



BOLLETTINO DEL CERD

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

Febbraio 2023

SOMMARIO

<i>Avvio del progetto europeo CHESSMEN per il contrasto delle carenze di medicinali in Europa.....</i>	<i>2</i>
<i>AIFA pubblica l'aggiornamento di gennaio dei farmaci innovativi.....</i>	<i>2</i>
<i>Aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D 2</i>	
<i>Nota informativa importante sul rischio di insufficienza epatica acuta fatale con Zolgensma® ..</i>	<i>3</i>
<i>Nota informativa importante sulla mancanza di superiorità di Adakveo® rispetto al placebo.....</i>	<i>3</i>
<i>Approvazione europea della prima terapia genica per l'emofilia B.....</i>	<i>4</i>
<i>Parere negativo europeo per palovarotene nella fibrodisplasia ossificante progressiva</i>	<i>4</i>
<i>Dapagliflozin approvato in Europa per lo scompenso cardiaco cronico sintomatico.....</i>	<i>5</i>
<i>Revisione della sicurezza dei medicinali contenenti pseudoefedrina.....</i>	<i>5</i>
<i>FDA approva pirtobrutinib per pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario</i>	<i>5</i>
<i>FDA approva elacestrant per il tumore della mammella ER+/HER2- avanzato</i>	<i>6</i>
<i>FDA approva velmanase alfa per l'alfa-mannosidosi.....</i>	<i>6</i>
<i>FDA approva daprodustat, primo trattamento orale per l'anemia da dialisi</i>	<i>7</i>

Avvio del progetto europeo CHESSMEN per il contrasto delle carenze di medicinali in Europa

L'AIFA guiderà il progetto triennale, cofinanziato dalla Commissione Europea, *Joint Action CHESSMEN – Coordination and Harmonization of the Existing Systems against Shortages of Medicines, European Network* per il contrasto del fenomeno delle carenze di medicinali, con il supporto dell'Istituto Superiore di Sanità (Centro Nazionale Sangue e Centro Nazionale Trapianti) e la partecipazione di un consorzio di oltre 27 organizzazioni (associate e affiliate) in rappresentanza di 22 Stati Membri dell'UE/SEE.

Tenuto conto del fatto che il monitoraggio e la prevenzione delle carenze di farmaci sono fattori chiave per garantire l'accesso alle cure e la continuità terapeutica per i pazienti, il progetto mira a definire strategie preventive, per esempio attraverso la condivisione di buone pratiche basate sugli studi condotti dalla Commissione Europea e già in uso negli Stati Membri.

Pertanto, sarà messa in atto una condivisione di modelli e iniziative efficaci, al fine di evitare la dispersione di risorse, rafforzando il coordinamento e l'armonizzazione tra i diversi Stati Membri, monitorando e segnalando le carenze di medicinali anche grazie alla creazione di un dataset condiviso.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847339/2023.02.10_Joint_Action_europea_CHESSMEN_IT.pdf

AIFA pubblica l'aggiornamento di gennaio 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 i medicinali:

- Darzalex® (daratumumab) indicato in associazione con ciclofosfamide, bortezomib e desametasone per il trattamento di pazienti adulti affetti da amiloidosi sistemica da catene leggere (AL) di nuova diagnosi;
- Hepcludex® (bulevirtide) indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite delta (HDV) in pazienti adulti positivi a HDV-RNA plasmatico (o sierico) con malattia epatica compensata;
- Roactemra® (tocilizumab) per il trattamento di soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/elenco-dei-farmaci-innovativi-aifa-pubblica-l-aggiornamento-di-gennaio-2023>

Aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D

Con determina pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 20 febbraio 2023 l'AIFA ha aggiornato i criteri di appropriatezza prescrittiva della vitamina D e dei suoi analoghi (colecalfiferolo, calcifediolo) per la prevenzione e il trattamento degli stati di carenza nell'adulto previsti nella Nota 96.

L'aggiornamento della Nota, istituita nel 2019, si è reso necessario a seguito della pubblicazione di nuove evidenze provenienti da due ampi studi clinici randomizzati che hanno ulteriormente chiarito il ruolo della vitamina D in assenza di condizioni di rischio concomitanti.

In particolare, lo studio americano VITAL e lo studio europeo DO-HEALTH hanno concluso che la supplementazione con dosi di vitamina D adeguate (2000 UI/die di colecalfiferolo) per diversi

anni (oltre 5 nel primo studio e 3 nel secondo) non è in grado di modificare il rischio di frattura nella popolazione sana, senza fattori di rischio per osteoporosi.

