
SIF Novità Regolatorie
Numero 6, Gennaio 2015

SOMMARIO

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

- **Carenze dei medicinali Vancomycine Hospira®, Xalkori® e Zyvox®**
- **Aggiornamento della lista dei Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antivirali per l'epatite C**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Ilaris® (canakinumab)**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Soliris® (eculizumab)**
- **Inserimento nella piattaforma web del Registro Zytiga® (abiraterone)**
- **Pubblicato il 13° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia**

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

- **Bilancio EMA sui farmaci raccomandati nel 2014: il 20% sono farmaci orfani**
- **Percorsi adattivi: strategie dell'EMA per un accesso più rapido a farmaci efficaci e sicuri**
- **EMA raccomanda sospensione farmaci sperimentati in stabilimento indiano**
- **In arrivo la prima terapia a base di cellule staminali in EU**
- **Parere positivo per tobramicina per le infezioni polmonari croniche da *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica**
- **Parere positivo del CHMP per dalbavancina nel trattamento delle infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli**
- **Il 2014 anno record di registrazioni per l'FDA**
- **L'FDA approva l'anti PD-1 nivolumab per il melanoma**
- **L'FDA approva ramucirumab per il tumore del polmone metastatico non a piccole cellule**
- **L'FDA approva il regime tutto orale e interferon-free anti-epatite C**
- **L'FDA approva sekukinumab per la psoriasi a placche**

Farmacovigilanza news

- **L'FDA raccomanda di valutare caso per caso l'uso di antidolorifici in gravidanza.**
- **Maggiori rischi con la combinazione sulfonilurea più insulina rispetto alla combinazione metformina più insulina**
- **Rischio di fratture e cadute negli anziani con l'uso di antipsicotici**
- **Nuove importanti informazioni di sicurezza su regadenoson**
- **Possibile interazione tra claritromicina e statine e rischio di eventi avversi**
- **Studio americano sulle criticità della terapia con antidepressivi in gravidanza**
- **Raccomandazioni PRAC su medicinali contenenti ambroxol e bromexina**

Prontuari regionali

- **Aggiornamento dei documenti relativi ad attività regolatorie regionali per il mese di gennaio 2015**

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

Carenze dei medicinali Vancomycine Hospira®, Xalkori® e Zyvox®

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili aggiornamenti relativi al medicinale "Vancomicina Hospira® (vancomicina cloridrato) 500 mg polvere per soluzione orale e per infusione endovenosa", al medicinale "Xalkori® (crizotinib) 250 mg 60 capsule rigide", al medicinale "Zyvox (linezolid) 600 mg compresse rivestite con film - 10 compresse", non reperibili sul territorio nazionale per i quale è stata autorizzata l'importazione dall'estero su richiesta dell'azienda.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med._Xalkori_0.pdf

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

Aggiornamento della lista dei Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci antivirali per l'epatite C

È disponibile sul sito AIFA l'aggiornamento del 21/01/2015 della lista dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci anti-epatite C, Incivo®, Incivo® 648, Victrelis®, Victrelis® 648 e Sovaldi®.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.com/it/content/lista-centri-autorizzati-alla-prescrizione-dei-farmaci-antivirali-l%E2%80%99epatite-c-aggiornamento->

Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Ilaris® (canakinumab)

A a seguito della pubblicazione del comunicato nella Gazzetta Ufficiale n.300 del 29/12/2014, l'indicazione della specialità medicinale Ilaris® è stata modificata come segue:

- trattamento delle Sindromi Periodiche Associate a Criopirina (CAPS) in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 2 anni di età con peso corporeo pari o superiore a 7,5 kg, comprese: Sindrome di Muckle-Wells (MWS); Malattia infiammatoria multisistemica ad esordio neonatale (NOMID)/Sindrome cronica infantile neurologica, cutanea, articolare (CINCA); Gravi forme di sindrome familiare auto-infiammatoria da freddo (FCAS)/orticaria familiare da freddo (FCU) che si manifestano con segni e sintomi oltre a rash cutaneo orticarioide indotto da freddo.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione che sarà consultabile sul portale istituzionale dell'agenzia. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della determinazione dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Soliris® (eculizumab)

A seguito della pubblicazione della Gazzetta Ufficiale n. 6 del 09/01/2015, a partire dal 09/01/2015 sarà possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Soliris® per la seguente indicazione terapeutica:

- trattamento della emoglobinuria parossistica notturna (EPN) nella popolazione pediatrica.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio web-based, le prescrizioni, relative unicamente alle indicazioni rimborsate dal SSN, attraverso la citata pubblicazione, dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione che sarà consultabile sul portale istituzionale dell'agenzia. I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della determinazione, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma web, secondo le modalità che saranno indicate nel sito.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

Inserimento nella piattaforma web del Registro Zytiga® (abiraterone)

A partire dal 23/01/2015 è presente sulla piattaforma web il Registro del medicinale Zytiga®, per la seguente indicazione terapeutica:

- trattamento, insieme a prednisone o prednisolone, del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente.

