

---

## SIF Novità Regolatorie Numero 15, Novembre 2015

---

### SOMMARIO

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

- **AIFA rilancia la campagna di comunicazione sul corretto uso degli antibiotici**
- **Aggiornamento delle liste di trasparenza del 16/11/2015**
- **Attività di rimborso alle Regioni in attuazione del meccanismo prezzo/volume previsto per Sovaldi/Harvoni**
- **Attivazione delle procedure di applicazione di *Managed Entry Agreements* per il Registro di Harvoni®**
- **Aggiornamento del Registro di Esbriet® e di Adcetris®**
- **Modifiche Piani Terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali**
- **Carenza di medicinali - modalità di richiesta d'importazione dall'estero per Agrippal S1®, Bexsero®, Florinef®, Tetraxim®, Tubertest®, Vaqta®**

### *Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie*

- **Nuova indicazione europea per aflibercept**
- **Approvazione del CHMP per la combinazione ambrisentan-tadalafil nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare**
- **Approvazione UE per l'estensione delle indicazioni d'uso di azacitidina per la leucemia mieloide acuta**
- **Parere positivo CHMP per talimogene laherparepvec, prima immuno-terapia oncolitica per il melanoma avanzato**
- **Il CHMP ha approvato il secukinumab per il trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica**
- **FDA approva nuovo farmaco *long acting* per il trattamento dell'emofilia A**
- **Nuovo regime anti-HIV quattro in uno a base di tenofovir alafenamide approvato da FDA**
- **FDA approva trabectedina per il trattamento del liposarcoma e del leiomiomasarcoma**
- **Approvazione FDA della combinazione cobimetinib-vemurafenib per il melanoma metastatico**
- **FDA approva osimertinib per il tumore del polmone**
- **Warning FDA per due farmaci anti-epatite C nei cirrotici**
- **Farmaco di Teva riceve lo status FDA di terapia fortemente innovativa per le discinesie tardive.**
- **La FDA approva nuovo trattamento orale per il mieloma multiplo**

### *Prontuari regionali*

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

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

### **AIFA rilancia la campagna di comunicazione sul corretto uso degli antibiotici**

In concomitanza con la Settimana Mondiale di Sensibilizzazione all'Uso Responsabile degli Antibiotici (16-22 novembre 2015) promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e con la Giornata Europea degli Antibiotici (18 novembre 2015) promossa dal Centro Europeo per il Controllo e la Prevenzione delle Malattie (ECDC), l'AIFA ha rilanciato la campagna di comunicazione sul corretto uso di questa classe di farmaci. "Senza regole gli Antibiotici non funzionano", questo il titolo dell'iniziativa che mira a sensibilizzare cittadini e operatori sanitari a un ricorso prudente e razionale agli antibiotici e a diffondere maggiore consapevolezza sul crescente fenomeno dell'antibiotico-resistenza. È sufficiente seguire poche ma fondamentali regole per far sì che gli antibiotici costituiscano davvero una difesa di salute pubblica efficace e soprattutto perché continuino a esserlo anche in un prossimo futuro.

L'AIFA, unitamente all'impegno nello sviluppo di nuovi antibiotici, è convinta che l'efficacia della comunicazione e la correttezza dell'informazione rappresentino una vera responsabilità per le Istituzioni per la promozione e la tutela della salute dei pazienti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-rilancia-la-campagna-di-comunicazione-sul-corretto-uso-degli-antibiotici>

---

### **Aggiornamento delle liste di trasparenza del 16/11/2015**

Al fine di consentire alle Regioni e Province autonome una omogenea applicazione di quanto previsto dall'art. 9, comma 5 della Legge 8 agosto 2002, n. 178, l'AIFA pubblica l'elenco dei medicinali e i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 16 novembre 2015 comprensivi della riduzione prevista ai sensi della determinazione del 3 luglio 2006, dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione del 27 settembre 2006, dell'art.9 comma 1, della Legge 28 febbraio 2008 n.31 (*Pay back*) e del comma 9 dell'art.11 del D.L.78/2010 convertito con modificazioni dalla Legge del 30 luglio 2010, n.122.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/liste-di-trasparenza-aggiornamento-del-16112015>

---

### **Attività di rimborso alle Regioni in attuazione del meccanismo prezzo/volume previsto per Sovaldi®/Harvoni®**

L'AIFA comunica che in applicazione dei termini dell'accordo confidenziale prezzo/volume sottoscritto con la ditta Gilead per i medicinali Sovaldi® e Harvoni®, è stato raggiunto il secondo scaglione di sconto al SSN.