Le modifiche prevedono:

- l'introduzione della nuova categoria di rischio "persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio";
- la riduzione da 20 a 12 ng/mL (o da 50 a 30 nmol/L) del livello massimo di vitamina 25(OH)D sierica necessario ai fini della rimborsabilità, in presenza o meno di sintomatologia specifica e in assenza di altre condizioni di rischio associate;
- la specifica di livelli differenziati di vitamina 25(OH)D sierica in presenza di determinate condizioni di rischio (ad es. malattia da malassorbimento, iperparatiroidismo) già presenti nella prima versione della Nota.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/nota-96>

Nota informativa importante sul rischio di insufficienza epatica acuta fatale con Zolgensma®

A seguito della segnalazione di casi di danno epatico acuto grave o insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale, sono state aggiornate le raccomandazioni sull'uso di Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), terapia avanzata indicata per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA).

La manifestazione iniziale del danno epatico è stata l'aumento asintomatico delle aminotransferasi epatiche entro le prime 2 settimane dall'infusione, trattato con un aumento della dose di corticosteroidi. Tra le 5 e le 6 settimane e circa 1-2 settimane dopo l'inizio della riduzione graduale del prednisolone sono insorte manifestazioni cliniche, quali vomito, debolezza e un secondo aumento delle transaminasi. Successivamente si è assistito ad un rapido deterioramento della funzionalità epatica e la progressione verso l'encefalopatia e l'insufficienza multiorgano. Il decesso si è verificato 6-7 settimane dopo l'infusione di Zolgensma®, durante il periodo di riduzione graduale della dose di corticosteroidi.

Il meccanismo di base è probabilmente correlato a una risposta immunitaria diretta contro il vettore. Pertanto, è raccomandato l'utilizzo di un regime profilattico con corticosteroidi nonché il monitoraggio della funzionalità epatica al basale e per almeno 3 mesi (settimanale per il primo mese e il periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da un monitoraggio bisettimanale per un altro mese, oltre che quando clinicamente indicato) dopo l'infusione di Zolgensma®. I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma.

In caso di segni o sintomi di danno epatico è necessaria una valutazione immediata delle condizioni cliniche del paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.16_NII_Zolgensma_IT.pdf

Nota informativa importante sulla mancanza di superiorità di Adakveo® rispetto al placebo

Adakveo® (crizanlizumab) è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (*vaso occlusive crises* - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni, come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.

I risultati preliminari su 252 partecipanti arruolati nello studio di Fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nella riduzione delle VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione. I dati sono

stati richiesti dall'EMA come parte delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata concessa a crizanlizumab sulla base dei benefici clinici dimostrati in uno studio randomizzato di fase II (CSEG101A2201, SUSTAIN).

I dati non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza, tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Un'ulteriore valutazione da parte dell'EMA del potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso.

Pertanto, nell'attesa delle conclusioni delle Autorità Regolatorie, i medici dovranno considerare i benefici e i rischi individuali nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab nella malattia a cellule falciformi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf

Approvazione europea della prima terapia genica per l'emofilia B

La Commissione europea ha approvato la terapia genica Hemgenix® (etranacogene dezaparvovec), il primo trattamento in Europa per gli adulti affetti da emofilia B grave e moderatamente grave senza una storia di inibitori del fattore IX.

Attualmente i pazienti affetti da emofilia B necessitano di un trattamento a vita con infusioni endovenose di fattore IX per mantenerne livelli sufficienti, con un impatto significativo sulla qualità della vita.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio registrativo HOPE-B, che hanno dimostrato, in seguito all'infusione della terapia genica, un aumento stabile e duraturo dei livelli medi di attività del fattore IX, una riduzione del tasso di sanguinamento annualizzato aggiustato del 64%, un'interruzione della profilassi di routine con il fattore IX nel 96% dei pazienti. L'analisi a 24 mesi ha mostrato, inoltre, un effetto sostenuto e duraturo. Il trattamento è stato generalmente ben tollerato, senza gravi eventi avversi correlati al trattamento.

Negli Stati Uniti, Hemgenix® è stato approvato alla fine del 2022, con un prezzo di 3,5 milioni di dollari.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Parere negativo europeo per palovarotene nella fibrodisplasia ossificante progressiva

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) di EMA ha espresso parere negativo per l'autorizzazione all'immissione in commercio di palovarotene per la fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP), malattia ultra-rara gravemente debilitante, caratterizzata da ossificazione eterotopica progressiva o trasformazione anomala del muscolo, dei legamenti e dei tendini in osso che blocca gradualmente le articolazioni, causando perdita della mobilità, compromissione della funzione respiratoria e aumento del rischio di morte precoce. La FOP è causata da una mutazione nel gene per ALK2, noto come *ACVR1*, che determina un'attivazione inappropriata del segnale di morfogenesi dell'osso.