Inoltre, si informano gli utenti che, in funzione di quanto previsto dalla Determina pubblicata in G.U., il monitoraggio del suddetto Registro ha validità a partire dal 30/09/2014; pertanto i dati relativi al periodo che va dal 30/09/2014 al 23/01/2015 dovranno essere trasferiti nella piattaforma con la data effettiva di presa in carico del paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/inserimento-nella-piattaforma-web-del-registro-zytiga-23012015>

Pubblicato il 13° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia

L'AIFA rende disponibile il 13° Rapporto nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia, che contiene i dati relativi a tutto il 2013, anno di grandi cambiamenti normativi che hanno avuto impatto sull'operatività quotidiana dei principali attori del settore (passaggio ad AIFA come Autorità Competente ai sensi della Legge 189/2012, "riorganizzazione" dei Comitati Etici in base al DM 8.2.2013). I risultati sono stati ottenuti con elaborazioni incrociate dal database interno AIFA e dalla banca dati EudraCT, considerando il perdurare per tutto il 2013 della sospensione dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Medicinali (OsSC).

La crisi economica globale ha portato, nel corso del 2013, a un netto decremento del numero delle Sperimentazioni Cliniche (SC) e del numero stesso dei pazienti arruolati in Europa; tuttavia, nonostante l'inevitabile fase di adattamento collegata all'introduzione in Italia della nuova normativa, il nostro Paese ha mantenuto le proprie quote nel settore della ricerca.

Si evidenzia un incremento della sperimentazione di fase I, che si attesta per la prima volta al di sopra del 10% sul totale delle SC, con un netto aumento in termini di valore assoluto, e prevalentemente in campo onco-ematologico, dato che dimostra come l'Italia venga scelta per Centri clinici di eccellenza in quest'area terapeutica.

In leggero aumento anche le cosiddette *early phases* I e II, che si attestano al 45% sul totale delle SC. È un segnale positivo e qualificante che il baricentro si sposti verso le fasi più precoci, poiché è noto come le stesse abbiano anche un effetto di "traino" per le fasi successive dello sviluppo clinico.

Il numero totale delle SC valutate dall'AIFA nel 2013 risulta essere 623, di cui 583 autorizzate in prima istanza o in seguito a obiezioni motivate poi risolte. Complessivamente il nostro Paese detiene una quota pari al 17,2% della ricerca interventistica farmacologica rispetto all'Unione Europea, sostanzialmente in linea rispetto agli anni precedenti.

L'area terapeutica più rappresentata nella ricerca clinica rimane l'oncologia (35%), seguita a forte distanza da quella cardiovascolare (8,6%), delle malattie del sistema nervoso (6,9%) e delle malattie del sistema ematico e linfatico (5,1%). I principi attivi coinvolti nelle SC sono per il 70% di natura chimica e per il 30% di natura biologica o di biotecnologia.

Le popolazioni vulnerabili sono ben rappresentate: 82 SC (14%) riguardano anche una popolazione al di sotto dei 18 anni, 449 SC (77%) coinvolgono anche pazienti di età maggiore di 65 anni.

Importante il ricorso sempre più frequente da parte delle Aziende Farmaceutiche allo strumento dello *Scientific Advice*: 146 SC sul totale (di cui 115 in fase III, come è lecito attendersi) avevano ottenuto una consulenza scientifica da parte di Autorità Regolatorie (EMA o nazionali).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/13_Rapporto_OsSC_2014.pdf

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Bilancio EMA sui farmaci raccomandati nel 2014: il 20% sono farmaci orfani

Il 2014 è stato l'anno in cui l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato l'autorizzazione all'immissione in commercio del maggior numero di farmaci per il trattamento di malattie rare. Infatti 17 su 82 medicinali raccomandati sono "farmaci orfani", che forniscono possibilità terapeutiche a pazienti che in molti casi hanno solo poche o nessuna opzione di trattamento. Tra questi ricordiamo il primo farmaco per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne (Translarna®) e il primo trattamento per la protoporfiria eritropoietica (Scenesse®). Il 2014 ha visto anche la prima raccomandazione a livello mondiale di una terapia a base di cellule staminali, un farmaco orfano (Holoclar®) per il trattamento della carenza di cellule staminali limbari (LSCD), una patologia oculare rara che può portare a cecità. Percorsi normativi speciali sono stati utilizzati per questi tre farmaci (autorizzazione condizionata per Translarna® e Holoclar®, e l'approvazione in circostanze eccezionali per Scenesse®), con lo scopo di

