



---

## BOLLETTINO DEL CERD

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

---

Luglio 2023

---

### SOMMARIO

|   |          |
|---|----------|
| <i>AIFA pubblica l'elenco di giugno dei farmaci innovativi .....</i>  | <i>2</i> |
| <i>Report di AIFA sui farmaci non biologici a brevetto scaduto: dati aggiornati a dicembre 2022 ....</i>                | <i>2</i> |
| <i>AIFA pubblica il report di monitoraggio della spesa farmaceutica .....</i>   | <i>3</i> |
| <i>Revisione europea in corso degli agonisti del recettore del GLP-1.....</i>   | <i>3</i> |
| <i>Modifica dell'autorizzazione dei medicinali a base dell'associazione fissa salbutamolo e ipratropio bromuro.....</i> | <i>3</i> |
| <i>Approvazione europea per nivolumab neoadiuvante per il carcinoma polmonare resecabile.....</i>                       | <i>4</i> |
| <i>Approvazione europea per futibatinib per il trattamento del colangiocarcinoma .....</i>                              | <i>4</i> |
| <i>Approvazione europea per epcoritamab per il linfoma diffuso a grandi cellule B .....</i>                             | <i>4</i> |
| <i>FDA concede la Priority Review a zolbetuximab per il trattamento del carcinoma gastrico .....</i>                    | <i>5</i> |
| <i>FDA concede l'approvazione definitiva per lecanemab per la malattia di Alzheimer.....</i>                            | <i>5</i> |

## **AIFA pubblica l'elenco di giugno dei farmaci innovativi**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha aggiornato 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 Jardiance® (empagliflozin), indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica classe NYHA II-III con frazione d'eiezione compresa tra 41 e 59% e il farmaco Livtency® (maribavir) indicato nel trattamento dell'infezione e/o della malattia da citomegalovirus (CMV) refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, tra cui ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet in pazienti adulti che hanno subito un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o trapianto di organo solido.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

---

## **Report di AIFA sui farmaci non biologici a brevetto scaduto: dati aggiornati a dicembre 2022**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il report riepilogativo sul monitoraggio di spesa e consumo dei farmaci non biologici a brevetto scaduto per l'anno 2022.

Il documento ha lo scopo di fornire informazioni sull'uso dei farmaci non biologici a brevetto scaduto acquistati dalle strutture del SSN, analizzando la variabilità regionale in termini di consumi e spesa, con stima del potenziale risparmio, al fine di orientare le scelte di *governance* della spesa farmaceutica, anche attraverso gare di acquisto multiregionali.

Il consumo di farmaci a brevetto scaduto risulta, infatti, eterogeneo sul territorio nazionale, con regioni che li utilizzano esclusivamente e altre in cui è molto basso o nullo.

Confrontando la spesa e il consumo complessivi per le varie molecole, rispetto allo stesso periodo dell'anno 2021, è stato possibile osservare:

- una riduzione della spesa e dei consumi ascrivibile alla riduzione della spesa e dei consumi sia per l'*originator* sia per il farmaco a brevetto scaduto o alla riduzione di spesa e consumi del farmaco *originator* associata ad un aumento di spesa e consumo del farmaco a brevetto scaduto;
  - una riduzione della spesa e un aumento dei consumi, ascrivibile ad una maggiore spesa e consumo del farmaco a brevetto scaduto rispetto a quella del farmaco *originator*;
  - un aumento della spesa e dei consumi associato ad un aumento della spesa e dei consumi sia dell'*originator* che del farmaco a brevetto scaduto, oppure all'aumento di spesa e consumi del farmaco *originator* associato alla riduzione di spesa e consumo del farmaco a brevetto scaduto;
  - un aumento della spesa e una riduzione dei consumi, in genere dovuto ad una maggiore spesa e consumo del farmaco *originator*, con riduzione di consumo e spesa del farmaco a brevetto scaduto; per alcune molecole, l'aumento della spesa per il farmaco *originator* può essere associato alla scelta di farmaci con formulazioni a rilascio controllato prive del corrispettivo a brevetto scaduto.
- A livello nazionale, per l'intero anno è stato stimato un risparmio complessivo che va da un minimo di 102.722.667 € ad un massimo di 326.056.390 €. Il medicinale con il maggior margine di risparmio ottenibile è lenalidomide, tra le ultime molecole che hanno perso il brevetto nel 2022, seguito da dasatinib e paliperidone.

In conclusione, l'introduzione sul mercato di farmaci a brevetto scaduto rappresenta una importante occasione di razionalizzazione della spesa sanitaria garantendo efficacia e sicurezza del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/farmaci-non-biologici-a-brevetto-scaduto-report-aifa-aggiornati-a-dicembre-2022>

## **AIFA pubblica il report di monitoraggio della spesa farmaceutica**

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il report di monitoraggio mensile della spesa farmaceutica nazionale e regionale per il periodo gennaio/dicembre 2022 (consuntivo).