La ditta provvederà a restituire attraverso emissione di note di credito alle Regioni, anziché tramite *payback* come previsto da precedente determinazione, l'importo di 193.780.597 euro, con le modalità e la tempistica indicate dalla determinazione AIFA n. 1427/2015 pubblicata nella GU n. 264 del 12/11/2015 ad oggetto: "Attività di rimborso

alle regioni in attuazione del meccanismo prezzo/volume”. Tale modalità di restituzione garantisce la piena applicazione dell’accordo nonché un flusso finanziario più favorevole sia alle Regioni che all’Azienda.

Le note di credito saranno riproporzionate tra le diverse strutture sanitarie della Regione in base ai dati del Registro AIFA e dovranno essere comunicate sia ad AIFA che alle Regioni entro le scadenze stabilite.

Si conferma che il modello di rimborsabilità negoziato tra AIFA e la ditta Gilead dimostra di concorrere in modo efficace alla sostenibilità del SSN, garantendo l’accesso per i pazienti italiani a questi medicinali innovativi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/sovaldiharvoni-attivita%20di-rimborso-alle-regioni-attuazione-del-meccanismo-prezzovolume-0>

---

### **Attivazione delle procedure di applicazione di *Managed Entry Agreements* per il Registro di Harvoni®**

Si informano gli utenti dei Registri farmaci sottoposti a monitoraggio AIFA che, a partire dal 11/11/2015, sono attive le procedure di applicazione degli accordi di condivisione del rischio, ovvero i *Managed Entry Agreements* (MEAs), per il Registro di Harvoni®.

Per quanto riguarda le specifiche del singolo accordo di condivisione del rischio, si prega di fare riferimento agli schemi MEAs già inviati nei mesi scorsi ai Referenti regionali.

Al fine di evitare situazioni di difficile gestione, prima di procedere all’invio delle Richieste di Rimborso (RdR), si consiglia di verificare i dati inseriti nei Registri.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamenti-su-attivazione-delle-procedure-di-applicazione-di-managed-entry-agreements-111>

---

### **Aggiornamento del Registro di Esbriet® e di Adcetris®**

Facendo seguito alla comunicazione del 01/09/2015, si informano gli utenti dei Registri farmaci sottoposti a monitoraggio che a partire dal 11/11/2015 è presente sulla piattaforma web l’aggiornamento del Registro di Esbriet®, per la seguente indicazione terapeutica:

- trattamento di fibrosi polmonare idiopatica (*Idiopathic Pulmonary Fibrosis - IPF*) da lieve a moderata

A partire dal 13/11/2015, inoltre, è disponibile sulla piattaforma web la seguente modifica del Registro di Adcetris®:

- i pazienti che interrompono/sospendono il trattamento con brentuximab per trapianto autologo di cellule staminali, è possibile indicare in scheda di rivalutazione tale motivazione per poter riprendere il trattamento in caso di recidiva, senza dover terminare il trattamento.

Si specifica che tale modifica è attiva solo per la seguente indicazione per i pazienti al punto2:

Adcetris è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario:

- in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure,

- in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aggiornamento-versione-registro-esbriet-16112015>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/modifica-registro-adcetrin-16112015>

---

### **Modifiche Piani Terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali**

Si informano gli utenti dei Registri farmaci sottoposti a Monitoraggio che è stata modificata la finestra temporale della scheda di rivalutazione dei Piani Terapeutici dei nuovi anticoagulanti orali per tutte le indicazioni. Nello specifico, la rivalutazione rimane obbligatoria ai fini di una nuova prescrizione senza la necessità di inserirla entro 30 giorni dalla fine del ciclo precedente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Chiarimento\\_PT\\_web\\_based\\_AIFA\\_20151118.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Chiarimento_PT_web_based_AIFA_20151118.pdf)

---

### **Carenza di medicinali - modalità di richiesta d'importazione dall'estero per Agrippal S1®, Bexsero®, Florinef®, Tetraxim®, Tubertest®, Vaqta®**

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibili aggiornamenti relativi ai seguenti farmaci non reperibili sul territorio nazionale per i quali sono state autorizzate procedure di importazione dall'estero su richiesta dell'azienda:

- Agrippal S1®, vaccino influenzale, inattivato, antigene di superficie – sospensione iniettabile in siringa pre-riempita,
- Bexsero®, vaccino contro il meningococcico di gruppo B (rDNA, componente, adsorbito) sospensione iniettabile in siringa pre-riempita,
- Florinef®, fludrocortisone acetato, 0,1mg/cpr,
- Tetraxim®, vaccino adsorbito antidifterico, antitetanico, antipertossico (componente acellulare), antipolio (inattivato), sospensione iniettabile 1 siringa pre-riempita senza ago con 2 aghi separati,
- Tubertest®, derivato proteico purificato della tubercolina,
- Vaqta®, vaccino contro l'epatite A, inattivato, adsorbito – 1 siringa pre-riempita con 2 aghi separati – formulazione per adulti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med\\_Agrippal\\_17.11.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med_Agrippal_17.11.2015.pdf)

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med\\_Bexsero\\_12.11.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med_Bexsero_12.11.2015.pdf)

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/MED\\_FLORINEF\\_10.11.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/MED_FLORINEF_10.11.2015.pdf)

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med\\_Tetraxim\\_18.11.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med_Tetraxim_18.11.2015.pdf)

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med\\_Tubertest\\_12.11.2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Med_Tubertest_12.11.2015.pdf)

[http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina\\_Vaqta.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/determina_Vaqta.pdf)

---

*Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie*

### **Nuova indicazione europea per aflibercept**

Nuova indicazione europea per aflibercept, che ha ricevuto il via libera definitivo dalla Commissione Europea per il trattamento della neo-vascolarizzazione coroideale da miopia patologica (mCNV). Il farmaco è già indicato per il trattamento negli adulti con degenerazione maculare neo-vascolare correlata all'età (AMD essudativa), compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale), compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME). Aflibercept è una proteina di fusione completamente umana che blocca in modo altamente specifico e potente tutte le isoforme del VEGF, ma è attivo anche contro il fattore di crescita placentare (PlGF), il quale pure ha un ruolo chiave nella regolazione dell'angiogenesi patologica alla base della malattia. La mCNV è la complicanza più diffusa e pericolosa in termini di riduzione della capacità visiva legata alla miopia grave. Nei pazienti affetti da mCNV non trattata la prognosi a lungo termine è sfavorevole con il 90% circa dei pazienti affetti che sviluppa una grave perdita della vista entro cinque anni. La perdita visiva derivante dalla CNV miopica, che di solito colpisce le persone prima dei 50 anni, esercita un effetto profondo sulla produttività, la situazione finanziaria, le aspettative di carriera e la qualità della vita dei soggetti in età lavorativa.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002392/WC500194109.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002392/WC500194109.pdf)

---

#### **Approvazione del CHMP per la combinazione ambrisentan-tadalafil nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare**

Il CHMP dell'EMA ha espresso parere positivo per l'estensione delle indicazioni di ambrisentan anche per la prima linea nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare in combinazione con tadalafil. Il via libera dell'EMA si basa sui dati dello studio Ambition, che ha confrontato l'efficacia e la sicurezza della combinazione rispetto ad entrambe le molecole in monoterapia in pazienti *naïve*. Lo studio ha mostrato che la combinazione di ambrisentan e tadalafil ha ridotto del 50% il rischio di fallimento clinico nei pazienti con *naïve* al trattamento rispetto alla monoterapia. La decisione definitiva da parte della Commissione europea è prevista entro dicembre.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000839/WC500195903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000839/WC500195903.pdf)

---

#### **Approvazione UE per l'estensione delle indicazioni d'uso di azacitidina per la leucemia mieloide acuta**

La Commissione europea ha approvato l'estensione delle indicazioni di azacitidina includendo il trattamento di pazienti adulti di età pari o superiore a 65 anni con leucemia mieloide acuta (LMA) non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT). L'indicazione si estende ai pazienti che hanno una quota di blasti midollari > 30% ampliando l'indicazione attualmente approvata che prevede l'uso del farmaco unicamente nei pazienti affetti da LMA con <30% di blasti. L'estensione delle indicazioni si basa sui dati dello studio AMLAZA001 multicentrico, di fase III, randomizzato, in aperto, che ha arruolato pazienti di almeno 65 anni con diagnosi di LMA "de novo" o secondaria e con una percentuale di blasti nel midollo osseo superiore

