
SIF Novità Regolatorie Numero 3, Ottobre 2014

SOMMARIO

Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.

- **Ritiro cautelativo di lotti dei vaccini Meningitec**
- **Aifa approva lenalidomide per la sindrome mielodisplastica ed aggiorna le indicazioni off label rimborsate secondo legge 648/96 (Determinazione Aifa 25.09.2014)**
- **Inserimento del medicinale per uso umano «fingolimod (Gilenya)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648.**
- **I Registri di monitoraggio come strumento di valutazione di efficacia e sicurezza: pubblicazione dei dati *real life* delle incretine**
- **Richieste di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche dopo il ripristino dell'OsSC**

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

- **Ema raccomanda l'approvazione di ketoconazolo per la sindrome di Cushing**
- **Parere favorevole del Chmp per l'associazione darunavir/cobicistat nel trattamento dei pazienti adulti con infezione da HIV naïve e pre-trattati**
- **Fda approva la combinazione di ledipasvir e sofosbuvir per il trattamento dell'epatite C**
- **Fibrosi polmonare, Fda approva nintedanib**
- **Antileucemia di Ariad riceve lo status Fda di *Breakthrough Therapy***

Farmacovigilanza news

- **Raccomandazioni del Prac su valproato**
- **Raccomandazioni del Prac su ponatinib**
- **Rischio di sindrome serotoninergica associata all'uso di medicinali antagonisti della serotonina**
- **Fda avverte su possibili rischi cardiovascolari di omalizumab**
- **Comunicazione Ema su medicinali contenenti polimixine**

Prontuari regionali

- **Aggiornamento dei documenti relativi ad attività regolatorie regionali per il mese di ottobre 2014**

Nuove specialità medicinali, variazioni delle indicazioni, ritiri, novità inerenti i registri di monitoraggio e l'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali.

Ritiro cautelativo di lotti dei vaccini Meningitec

In riferimento ai recenti ritiri cautelativi di lotti del vaccino Meningitec della ditta Nuron Biotech BV, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), rende noto che il provvedimento di ritiro è dovuto alla presenza di un particolato color arancio rossastro, identificato come micro-residui metallici. AIFA ha immediatamente effettuato una valutazione dei potenziali effetti sulla sicurezza che sarebbero potuti derivare dall'impiego di queste siringhe, unitamente all'esame delle segnalazioni di sospette reazioni avverse ricevute nell'arco degli ultimi due anni attraverso la rete nazionale di farmacovigilanza. Nel caso specifico, i tre aspetti principali oggetto di valutazione hanno riguardato:

- la reattività locale nel sito di iniezione;
- le reazioni avverse legate alla presenza del ferro e/o alla sua tossicità;
- le gravi reazioni da ipersensibilità.

Dall'analisi delle informazioni disponibili alla fine di settembre non sembrano emergere evidenze di reazioni avverse particolari ricollegabili allo specifico difetto di qualità dei lotti ritirati in Italia.

Inoltre, ad oggi non risultano pervenute segnalazioni da parte degli operatori sanitari rispetto a questa anomalia, il che fa ragionevolmente presumere che le confezioni utilizzate, sia pur appartenenti ai lotti ritirati, non siano coinvolte nel difetto.

Sono disponibili vaccini alternativi per la vaccinazione contro *Neisseria Meningitidis* del sierogruppo C.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Meningitec_ritiro.pdf

AIFA approva lenalidomide per la sindrome mielodisplastica

Si è concluso positivamente l'iter di approvazione di lenalidomide anche per il trattamento di pazienti con anemia trasfusione-dipendente causata da sindrome mielodisplastica a rischio basso o intermedio associata ad anomalia citogenetica con delezione 5q isolata, nel caso in cui le altre opzioni terapeutiche si siano rivelate insufficienti o non adeguate. L'AIFA ha infatti deciso di rimborsare lenalidomide in questa condizione clinica, con pubblicazione del relativo provvedimento in Gazzetta Ufficiale del 15 settembre 2014 (GU: n. 214 del 15-9-2014). Contemporaneamente AIFA ha pubblicato la modifica dell'indicazione per cui lenalidomide era inserito nella lista della Legge 648, limitandola alla sindromi mielodisplastiche con delezione del 5q non isolata.