Il palovarotene agisce come agonista selettivo del recettore gamma dell'acido retinoico (*retinoic acid receptor gamma*, RAR γ) e viene somministrato per via orale una volta al giorno.

Negli studi preclinici su un modello murino di osteocondromi multipli, l'uso di palovarotene aveva determinato un'inibizione significativa della formazione di nuovi osteocondromi, riducendo la trasmissione di segnali da parte della proteina morfogenetica ossea (*bone morphogenetic protein*, BMP) in cellule precursori dell'osso.

Il parere si basa sulla revisione dei dati del *trial* MOVE, studio di Fase III che ha valutato l'efficacia del medicinale sperimentale nel ridurre il volume dell'ossificazione eterotopica (HO). Anche l'FDA aveva rifiutato di approvare la commercializzazione di palovarotene, chiedendo ulteriori dati sull'efficacia e la sicurezza del farmaco.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Dapagliflozin approvato in Europa per lo scompenso cardiaco cronico sintomatico

La Commissione Europea ha approvato l'estensione dell'indicazione di dapagliflozin per il trattamento di pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata e lievemente ridotta (HFpEF, HFmrEF).

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di Fase III DELIVER, in cui dapagliflozin ha dimostrato di ridurre significativamente rispetto al placebo l'*outcome* composito di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta o preservata (HR 0.82; 95% CI 0.73–0.92), con un miglioramento della qualità della vita. I risultati degli studi di Fase III DELIVER e DAPA-HF hanno, inoltre, definito dapagliflozin come il primo farmaco per scompenso cardiaco a dimostrare un beneficio sulla riduzione di mortalità in tutto lo spettro della frazione di eiezione. Considerati i risultati di una *pooled analysis* dei 2 studi, dapagliflozin ha mostrato una riduzione del rischio di morte cardiovascolare del 14% (HR 0.86; 95% CI 0.76–0.97) e del rischio di mortalità da tutte le cause del 10% (HR 0.90; 95% CI 0.82–0.99).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Revisione della sicurezza dei medicinali contenenti pseudoefedrina

A seguito della segnalazione di alcuni casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), nei database di farmacovigilanza e in letteratura, il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina, assunti per via orale per trattare la congestione nasale.

La revisione è stata avviata su richiesta dell'agenzia francese dei medicinali (ANSM) ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

PRES e RCVS, caratterizzate da sintomi quali cefalea, nausea e convulsioni, possono determinare un'ischemia cerebrale, con complicanze gravi e pericolose per la vita.

I medicinali contenenti pseudoefedrina presentano un rischio noto di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari, inclusi ictus e infarto.

Considerando la gravità di PRES e RCVS, il profilo di sicurezza del farmaco e le indicazioni per le quali è utilizzato, il PRAC esaminerà le prove disponibili e deciderà se le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti pseudoefedrina debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.02.10_com-EMA_pseudoefedrina_IT.pdf

FDA approva pirtobrutinib per pazienti con linfoma mantellare recidivato/refrattario

La *Food and drug administration* (FDA) ha concesso l'approvazione accelerata a pirtobrutinib, un inibitore della tirosin chinasi di Bruton (BTK) di terza generazione, per il trattamento di pazienti

con linfoma mantellare recidivati o refrattari dopo almeno due linee di terapia sistemica, fra cui un inibitore di BTK.

La decisione si basa sui risultati dello studio di Fase I/II BRUIN, in cui sono stati osservati tassi di risposta al trattamento importanti. La valutazione dell'efficacia si è basata su 120 pazienti con linfoma mantellare precedentemente trattati con un inibitore di BTK. Sono stati esclusi i pazienti con linfoma attivo del sistema nervoso centrale e quelli che erano stati sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche o a una terapia con cellule CAR-T nei 60 giorni precedenti l'arruolamento.

Pirtobrutinib è stato somministrato alla dose di 200 mg una volta al giorno fino a progressione o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile.

I pazienti avevano già ricevuto una mediana di tre linee di terapia (*range* 1-9), di cui il 93% ne aveva già effettuate almeno. Gli inibitori di BTK utilizzati più frequentemente in precedenza erano ibrutinib (67%), acalabrutinib (30%) e zanubrutinib (8%). Inoltre, l'83% dei pazienti aveva interrotto l'ultimo inibitore di BTK per progressione di malattia o refrattarietà.

Le principali misure di efficacia erano il tasso di risposta globale (ORR) e la durata della risposta (DoR).