Il documento include: la verifica del rispetto dei tetti programmati della spesa farmaceutica convenzionata (7,00% del fabbisogno sanitario nazionale); verifica del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti al netto dei gas medicinali (7,65% del fabbisogno sanitario nazionale); spesa per farmaci innovativi oncologici e non oncologici e verifica dell'eventuale eccedenza di spesa rispetto al fondo innovativi; verifica del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti relativi ai gas medicinali (0,20% del fabbisogno sanitario nazionale); spesa farmaceutica complessiva Gennaio-Dicembre 2022 e verifica del rispetto delle risorse complessive.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-spesa-farmaceutica>

---

## **Revisione europea in corso degli agonisti del recettore del GLP-1**

Il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) sta esaminando i dati sul rischio di pensieri suicidari e di pensieri di autolesionismo collegato all'utilizzo degli agonisti del recettore del GLP-1, tra cui Saxenda® (liraglutide) e Wegovy® (semaglutide), autorizzati per la gestione del peso, in aggiunta alla dieta e all'attività fisica nei pazienti obesi o in sovrappeso in presenza di almeno una co-morbidity correlata al peso, e Ozempic® (semaglutide), autorizzato per il trattamento di adulti affetti da diabete di tipo 2 non sufficientemente controllato in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, utilizzato off-label per la perdita di peso.

La revisione è stata avviata dall'agenzia dei medicinali islandese a seguito di alcune segnalazioni di pensieri suicidari e autolesionismo in soggetti che utilizzavano medicinali a base di liraglutide e semaglutide. Le autorità hanno acquisito finora circa 150 segnalazioni di possibili casi di autolesionismo e pensieri suicidari, e ne stanno conducendo l'analisi. Non è ancora chiaro se i casi segnalati siano collegati ai farmaci stessi o ad altri fattori, tra cui le condizioni di base dei pazienti. La revisione, iniziata nel mese di luglio 2023, è stata estesa anche agli altri agonisti del recettore GLP-1 e la conclusione è prevista per novembre 2023.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists>

---

## **Modifica dell'autorizzazione dei medicinali a base dell'associazione fissa salbutamolo e ipratropio bromuro**

Le indicazioni dei medicinali contenenti la combinazione a dose fissa di salbutamolo e ipratropio bromuro sono state ristrette al trattamento del broncospasmo nei pazienti adulti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia con entrambi i principi attivi, a seguito di una revisione dei dati di efficacia e sicurezza, che ha mostrato un aumento del numero di eventi indesiderati, spesso gravi, dovuti a errori terapeutici, soprattutto nella fascia pediatrica. Pertanto, l'uso dei prodotti medicinali a base di tale associazione è stato ristretto alla sola popolazione adulta.

Nelle attuali linee guida di pratica clinica, inoltre, non vi è alcuna raccomandazione relativamente all'utilizzo nei bambini della combinazione fissa salbutamolo/ipratropio nell'asma bronchiale. In caso di necessità, potranno essere utilizzati i due medicinali monocomponente disponibili, in modo da permettere un aggiustamento del dosaggio in base alle necessità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/modifica-di-indicazioni-e-popolazione-autorizzata-dei-medicinali-a-base-dell-associazione-fissa-fdc>

---

### **Approvazione europea per nivolumab neoadiuvante per il carcinoma polmonare resecabile**

La Commissione Europea ha approvato nivolumab più chemioterapia a base di platino come trattamento neoadiuvante per il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) resecabile ad alto rischio di recidiva negli adulti con espressione di PD-L1  $\geq 1\%$ .

L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III CheckMate-816, che ha dimostrato un miglioramento clinicamente significativo con nivolumab più chemioterapia negli *endpoint* co-primari di sopravvivenza libera da eventi (EFS) e risposta patologica completa (pCR).

Nello specifico i pazienti hanno raggiunto con nivolumab più chemioterapia una EFS mediana di 31,6 mesi rispetto ai 20,8 mesi di placebo e chemioterapia, con un tasso di pCR del 24%, rispetto al 2,2% del gruppo controllo. Per quanto riguarda l'*endpoint* secondario della sopravvivenza globale, nivolumab ha ridotto il rischio di morte del 43%.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0117-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

---

### **Approvazione europea per futibatinib per il trattamento del colangiocarcinoma**

La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione condizionata all'immissione in commercio di futibatinib per il trattamento di pazienti adulti affetti da colangiocarcinoma (CCA) localmente avanzato o metastatico con fusione o riarrangiamento del gene per il recettore 2 del fattore di crescita dei fibroblasti (*FGFR2*), in progressione dopo almeno una precedente linea di terapia sistemica.

Si tratta di un inibitore selettivo irreversibile di FGFR1-4, che agisce legandosi e bloccando la via FGFR coinvolta nella sopravvivenza e nella proliferazione cellulare.