Grazie alla sua formulazione orale, lenalidomide rappresenta una innovazione terapeutica che consente ai pazienti di affrancarsi dalle trasfusioni. È stato dimostrato che a questa formulazione è associata una maggiore aderenza con possibile conseguente aumento della sopravvivenza e miglioramento della qualità di vita dei pazienti, che riescono in questo modo a raggiungere un livello di indipendenza dalle trasfusioni fino a ora impossibile.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario;jsessionid=Rc1cW5H0Y8H5TVE+vd58GA_.ntc-as2-guri2b?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2014-09-15&atto.codiceRedazionale=14A07061&elenco30giorni=false
http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/09/15/14A07058/sg;jsessionid=iwoc1GSJblwsEwPhm22o5w_.ntc-as1-guri2a

I Registri di monitoraggio come strumento di valutazione di efficacia e sicurezza: pubblicazione dei dati real life delle incretine

Sono stati pubblicati su una rivista internazionale (*Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*) alcuni dati di efficacia e sicurezza derivati dai Registri di monitoraggio dei farmaci incretino-mimetici exenatide, sitagliptin e vildagliptin. L'articolo, dal titolo "*Safety and effectiveness of exenatide, sitagliptin and vildagliptin for type 2 diabetes in the real-world: data from the Italian AIFA Anti-diabetics Monitoring Registry*" analizza i dati relativi ad oltre 75.000 pazienti inclusi nei Registri in un periodo di 30 mesi, per caratteristiche cliniche dei pazienti, dati di sicurezza, cause di interruzione del trattamento e percentuale di coloro che hanno raggiunto il successo terapeutico in termini di riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c). L'analisi demografica ha evidenziato che la popolazione trattata presentava caratteristiche cliniche al basale molto eterogenee e solitamente non incluse nei *trial* clinici registrativi. I profili di sicurezza di exenatide, sitagliptin e vildagliptin emersi sono risultati simili a quelli provenienti dai *trial* clinici registrativi. Complessivamente sono state riportate 1.116 sospette reazioni avverse, inclusi 12 casi di pancreatite acuta. Rispetto all'efficacia clinica intermedia, il trattamento con i farmaci monitorati produce riduzioni medie di 0.9-1.0% in termini di valori di HbA1c, accompagnate da perdita di peso compresa nel *range* 1-3.5%. La probabilità di raggiungere, dopo 4 o 8 mesi di trattamento, il *target* clinico di HbA1c a valori minori del 7% diminuisce rapidamente all'aumentare dei valori di HbA1c al basale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/farmaci-antidiabetici-aifa-pubblica-i-primi-risultati-di-efficacia-e-sicurezza-dei-registr-0>

Inserimento del medicinale per uso umano «fingolimod (Gilenya)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648. (Determinazione AIFA 25.09.2014).

Inserimento del medicinale «fingolimod (Gilenya)» nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, alle seguenti condizioni: «Gilenya» è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente nei pazienti con un'elevata attività di malattia nonostante la terapia con glatiramer acetato.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2014/10/17/14A07837/sg;jsessionid=XdRbnEie8W4UEl-cXlJDLA_.ntc-as4-guri2a

Richieste di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche dopo il ripristino dell'OsSC

Sono disponibili i modelli delle lettere di trasmissione delle richieste di autorizzazione delle sperimentazioni cliniche e relativi emendamenti sostanziali; tale aggiornamento si è reso necessario in seguito al ripristino dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC) secondo le disposizioni in vigore dal 1 ottobre 2014, pubblicate sul sito dell'AIFA con il comunicato del 30 settembre 2014.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/richieste-di-autorizzazione-delle-sperimentazioni-cliniche-dopo-il-ripristino-dell%E2%80%99osscc-2310>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Ema raccomanda l'approvazione di ketoconazolo per la sindrome di Cushing