accelerare l'ingresso sul mercato di farmaci che soddisfano esigenze mediche insoddisfatte, ma per i quali, al momento della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, non è ancora possibile fornire dati completi. Sono stati raccomandati otto nuovi farmaci per patologie tumorali, tra cui Lynparza®, Imbruvica®, Gazyvaro® e Cyramza® per il trattamento di tumori rari. È stato anche raccomandato un trattamento per i pazienti con melanoma il cui il tumore presenta una specifica mutazione (Mekinist®). Sette pareri positivi sono stati concessi dopo una valutazione accelerata (Daklinza®, Harvoni®, Exviera®, Viekirax®, UFAM®, Sylvant®, ketoconazolo HRA®), quattro dei quali sono farmaci destinati al trattamento del virus dell'epatite C cronica (HCV) con alti tassi di guarigione. Infine, il CHMP ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio per uso pediatrico (PUMA) per Hemangirol® per il trattamento degli emangiomi infantili proliferanti, tumori benigni dei vasi sanguigni. Questo tipo di autorizzazione può essere concessa per i medicinali già autorizzati, ma non più sotto brevetto, e che siano stati sviluppati appositamente per i bambini. Come incentivo per stimolare lo sviluppo di farmaci già esistenti per il trattamento nei bambini, a questa tipologia di farmaci viene concessa una protezione commerciale di 10 anni.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180149.pdf

Percorsi adattivi: strategie dell'EMA per un accesso più rapido a farmaci efficaci e sicuri

Diversi esperti sostengono ormai che i percorsi adattivi rappresentino l'approccio migliore per rendere disponibili nuovi farmaci ed hanno espresso tale posizione anche in un articolo dal titolo *"From adaptive licensing to adaptive pathways: delivering a flexible life-span approach to bring new drugs to patients"*, pubblicato su *"Clinical Pharmacology and Therapeutics"*. L'approccio *"adaptive licensing"*, noto anche come "approvazione sfalsata" o "licenza progressiva", è un processo di autorizzazione prospettico, che inizia con l'autorizzazione precoce di un medicinale in una popolazione ristretta di pazienti e prosegue con una serie di fasi di raccolta di evidenze e di adattamento dell'autorizzazione all'immissione in commercio per ampliare l'accesso al farmaco a popolazioni di pazienti più numerose, sulla base dei dati raccolti dal suo uso e da studi ulteriori e più ampi rispetto a quelli iniziali. Anticipare l'accesso implica, da un lato, la necessità di accettare un livello di incertezza maggiore e, dall'altro, il rafforzamento della collaborazione tra agenzie regolatorie, prescrittori, pazienti e soggetti pagatori per potenziare gli strumenti in grado di produrre evidenze e rendere più efficace il monitoraggio, in tempo reale, a supporto delle decisioni. Per riflettere meglio il passaggio ad nuovo paradigma l'EMA ha modificato l'espressione *"adaptive licensing"* in *"adaptive pathways"* nel nome del progetto pilota lanciato nel marzo del 2014 per sperimentare tale approccio. Parlare di *"adaptive pathways"* consente di abbracciare un nuovo paradigma, in cui l'attenzione si sposta sulla gestione dell'intero ciclo di vita del farmaco. L'Agenzia ha già da tempo invitato le aziende a sottoporre alla sua attenzione i programmi di sviluppo dei farmaci in corso, ricordando che l'obiettivo è quello di massimizzare l'impatto positivo dei nuovi farmaci sulla salute pubblica, bilanciando l'accesso tempestivo per i pazienti con la necessità di fornire adeguate informazioni in continua evoluzione sui rischi e i benefici. Nei giorni scorsi è stato pubblicato un *report* di aggiornamento sullo stato di avanzamento del progetto pilota di

adaptive pathways. Dall'inizio di dicembre 2014, l'Agenzia ha ricevuto dalle aziende 34 richieste di inserimento di farmaci (in particolare, 14 domande riguardano farmaci antitumorali). Dopo la prima fase, che prevede la selezione dei farmaci e che si concluderà alla fine di febbraio 2015, l'EMA focalizzerà la sua attenzione sulla seconda fase del progetto pilota, che includerà per i medicinali selezionati discussioni più approfondite con tutte le parti coinvolte, e continuerà a valutare *applications* per la fase II del progetto.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2014/12/WC500179560.pdf

EMA raccomanda sospensione farmaci sperimentati in stabilimento indiano

L'EMA ha stabilito la sospensione di alcuni farmaci la cui autorizzazione nell'UE è stata basata principalmente sugli studi clinici condotti dalla GVK Biosciences di Hyderabad, in India. La raccomandazione si basa sui risultati di un'ispezione che ha sollevato perplessità sulle modalità di svolgimento delle sperimentazioni cliniche da parte della CRO GVK, per conto dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio.