L'ORR è risultato del 50% (IC al 95% 41-59), con un tasso di risposta completa del 13%. Inoltre, la mediana stimata della DoR è risultata di 8,3 mesi (IC al 95% 5,7-NE), mentre il tasso di DoR stimato a 6 mesi è stato del 65,3% (IC al 95% 49,8-77,1).

Le reazioni avverse più comuni sono state fatica, dolore muscoloscheletrico, diarrea, edema, dispnea, polmonite ed ecchimosi. Le alterazioni dei parametri di laboratorio di grado 3/4 riscontrate in almeno il 10% dei pazienti sono state riduzioni della conta dei neutrofilii, dei linfociti e delle piastrine.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-pirtobrutinib-relapsed-or-refractory-mantle-cell-lymphoma>

FDA approva elacestrant per il tumore della mammella ER+/HER2- avanzato

La *Food and drug administration* (FDA) ha approvato, con procedura di *Priority Review* e *Fast Track*, l'uso di elacestrant, un nuovo degradatore selettivo del recettore degli estrogeni (SERD), per il trattamento di donne in post-menopausa o uomini adulti con carcinoma mammario avanzato o metastatico, positivo per il recettore degli estrogeni e negativo per il recettore HER2 (ER+/HER2-), con mutazioni di ESR1, in progressione dopo almeno una linea di terapia endocrina.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di Fase III EMERALD, multicentrico internazionale, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, nel quale il trattamento con elacestrant si è associato a una sopravvivenza libera da progressione (PFS) significativamente superiore rispetto alla terapia endocrina standard con un singolo agente (fulvestrant, letrozolo, anastrozolo, exemestane), sia nell'intera popolazione dello studio sia nel sottogruppo di pazienti con tumori ESR1-mutati. Nel gruppo di pazienti i cui tumori presentavano mutazioni di ESR1, elacestrant ha ridotto il rischio di progressione o morte del 45% (HR 0,55; IC al 95% 0,39-0,77) rispetto alla terapia endocrina standard. Un'analisi post-hoc ha evidenziato che nel gruppo di pazienti con tumori ESR1-mutati trattati in precedenza con un inibitore di CDK4/6 per almeno 12 mesi la PFS mediana era di 8,6 mesi con elacestrant rispetto a 1,9 mesi con terapia endocrina standard.

I dati sulla sicurezza del farmaco sono risultati coerenti con quelli delle altre terapie endocrine.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-elacestrant-er-positive-her2-negative-esr1-mutated-advanced-or-metastatic-breast-cancer>

FDA approva velmanase alfa per l'alfa-mannosidosi

La *Food and drug administraton* (FDA) ha approvato Lamzede® (velmanase alfa) per il trattamento delle manifestazioni non legate al sistema nervoso centrale in pazienti adulti e pediatrici con alfa-mannosidosi (AM), un disordine da accumulo lisosomiale ultra-raro e progressivo, causato dalla carenza dell'enzima α -mannosidasi.

Gli effetti della malattia sono variabili e progrediscono nel tempo, includendo infezioni ricorrenti, perdita dell'udito, debolezza muscolare, anomalie scheletriche e articolari, anomalie visive e anomalie cognitive.

Lamzede® è una forma ricombinante di alfa-mannosidasi umana, che consente di prevenire l'accumulo degli oligosaccaridi ricchi di mannosio in vari tessuti dell'organismo. Nel 2018 ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio da parte della Commissione Europea per il trattamento delle manifestazioni non neurologiche in pazienti con AM da lieve a moderata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-enzyme-replacement-therapy-rare-alpha-mannosidosis>

FDA approva daprodustat, primo trattamento orale per l'anemia da dialisi

La *Food and drug administraton* (FDA) ha approvato il primo trattamento orale per l'anemia causata dalla malattia renale cronica per gli adulti in dialisi da almeno quattro mesi.

Si tratta del daprodustat, inibitore orale del fattore inducibile dall'ipossia (HIF)-prolilidrossilasi che stimola la secrezione di eritropoietina endogena aumentando la produzione di globuli rossi.

L'approvazione si basa sui dati di uno studio di Fase III condotto su 2.964 adulti in dialisi, randomizzati a ricevere daprodustat per via orale o eritropoietina umana ricombinante iniettabile (trattamento standard per i pazienti con anemia dovuta a malattia renale cronica). Daprodustat ha determinato un incremento e un mantenimento dei livelli di emoglobina entro l'intervallo target di 10-11 grammi/dL, simile a quello dell'eritropoietina umana ricombinante.

Gli effetti avversi più comuni hanno incluso ipertensione, eventi trombotici, dolore addominale, vertigini e reazioni allergiche.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-anemia-caused-chronic-kidney-disease-adults-dialysis>