L'Agenzia Europea dei Medicinali (Ema) ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ketoconazolo nel trattamento della sindrome di Cushing. Il Comitato per i medicinali per uso umano (Chmp) dell'Agenzia ha valutato il medicinale con procedura accelerata. Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili includono la chirurgia per rimuovere il tumore responsabile degli alti livelli di cortisolo e la radioterapia, mentre le opzioni farmacologiche rimangono molto limitate. I medici hanno usato ketoconazolo per trattare la sindrome di Cushing per più di 30 anni, anche se non è mai stato autorizzato per questa indicazione nell'UE. La raccomandazione del Chmp si basa sui dati raccolti dalla bibliografia pubblicata e sull'uso documentato nella pratica clinica in cui il farmaco è stato utilizzato off-label. Nel valutare ketoconazolo per il trattamento della sindrome di Cushing, il Chmp ha ritenuto che in questa condizione rara e potenzialmente pericolosa per la vita, i benefici del medicinale siano superiori ai suoi rischi, gestibili nella pratica clinica con misure specifiche compreso un attento monitoraggio della funzionalità epatica.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173638.pdf

Parere favorevole del Chmp per l'associazione darunavir/cobicistat nel trattamento dei pazienti adulti con infezione da HIV naïve e pre-trattati

Il Chmp dell'Ema ha dato parere favorevole all'approvazione della terapia combinata a dosaggio fisso a base di cobicistat e darunavir (800 mg/150 mg) per il trattamento dei pazienti adulti con infezione da HIV, naïve alla terapia anti-retrovirale e dei pazienti con infezione da HIV pre-trattati, che non presentano mutazioni associate alla resistenza a darunavir. Darunavir è un inibitore di seconda generazione della dimerizzazione e

dell'attività catalitica delle proteasi, mentre cobicistat è un agente farmaceutico potenziatore ("booster") che aumenta i livelli ematici di determinati farmaci anti-HIV. I benefici della combinazione di darunavir e cobicistat consistono nell'abilità del trattamento di fornire una soppressione virologica sostenuta quando somministrati insieme ad altri farmaci antiretrovirali per il trattamento delle infezioni da HIV-1. Gli eventi avversi più frequenti osservati negli studi condotti sulla combinazione dei farmaci includono, diarrea, nausea e rash.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002819/WC500173699.pdf

Fda approva la combinazione di ledipasvir e sofosbuvir per il trattamento dell'epatite C

L'Fda ha recentemente approvato la combinazione di ledipasvir e sofosbuvir per il trattamento dell'epatite cronica C con genotipo 1: entrambi i farmaci interferiscono con gli enzimi che consentono al virus dell'epatite C di moltiplicarsi. La combinazione di ledipasvir e sofosbuvir è il terzo farmaco approvato da FDA nell'ultimo anno per il trattamento dell'infezione cronica da HCV dopo simeprevir nel novembre 2013 e sofosbuvir nel dicembre 2013.

L'efficacia di ledipasvir e sofosbuvir è stata valutata in tre studi clinici che hanno coinvolto 1.518 partecipanti (compresi i pazienti affetti da cirrosi) che non avevano precedentemente ricevuto alcun trattamento o non avevano risposto in modo efficace alla cura precedente.

Gli studi hanno valutato l'efficacia in termini di capacità di ottenere una risposta virologica sostenuta (SVR) ovvero la negatività HCV ad almeno 12 settimane dalla conclusione del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418365.htm>

Fibrosi polmonare, Fda approva nintedanib

L'Fda ha approvato l'uso di nintedanib per la terapia della fibrosi polmonare idiopatica. È un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI) che ha come bersaglio i recettori dei fattori di crescita potenzialmente coinvolti nella patogenesi della fibrosi polmonare, in particolare il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), il recettore del fattore di crescita fibroblastico (FGFR) e il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR). L'approvazione si basa su due importanti studi clinici recentemente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*. Si tratta degli studi di fase III INPULSIS-1 and INPULSIS-2 in cui il farmaco ha ridotto il declino annuo della funzionalità respiratoria del 50% circa; anche in pazienti con malattia in fase iniziale (capacità vitale forzata [FVC]>90% del predetto), assenza di aree a nido d'ape (honey-combing) alla TAC toracica ad alta risoluzione (HRCT) e/o concomitante enfisema. Il farmaco ha anche ridotto in maniera significativa il rischio di riacutizzazioni giudicate gravi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418994.htm>

Antileucemia di Ariad riceve lo status Fda di *Breakthrough Therapy*

La società farmaceutica americana Ariad Pharmaceuticals ha annunciato che l’Fda ha concesso lo status di terapia fortemente innovativa (“*Breakthrough Therapy*”) al farmaco AP26113 per il trattamento di pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule metastatico (NSCLC) e linfoma anaplastico chinasi positivo (ALK+) resistenti a crizotinib. AP26113 è un inibitore sperimentale della chinasi ALK e del ricettore del fattore di crescita dell’epidermide (EGFR). La designazione dell’Fda è stata sostenuta da risultati dello studio di fase I/II ancora in corso e denominato ALTA condotto su un totale di 137 pazienti con NSCLC ALK+ la cui malattia era progredita nonostante la terapia con crizotinib.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://investor.ariad.com/phoenix.zhtml?c=118422&p=irol-newsArticle&ID=1973346>

Farmacovigilanza news

Raccomandazioni del Prac su valproato

Il comitato di valutazione del rischio per la farmacovigilanza (Prac) dell’Ema ha raccomandato il rafforzamento delle restrizioni all’utilizzo dei farmaci a base di valproato a causa del rischio di malformazioni e di problemi di sviluppo nei bambini esposti al valproato in utero. Il Prac inoltre raccomanda che i medici che prescrivono valproato forniscano alle donne informazioni complete per assicurarsi che abbiano compreso i rischi e per sostenere la propria decisione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175208.pdf

Raccomandazioni del Prac su ponatinib

Il comitato di valutazione del rischio per la farmacovigilanza (Prac) dell’Ema ha completato una revisione dei benefici e dei rischi di ponatinib, autorizzato per l’impiego nei pazienti con leucemia mieloide cronica (CML) e leucemia linfoblastica acuta (ALL) che non possono assumere o non tollerano altri differenti trattamenti della stessa classe. Il Prac ha considerato che i benefici continuano a superare i rischi; tuttavia ha raccomandato che le informazioni sul prodotto per i pazienti e gli operatori sanitari dovrebbero essere aggiornate con avvertenze più incisive, specialmente sul rischio di coaguli del sangue e ostruzioni delle arterie

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

Rischio di sindrome serotoninergica associata all'uso di medicinali antagonisti della serotonina

Health Canada ha completato la revisione della valutazione del rapporto rischio/beneficio dei medicinali antagonisti della serotonina, somministrati per la prevenzione della nausea e del vomito nei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico.

Anche l'Agenzia del farmaco australiana (TGA) ha pubblicato un avviso a pazienti ed operatori sanitari sul rischio di sindrome serotoninergica. In un precedente articolo aveva già diffuso importanti informazioni sulla diagnosi e sul trattamento di questa condizione potenzialmente pericolosa per la vita.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://healthykanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/39519a-eng.php>

http://www.tga.gov.au/safety/alerts-medicine-serotonin-140922.htm#.VEn6i2d_vTq

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rischio-di-sindrome-serotoninergica-associata-alluso-di-medicinali-antagonisti-della-seroton>

Fda avverte su possibili rischi cardiovascolari di omalizumab

L'Fda rende noto che in uno studio condotto per valutare la sicurezza di omalizumab, il farmaco ha mostrato di aumentare lievemente il rischio di eventi avversi gravi come l'infarto e gli attacchi ischemici transitori. In base ai dati del nuovo studio sulla sicurezza del farmaco, l'Fda intende aggiungere alle avvertenze anche i potenziali rischi cardiovascolari e cerebrovascolari, che includono angina, trombosi venosa, embolia polmonare e ipertensione polmonare.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm414911.htm>

Comunicazione Ema su medicinali contenenti polimixine

L'Ema ha revisionato la sicurezza e l'efficacia dei prodotti contenenti gli antibiotici colistina e colistimetato sodico (noti come polimixine) ed ha raccomandato modifiche alle informazioni del prodotto per assicurare un impiego sicuro nel trattamento di infezioni gravi resistenti agli antibiotici standard.

Il Chmp ha esaminato i dati disponibili sulla farmacocinetica, l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci. La revisione ha considerato i prodotti somministrati per iniezione e le soluzioni per via inalatoria nei polmoni (uso sistemico) contenenti colistimetato sodico, che nel corpo viene convertito nel principio attivo colistina. Il Chmp ha concluso che l'iniezione o infusione di colistimetato sodico dovrebbero essere riservati per il trattamento di gravi infezioni causate da batteri sensibili, nei pazienti per i quali le altre opzioni terapeutiche sono limitate. Il medicinale deve essere somministrato con un altro antibiotico idoneo ove possibile.

Il Chmp ha concluso, inoltre, che il colistimetato sodico può anche essere somministrato per inalazione o in un nebulizzatore per il trattamento di infezioni persistenti (croniche) sostenute dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500176334.pdf

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (ottobre 2014)**

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Aggiornamento centri prescrittori "Farmaci di Area Neurologica - Sclerosi Multipla"	Sicilia	Decreto Dirigenziale	1632	Ottobre	2014
Approvazione aggiornamento periodico Prontuario Terapeutico Regionale (PTR) - P.O. 2013-2015 "Programma 17 - Assistenza Farmaceutica"	Calabria	Altro	63	Ottobre	2014
Approvazione della quarta revisione per l'anno 2014 del Prontuario Terapeutico della Regione Piemonte	Piemonte	Determinazione	823	Ottobre	2014
Centri Regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Esbriet (pirfenidone). Integrazione e modifica alle D.D. n. 252/2013 e n. 355/2013	Puglia	Determinazione	296	Ottobre	2014
Notifica delle decisioni della Commissione Regionale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia	Sicilia	Circolare	09.10.14	Ottobre	2014
PHT regionale - aggiornamento periodico elenco principi attivi e centri abilitati alla diagnosi e piano terapeutico	Basilicata	Comunicato	07.10.14	Ottobre	2014
Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regionale (PTOR) con inserimento, estensione e modifica ed esclusione di principi attivi approvato con D.D. n. 153 del 17.05.2013 pubblicato sul BURP n.71 del 23.05.2013 e D.D. n. 438 del 27.12.2013 pubblicato sul BURP n. 03/2014. Aggiornamento	Puglia	Determinazione	295	Ottobre	2014
aggiornamento settembre 2014 del prontuario terapeutico regionale adottato con dgr 2111/2013	Emilia Romagna	Determinazione Dirigenziale	15078	Ottobre	2014
Determinazioni AIFA 953/2014, 517/2014 e 598/2014 in merito alle specialità medicinale Erbitux, Vectibix e Avastin. Modifica e integrazione centri prescrittori.	Puglia	Circolare Regionale	1	Ottobre	2014
Determina AIFA n. 611/2014 in merito alla specialità medicinale Perjeta (pertuzumab). Centri prescrittori.	Puglia	Circolare Regionale	2	Ottobre	2014
Rete regionale per la gestione clinica dei soggetti affetti da Sclerosi multipla.	Sicilia	Decreto Assessorile	1450	Ottobre	2014

Fonte della tabella: Azygos srl

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago (Università di Catania)

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo (Università di Catania), Laura Longo (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Silvana Mansueto (Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania), Andrea Navarra (Università di Catania)