Su richiesta della Commissione, il CHMP ha esaminato oltre 1.000 forme farmaceutiche e dosaggi di farmaci sperimentati presso il sito di GVK e per oltre 300 di questi erano disponibili sufficienti dati di supporto, provenienti da altre fonti, che sono stati ritenuti soddisfacenti. Tali farmaci pertanto potranno rimanere in commercio nell'UE.

Il CHMP ha raccomandato la sospensione dei medicinali per i quali non siano disponibili dati da altri studi, a meno che tali farmaci non siano ritenuti di fondamentale importanza per i pazienti a causa della mancanza di valide alternative terapeutiche.

L'ispezione ha rivelato alterazioni dei dati di elettrocardiogrammi (ECG) durante lo svolgimento di alcuni studi di farmaci generici che sembra siano state commesse per un periodo di almeno cinque anni. La loro natura sistematica, il prolungato periodo di tempo durante il quale hanno avuto luogo e il numero di personale coinvolto mettono in dubbio, in generale, l'integrità delle modalità di conduzione delle sperimentazioni cliniche effettuate presso il sito e l'affidabilità dei dati prodotti. Non ci sono al momento evidenze riguardanti effetti dannosi o mancanza di efficacia per nessuno dei farmaci coinvolti negli studi condotti da GVK Biosciences.

La raccomandazione del CHMP verrà inviata alla Commissione Europea per una decisione giuridicamente vincolante. Questa decisione si applica a tutti gli Stati membri, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno adottato misure provvisorie per sospendere i farmaci.

L'EMA ha deciso di lasciare alle singole autorità regolatorie nazionali degli Stati membri dell'Unione Europea, in attesa di nuovi dati, la decisione sull'eventuale adozione dei provvedimenti sospensivi, in base alle disponibilità di alternative terapeutiche atte a soddisfare le esigenze dei pazienti.

La Commissione Tecnico Scientifica dell'AIFA ha deciso in via cautelativa di avviare le procedure di sospensione dei farmaci indicati dall'EMA in commercio nel nostro Paese.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/01/WC500180902.pdf

In arrivo la prima terapia a base di cellule staminali in EU

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ha espresso parere positivo alla registrazione di Holoclar®, un medicinale a base di cellule staminali limbal indicate per il trattamento, negli adulti, del deficit di cellule staminali limbal, LSCD (*limbal stem cell deficiency*) di grado severo o moderato, derivato da lesioni oculari per cause chimiche o fisiche. La LSCD è una patologia rara (3,3 persone su 100.000 in UE) che può portare a cecità. Le cellule staminali limbal sono localizzate nello strato basale dell'epitelio del limbus, la zona di transizione tra cornea e congiuntiva bulbare. La loro funzione è quella di rigenerare l'epitelio corneale ed evitare che la congiuntiva invada la cornea. Nella LSCD queste funzioni sono compromesse e si assiste alla presenza di sintomi quali dolore, fotofobia, infiammazione e neo-vascularizzazione. Il farmaco viene prodotto partendo dalle cellule prelevate tramite biopsia da un'area del limbus dell'occhio contralaterale non affetto da malattia; in caso di danno bilaterale, è necessario avere una piccola porzione di limbus non danneggiato da cui poter eseguire il prelievo. Le cellule prelevate vengono coltivate in laboratorio, inserite su un supporto di fibrina e quindi inviate alla struttura che eseguirà l'innesto. Il farmaco offre un'alternativa al trapianto di cornea, nei casi di danno superficiale, rigenerando l'epitelio corneale danneggiato e aumenta la possibilità di un successivo trapianto di cornea nei pazienti che presentano una lesione corneale più profonda. Al farmaco è stata concessa un'autorizzazione condizionata, in quanto i dati forniti nel dossier registrativo derivanti da studi retrospettivi, sebbene abbiano dimostrato un profilo beneficio/rischio positivo, non sono del tutto esaustivi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002450/WC500179301.pdf

Parere positivo per tobramicina per le infezioni polmonari croniche da Pseudomonas aeruginosa in pazienti con fibrosi cistica

Il 22 gennaio 2015, il CHMP ha adottato un parere positivo, raccomandando il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Vantobra® (tobramicina) soluzione per nebulizzatore 170 mg le infezioni polmonari croniche da Pseudomonas aeruginosa in pazienti a partire dai 6 anni di età affetti da fibrosi cistica (FC).