L'autorizzazione si basa sui dati dello studio FOENIX-CCA2, studio multicentrico di fase II, in aperto, a singolo braccio condotto su 103 pazienti con CCA intraepatico non resecabile, localmente avanzato o metastatico con fusione o riarrangiamento del gene *FGFR2*, che ha mostrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 42% e una durata mediana della risposta (DOR) di 9,7 mesi. Gli effetti avversi più comuni comprendevano dolori muscolo-scheletrici, tossicità gastrointestinale, dolore addominale, alterazioni del gusto e secchezza oculare.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lytgobi>

---

### **Approvazione europea per epcoritamab per il linfoma diffuso a grandi cellule B**

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha espresso un parere positivo per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata di Tepkinly® (epcoritamab) come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B recidivato o refrattario (DLBCL R/R) dopo due o più linee di terapia sistemica.

Si tratta di un anticorpo bispecifico IgG1 che lega simultaneamente il CD3 dei linfociti T e il CD20 sui linfociti B, inducendo una risposta immunitaria contro le cellule CD20+. Il farmaco è il primo anticorpo bispecifico a somministrazione sottocutanea.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio registrativo EPCORE NHL-1, studio multicentrico di fase I/II che ha valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti con linfoma non-Hodgkin a cellule B CD20+, incluso il DLBCL, recidivato, progressivo o refrattario dopo 2 o più linee. Lo studio ha

mostrato un beneficio in termini di risposta completa e tasso di risposta globale, di durata significativa. Gli eventi avversi più comuni sono stati sindrome da rilascio di citochine, infezioni, neutropenia, fatica, e dolore muscolo-scheletrico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

---

### **FDA concede la *Priority Review* a zolbetuximab per il trattamento del carcinoma gastrico**

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha concesso la *Priority Review* per zolbetuximab, primo anticorpo monoclonale mirato alla claudina 18.2 (CLDN18.2), per il trattamento di prima linea di pazienti con adenocarcinoma gastrico o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato, non resecabile o metastatico HER2-negativo, CLDN18.2 positivi.

La domanda di registrazione si basa sui risultati degli studi clinici di fase 3 SPOTLIGHT, che ha valutato l'associazione del farmaco più mFOLFOX6 (oxaliplatino, leucovorin e fluorouracile) rispetto a placebo più mFOLFOX6, e lo studio GLOW, che ha valutato zolbetuximab più CAPOX (capecitabina e oxaliplatino) rispetto a placebo più CAPOX.

Lo studio SPOTLIGHT ha mostrato una sopravvivenza libera da progressione (PFS) pari a 10,6 mesi e una sopravvivenza globale (OS) di 18,2 mesi con il farmaco rispetto a una PFS di 8,7 mesi ( $p = 0,0066$ ) e una OS di 15,5 mesi con il placebo ( $p = 0,005$ ).

Allo stesso modo, nello studio GLOW è stato registrato un vantaggio significativo in termini di PFS ( $P=0,0007$ ) e OS ( $P=0,01$ ) con zolbetuximab (PFS 8,2 mesi, OS 14,4 mesi) rispetto al placebo (PFS 6,8 mesi, OS 12,1 mesi).

Gli effetti avversi più comuni di grado 3 o superiore includevano nausea e vomito.

In base al *Prescription Drug User Fee Act* (PDUFA), l'FDA ha fissato come data limite di approvazione per gennaio 2024.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-immunotherapy-initial-treatment-gastric-cancer>

---

### **FDA concede l'approvazione definitiva per lecanemab per la malattia di Alzheimer**

Dopo l'autorizzazione accelerata del mese di gennaio, l'FDA ha concesso la piena approvazione a Legembi® (lecanemab), un anticorpo che agisce rimuovendo i depositi di beta amiloide, per il trattamento della malattia di Alzheimer, consentendo di fatto il rimborso da parte di *Medicare* per i pazienti che verranno inseriti in un registro al fine di monitorare gli esiti della terapia.

L'approvazione condizionata si era basata su uno studio condotto su 850 pazienti che ha mostrato un beneficio clinico da confermare con uno studio più ampio, su quasi 1.800 partecipanti con decadimento cognitivo lieve o demenza lieve e presenza confermata di depositi di beta amiloide. Lo studio confermativo (studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli) ha dimostrato che il farmaco rallenta la progressione del 27% nei pazienti trattati nelle prime fasi della malattia.

In particolare, il farmaco ha dimostrato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa del declino a 18 mesi rispetto al basale, valutato con la *Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes*. Sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi anche sugli *endpoint* secondari, che includevano la scala di valutazione della malattia *Alzheimer Cognitive Subscale 14* e la scala *Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment*.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, viene segnalato il rischio di edema cerebrale, in analogia agli altri farmaci della stessa classe. Il 12,6% dei pazienti a cui è stato somministrato lecanemab ha mostrato segni di edema cerebrale e il 17,3% ha mostrato segni di emorragia cerebrale, rispetto

all'1,7% e al 9% di coloro che hanno ricevuto un placebo, rispettivamente. Questi effetti, in alcuni casi fatali, si sono verificati più frequentemente nei portatori di due copie del gene *APOE4* e nei pazienti in trattamento con anticoagulanti. Pertanto, è raccomandata, anche se non richiesta, l'esecuzione del test per il gene *APOE4* e necessario valutare il rischio nel caso di terapia anticoagulante o con altri fattori di rischio di emorragia cerebrale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval>