixizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato somministrato per via sottocutanea che si lega specificamente, con elevata affinità, al recettore Fc neonatale umano (FcRn), progettato per bloccare l’interazione tra FcRn e l’immunoglobulina G (IgG), accelerando il catabolismo degli anticorpi e riducendo la concentrazione di autoanticorpi patogeni.

La miastenia grave generalizzata è una malattia autoimmune cronica in cui gli autoanticorpi patogeni possono compromettere la trasmissione sinaptica alla giunzione neuromuscolare agendo su proteine specifiche sulla membrana post-sinaptica, con interruzione della capacità dei nervi di stimolare il muscolo e di conseguente contrazione più debole.

Rozanolixizumab ha dimostrato un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile, causando cefalea, diarrea, piresia e nausea, nella maggior parte dei casi eventi lievi o moderati.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCB-announces-rozanolixizumab-BLA-for-the-treatment-of-generalized-myasthenia-gravis-filed-with-US-FDA-and-designated-for-Priority-Review>

FDA approva un nuovo trattamento di salvataggio per l'asma

L'FDA ha approvato albuterolo/budesonide (Airsupra®) per il trattamento al bisogno o la prevenzione della broncocostrizione e per ridurre il rischio di esacerbazioni in pazienti affetti da asma di età pari o superiore a 18 anni.

Si tratta di un farmaco combinato a dose fissa, da somministrare per via inalatoria, contenente albuterolo, un beta2-agonista a breve durata d'azione (SABA), e budesonide, un corticosteroide inalatorio antinfiammatorio (ICS).

Sebbene i pazienti asmatici avessero già a disposizione opzioni contenenti un SABA o un ICS, non esistevano combinazioni di entrambi i componenti per ottenere un effetto broncodilatatore e antinfiammatorio.

Nello studio di Fase III MANDALA, l'associazione ha ridotto negli adulti e negli adolescenti il rischio di esacerbazioni gravi del 27% rispetto al solo albuterolo ($p < 0,001$).

La sicurezza e la tollerabilità sono risultate coerenti con i profili noti dei componenti, riscontrando tra gli eventi avversi più comuni cefalea, candidosi orale, tosse e disfonia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-drug-combination-treatment-adults-asthma>