Vantobra®, anche se simile ad un medicinale orfano già autorizzato (TOBI® Podhaler), viene considerato clinicamente superiore a causa di una maggiore sicurezza di impiego in un gruppo consistente di popolazione target.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

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

Parere positivo del CHMP per dalbavancina nel trattamento delle infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli

Il CHMP dell'EMA ha dato parere positivo all'approvazione di dalbavancina, nuovo antibiotico studiato per il trattamento di infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli (cSSTIs). Si tratta di un lipoglicopeptide della stessa classe della vancomicina a somministrazione settimanale indicato per il trattamento di cSSTIs causate da batteri Gram-positivi, inclusi i ceppi di Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA) e

in misura minore anche da batteri Gram negativi. La decisione degli esperti dell'FDA si basa sui risultati di due studi di fase III (301 e 302) in cui l'*endpoint* principale era il tasso di risposta clinica, definita come l'interruzione della diffusione della lesione cutanea e l'assenza di febbre a 48-72 ore dalla somministrazione dei farmaci. In entrambi gli studi dalbavancina è risultata non inferiore a vancomicina. La potenza, la capacità di penetrazione nei tessuti, e il tempo di vita medio della dalbavancina possono consentire regimi di dosaggio più flessibili e convenienti rispetto alla vancomicina.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002840/WC500179307.pdf

Il 2014 anno record di registrazioni per l'FDA

Nel 2014 l'FDA ha approvato 41 nuovi farmaci, il livello più alto per l'agenzia dal 1996, quando ne furono approvati ben 53. Il dato del 2014 è nettamente superiore alla media degli ultimi 10 anni (24), e persino del decennio precedente, quello degli anni '90 (31). Dei nuovi farmaci approvati quasi il 40% erano trattamenti per malattie rare, tra cui l'anticorpo anti-CD19 blinatumomab, che ha ottenuto un'approvazione accelerata per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta cromosoma Philadelphia-negativa. C'è anche una presenza italiana tra le 41 nuove approvazioni. Si tratta dell'azienda Bracco che ha ottenuto l'ok dell'FDA per Lumason® (*sulfur hexafluoride lipid microsphere*) un radiofarmaco indicato per pazienti per i quali sia difficile ottenere ecocardiogrammi leggibili con i soli ultrasuoni e consente un *imaging* più nitido del ventricolo sinistro e dell'endocardio.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DrugInnovation/ucm20025676.htm>

L'FDA approva l'anti PD-1 nivolumab per il melanoma

L'FDA ha concesso l'approvazione accelerata per nivolumab, nuovo trattamento per pazienti con melanoma non operabile o metastatico non più rispondenti ad altri farmaci. Nivolumab agisce inibendo la proteina PD-1 che impedisce al sistema immunitario di attaccare il tumore; è destinato ai pazienti trattati in precedenza con ipilimumab e a quelli affetti da melanoma con mutazione del gene BRAF V600 dopo il trattamento con ipilimumab e un inibitore di BRAF. L'efficacia di nivolumab è stata dimostrata attraverso uno studio clinico effettuato su 120 partecipanti con melanoma inoperabile o metastatico. I risultati hanno mostrato che nel 32% dei soggetti che avevano ricevuto il farmaco il tumore si era ridotto (tasso di risposta obiettiva), effetto durato per più di sei mesi in circa un terzo dei pazienti che avevano mostrato questa risposta. La sicurezza è stata valutata con uno studio su una popolazione complessiva di 268 soggetti trattati con nivolumab e 102 con chemioterapia. Gli effetti collaterali più comuni del farmaco sono stati *rash* cutaneo, prurito, tosse, infezione delle alte vie respiratorie ed edema, mentre fra quelli più seri si sono manifestate reazioni immuno-mediate che coinvolgevano organi sani, inclusi polmoni, colon, fegato, reni e ghiandole endocrine.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>

L’FDA approva ramucirumab per il tumore del polmone metastatico non a piccole cellule

L’Fda ha approvato una nuova indicazione per l’inibitore di VEGFR-2 ramucirumab, ovvero il trattamento, in combinazione con docetaxel, dei pazienti con tumore del polmone metastatico non a piccole cellule che mostrano una progressione della malattia durante o successivamente la chemioterapia a base di platino. Il farmaco è già stato approvato dall’FDA per il trattamento dei pazienti con tumore gastrico localmente avanzato o metastatico, o adenocarcinoma della giunzione gastroesofagea che presentano una progressione della malattia durante o dopo la chemioterapia a base di fluoro-pirimidine o platino. L’approvazione del farmaco per la nuova indicazione si basa sui risultati dello studio di fase III REVEL che aveva arruolato 1.253 pazienti con tumore del polmone metastatico non a piccole cellule. I partecipanti sono stati trattati in rapporto 1:1 con docetaxel più ramucirumab o placebo in cicli di 3 settimane fino alla progressione della malattia, alla comparsa di una tossicità non tollerabile o al decesso del paziente. Il miglioramento della sopravvivenza generale con ramucirumab più docetaxel era di 1,4 mesi rispetto a docetaxel più placebo (OS mediana di 10,5 mesi nel braccio ramucirumab/docetaxel vs 9,1 mesi nel braccio docetaxel/placebo; P = 0,0235) ed è stata significativamente superiore nel braccio ramucirumab/docetaxel nella maggior parte dei sottogruppi di pazienti, compresi quelli con istologia squamosa e non squamosa. Gli eventi avversi di grado ≥ 3 verificatisi in più del 5% dei pazienti trattati con ramucirumab/docetaxel sono stati neutropenia, neutropenia febbrile, affaticamento, leucopenia, ipertensione e polmonite.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426720>

L’FDA approva il regime tutto orale e interferon-free anti-epatite C

L’FDA ha approvato un regime terapeutico anti-epatite C basato sulla combinazione di tre farmaci a somministrazione orale. Sviluppato da AbbVie, il prodotto sarà messo in commercio con il marchio Viekira Pak®. Il regime terapeutico, senza interferone, è il solo che preveda la combinazione di tre agenti antivirali ad azione diretta con tre diversi bersagli farmacologici: ABT-450/r (paritaprevir, inibitore della proteasi), ABT-267 (ombitasvir, inibitore dell’NS5A), ABT- 333 (dasabuvir, inibitore della polimerasi). Contiene anche ritonavir utilizzato per aumentare i livelli ematici di paritaprevir e può essere utilizzato con o senza ribavirina. Il farmaco è stato approvato per la terapia dei pazienti con epatite C di genotipo 1, anche in presenza di cirrosi compensata. Il dossier registrativo del nuovo regime terapeutico è supportato dal più ampio programma di studi clinici condotti su terapie orali senza interferone, che comprende sei *trial* di fase III su 2.300 pazienti infettati con genotipo 1, arruolati in oltre 25 Paesi. I tassi di eradicazione del virus (SVR) sono sempre stati molto alti, al di sopra del 90% anche in pazienti in precedenza *null responder*. Il cocktail di pillole messo a punto da AbbVie in Usa avrà un costo di \$83.319 per un ciclo di 12 settimane di trattamento, di circa il 12 per cento inferiore rispetto a quello del suo rivale prodotto da Gilead Sciences (Harvoni®, combinazione di sofosbuvir e ledipasvir), un ciclo di 12 settimane con Harvoni costa \$94.500. Va però tenuto conto che in molti casi la combinazione di Gilead richiederà 8 settimane di cura portando il costo del farmaco a “soli” \$63.000.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427530.htm>

L’FDA approva secukinumab per la psoriasi a placche

L’FDA ha approvato secukinumab per il trattamento di adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, anticorpo che si lega all’interleuchina (IL) -17A, coinvolta nel processo infiammatorio che svolge un ruolo nello sviluppo della patologia.

Il farmaco viene somministrato mediante iniezione sottocutanea ed è indicato per i pazienti che sono candidati alla terapia sistemica, alla fototerapia o a una combinazione di entrambi.

La sicurezza e l’efficacia sono stati stabiliti in quattro studi clinici su un totale di 2.403 pazienti. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere secukinumab o un placebo. I risultati hanno mostrato che secukinumab ha raggiunto una risposta clinica maggiore rispetto al placebo, valutata attraverso il punteggio dell’estensione, della natura e della gravità dei cambiamenti psoriasici della pelle.

Il farmaco è stato approvato con una guida al medicinale per informare i pazienti che, poichè è un farmaco che colpisce il sistema immunitario, potrebbero avere un rischio maggiore di contrarre un’infezione. Sono state riportate reazioni allergiche gravi a seguito dell’uso di secukinumab, mentre gli effetti indesiderati più comuni sono diarrea e infezioni respiratorie superiori.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm430969.htm>

Farmacovigilanza news

L’FDA raccomanda di valutare caso per caso l’uso di antidolorifici in gravidanza.

L’FDA, sulla scorta di numerosi report ed articoli in merito alla problematica della sicurezza dei farmaci antidolorifici usati in gravidanza, ha redatto un comunicato.

Dall’analisi è emerso che un grave e persistente dolore non efficacemente trattato durante la gravidanza può sfociare in depressione, ansia ed ipertensione nella madre; farmaci quali gli antinfiammatori non steroidei (FANS), gli oppioidi ed il paracetamolo potrebbero contribuire ad alleviare dolori gravi e persistenti. D’altro canto, bisogna comunque porre attenzione sui possibili effetti di tali farmaci sulla gravidanza. Per tali motivi sono stati analizzati i seguenti topic: prescrizioni di FANS (ibuprofene, naprossene, diclofenac, celecoxib) e rischio di aborto nella prima metà della gravidanza; uso di oppioidi nel primo trimestre di gravidanza e rischio di malformazioni congenite cerebrali e spinali; infine, si è cercato di valutare la relazione tra paracetamolo e disturbo da deficit di attenzione/iperattività nei figli di madri che hanno assunto il farmaco in qualsiasi momento della gravidanza.

I risultati degli studi analizzati sono troppo limitati per fare qualsiasi raccomandazione, oppure hanno presentato delle limitazioni; per tale motivo l’uso di farmaci antidolorifici durante la gravidanza dovrebbe essere valutato caso per caso con il supporto del medico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm429117.htm>

Maggiori rischi con la combinazione sulfonilurea più insulina rispetto alla combinazione metformina più insulina

Uno studio osservazionale danese su scala nazionale ha confrontato le terapie combinate sulfoniluree più insulina e metformina più insulina, con l'obiettivo di valutare il rischio di mortalità per qualunque causa, di mortalità cardiovascolare, di ipoglicemia e la combinazione del rischio insorgenza di infarto miocardico, ictus e mortalità per cause cardiovascolari. Il gruppo trattato con metformina presentava una età media più bassa, meno comorbidità ed una monoterapia con metformina più lunga rispetto al gruppo trattato con sulfoniluree. Tra i risultati bisogna sottolineare un aumentato della mortalità da due a cinque volte per il gruppo trattato con sulfonilurea rispetto a quello trattato con insulina. Tra le sulfoniluree il rischio maggiore si è evidenziato per glibenclamide, glipizide e tolbutamide, anche se non sono emerse differenze statisticamente significative. Per quanto riguarda l'endpoint ipoglicemie si è notata una frequenza più elevata con la terapia combinata sulfonilurea più insulina. Inoltre, in accordo con le linee guida, i pazienti in terapia con sulfoniluree più insulina sono in numero minore rispetto ai pazienti in terapia con metformina più insulina. Nell'analisi dei risultati bisogna comunque prendere in considerazione il disegno osservazionale dello studio e le differenti caratteristiche di base dei gruppi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25205223>

Rischio di fratture e cadute negli anziani con l'uso di antipsicotici

Un recente studio condotto da L. Fraser et al. ha valutato la correlazione tra farmaci antipsicotici atipici e rischio di fratture e cadute in una popolazione geriatrica. Da questo studio di coorte su una popolazione di circa 200 mila pazienti anziani, seguiti per 90 giorni dopo la prescrizione, è emerso un rischio maggiore di fratture e di ricoveri in ospedale per caduta per i pazienti in terapia con antipsicotici rispetto ad un gruppo di controllo privo di tale terapia. Tra gli antipsicotici presi in considerazione vi erano quetiapina, risperidone, ed olanzapina. Il gruppo di pazienti con tali terapie ha mostrato un aumento di circa il 50% del rischio di gravi fratture e con percentuale simile anche di frattura osteoporotica non vertebrale. Questi risultati pongono interrogativi importanti sulla gestione delle prescrizioni off-label di questi farmaci ed inoltre sottolineano la necessità di ulteriori studi sulla sicurezza di tali terapie negli anziani.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://archinte.jamanetwork.com.ezp-prod1.hul.harvard.edu/article.aspx?articleid=2089230&resultClick=3>

Nuove importanti informazioni di sicurezza su regadenoson

L'AIFA fornisce importanti informazioni aggiornate sulla sicurezza relative al rischio di stroke e crisi convulsive di durata prolungata causate da Rapiscan® (regadenoson) in seguito alla somministrazione di aminofillina. Il regadenoson viene utilizzato a fini diagnostici per i pazienti che devono eseguire metodiche di *imaging* di perfusione miocardica. In particolare è necessario usare con cautela tale presidio terapeutico in pazienti con storia di fibrillazione atriale o a rischio di ipotensione grave ed evitarlo invece nei pazienti con ipotensione severa, in quanto proprio in soggetti con tali condizioni patologiche si è assistito a casi di accidente cerebrovascolare dopo la

somministrazione di regadenoson; inoltre, in seguito alla somministrazione di aminofillina si sono verificati casi di prolungamento della durata delle crisi convulsive indotte da regadenoson.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-informativa-importante-su-rapiscan-regadenoson-18122014>

Possibile interazione tra claritromicina e statine e rischio di eventi avversi

Daniel Q. Li et al. hanno esaminato il rischio di eventi avversi in pazienti trattati contemporaneamente con statine non metabolizzate dal citocromo P450 3A4 e claritromicina in confronto al rischio associato all'uso delle stesse statine ed azitromicina (antibiotico che non interferisce con tale citocromo). Dalle analisi di questo studio osservazionale è emerso che l'associazione di claritromicina e statine aumenta il rischio, sebbene in maniera modesta, di ospedalizzazioni per insufficienza renale acuta, per iperkaliemia ed anche di mortalità per tutte le cause rispetto all'associazione con azitromicina. Gli autori hanno cercato di motivare questi risultati ipotizzando che un'ulteriore possibile via possa essere coinvolta nell'interazione tra queste due classi di farmaci, come la via dei trasportatori anionici OATP1B1 ed OATP1B3 a livello epatico. Per ovviare a questa problematica gli autori consigliano l'utilizzo di azitromicina o di altri antibiotici privo di interazioni con le statine.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.cmaj.ca/content/early/2014/12/22/cmaj.140950.full.pdf+html>

Studio americano sulle criticità della terapia con antidepressivi in gravidanza

I disturbi depressivi dell'umore colpiscono circa il 15% delle donne negli USA durante la gravidanza, e la gestione terapeutica risulta piuttosto complessa, poichè se non trattati possono provocare effetti negativi sia per il prodotto del concepimento che per la madre; d'altro canto il 5% di tutti i bambini statunitensi sono esposti a rischi per la loro salute a causa dell'assunzione da parte delle madri di alcuni antidepressivi durante la gravidanza.

In base a queste premesse l'Istituto di Neuroscienze Semel e la Human behavior dell'Università della California hanno analizzato l'impatto di due SSRI, fluoxetina ed escitalopram, sui topi. Dai risultati è emerso che, anche se i due farmaci presentano lo stesso meccanismo, è stata differente la modalità del riassorbimento della serotonina a livello sinaptico. In particolare, i due farmaci non hanno prodotto gli stessi cambiamenti a lungo termine sul comportamento ansioso nei topi adulti. Gli sperimentatori sostengono che un'esposizione precoce alla fluoxetina possa modificare la modalità di attivazione da parte della serotonina di alcune regioni cerebrali deputate alla gestione dell'umore e dell'ansia. I ricercatori concludono come sia fondamentale valutare attentamente una terapia adeguata per i principali disturbi dell'umore e dell'ansia cercando di prescrivere i farmaci più sicuri per la madre ed il bambino.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.nature.com.ezp-prod1.hul.harvard.edu/npp/journal/vaop/naam/pdf/npp2014331a.pdf>

Raccomandazioni PRAC su medicinali contenenti ambroxol e bromexina

Il Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha concluso la rivalutazione dei medicinali contenenti ambroxol e bromexina.

Il PRAC ritiene che il rischio di reazioni allergiche sia basso, ma ha raccomandato che le informazioni di sicurezza di questi medicinali siano aggiornate con ulteriori informazioni sulle reazioni allergiche gravi, e che le reazioni cutanee gravi (SCARs) devono essere aggiunte come effetti indesiderati

Le SCARs includono reazioni quali eritema multiforme e sindrome di Stevens-Johnson.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/raccomandazioni-prac-su-medicinali-contenenti-ambroxol-e-bromexina-12012015>

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di gennaio 2015)**

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Aggiornamento novembre 2014 del Prontuario Terapeutico Regionale adottato con dgr 2111/2013	Emilia Romagna	Determinazione	18844	Dicembre	2014
Approvazione della quinta revisione per l'anno 2014 del Prontuario Terapeutico della Regione Piemonte	Piemonte	Determinazione	40	Dicembre	2014
Aggiornamento con atto dirigenziale del Prontuario Terapeutico Ospedaliero Territoriale Regionale "Testo Unico dicembre 2010 di cui al Decreto Commissariale del 29 marzo 2011 n.U0026 come previsto dallo stesso decreto, riunione della commissione novembre 2014	Lazio	Determinazione	326	Gennaio	2015
DGR n. 2989 del 23/12/2014- 4.2.2. Farmaci per le malattie rare	Lombardia	Circolare	09.01.15	Gennaio	2015
Notifica delle decisione della Commissione per il Prontuario terapeutico Ospedaliero Territoriale della Regione Sicilia	Sicilia	Circolare	08.01.15	Gennaio	2015

Fonte della tabella: Azygos srl

SIF Novità Regolatorie n°6 – Gennaio 2015 - Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago

Comitato di redazione: Proff. Giovambattista De Sarro, Antonietta Martelli, Patrizia Popoli

Web Editor: Dott. Federico Casale

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), Marco Muscianisi (Università di Catania), Andrea Navarra (Università di Catania)

EDICOLA VIRTUALE SIF

Archivio numeri pubblicati: <http://edicola.sifweb.org/edicola/novitaregolatorie/pagina/archivio>

DISCLAIMER - Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura.

La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia.

IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI.

SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto.

Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari.

Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro.

Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione di "SIF Novità Regolatorie" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

Ricezione newsletter

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13.

Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96).

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.

Società Italiana di Farmacologia - Segreteria Organizzativa

Viale Abruzzi 32, 20131 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 29520179

Sito Web: <http://www.sifweb.org> - E-mail: sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it