al 30%, randomizzati a ricevere azacitidina oppure un trattamento standard, convenzionale (CCR). I pazienti randomizzati a ricevere azacitidina sono stati 241 mentre i trattati con CCR prefissato sono stati 247. I pazienti inseriti in questo studio nel braccio convenzionale non sono stati trattati tutti allo stesso modo ma alcuni con AraC (citarabina) a basse dosi, altri con chemioterapia intensiva o con terapia di supporto. Questo perché erano pazienti anziani non sempre giudicati idonei a una chemioterapia intensiva per la presenza di co-morbidità o per le condizioni cliniche generali; quindi, nei casi in cui non è indicata la chemioterapia intensiva viene utilizzato il trattamento con AraC a basse dosi oppure con terapia di supporto (BSC). I risultati dello studio hanno mostrato che la sopravvivenza mediana globale (OS) è stata di 10.4 mesi per i pazienti trattati con azacitidina rispetto a 6.5 mesi per i pazienti trattati con CCR, differenza che tuttavia non è risultata statisticamente significativa ( $p=0.0829$ ). I risultati hanno anche mostrato che la sopravvivenza a un anno è stata del 47% per i pazienti trattati con azacitidina rispetto al 34% per i pazienti trattati con CCR. Da sottolineare anche il profilo di tollerabilità di azacitidina, aspetto questo non secondario quando ci si riferisca ad una popolazione di pazienti anziani notoriamente più esposta alle complicanze da chemioterapia intensiva.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/000978/WC500194134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000978/WC500194134.pdf)

---

### **Parere positivo CHMP per talimogene laherparepvec, prima immuno-terapia oncolitica per il melanoma avanzato**

Il CHMP ha espresso parere favorevole all'autorizzazione all'immissione in commercio di talimogene laherparepvec per il trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma non resecabile con metastasi regionali o distali (stadio IIIB, IIIC e IVM1a) senza coinvolgimento di ossa, cervello, polmoni o altri organi viscerali. Il farmaco è un virus herpes simplex di tipo 1 (HSV 1) attenuato, ottenuto mediante la delezione funzionale di 2 geni e l'inserimento della sequenza codificante per il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) umano. Se approvato dalla Commissione Europea, potrebbe essere il primo di una classe di nuovi agenti conosciuti come immunoterapie oncolitiche. Somministrato attraverso iniezione intra-lesionale, il farmaco ha la capacità di indurre la morte delle cellule tumorali e innescare una risposta immunitaria antitumorale. Il parere favorevole è basato su uno studio di Fase III internazionale, randomizzato, in aperto che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di talimogene laherparepvec in confronto al fattore di crescita per le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) in pazienti con melanoma allo stadio IIIB, IIIC e IV, nei quali non fosse fattibile la resezione chirurgica. Nello studio su 436 pazienti, il farmaco ha migliorato in maniera significativa il tasso di DRR (*durable response rate*), *endpoint* primario del trial, definita come la percentuale di pazienti con risposta completa (CR) o parziale (PR) mantenuta in maniera continuativa per almeno sei mesi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002771/WC500195907.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002771/WC500195907.pdf)

---



### **Il CHMP ha approvato il secukinumab per il trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica**

Il CHMP dell'EMA ha approvato l'utilizzo del secukinumab in Europa per il trattamento dei pazienti affetti da spondilite anchilosante (SA) e artrite psoriasica (AP) che hanno risposto in modo inadeguato alle terapie convenzionali. Il secukinumab è il primo di una nuova classe di farmaci inibitori dell'interleuchina17A (IL17A) a essere raccomandato per il trattamento della SA e della AP. Gli studi di Fase III con il secukinumab hanno dimostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto al placebo dei segni e dei sintomi di SA e di AP. Sono stati osservati miglioramenti clinici già a partire dalla settimana 3 e fino alla settimana 52, con benefici riportati in tutte le popolazioni di pazienti, sia quelli *naïve* sia quelli non *naïve* a un precedente trattamento con terapie anti-TNF $\alpha$ . Il profilo di sicurezza del secukinumab ha dimostrato di essere coerente con quello riportato nel corso di studi clinici su molteplici indicazioni che hanno coinvolto più di 9600 pazienti. Gli studi registrativi di Fase III che hanno fatto parte del programma di sperimentazione clinica con il secukinumab e che hanno fornito i dati di efficacia e sicurezza per la sottomissione della domanda al CHMP sono stati MEASURE 1 e MEASURE 2 per la SA e FUTURE 1 e FUTURE 2 per la AP.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/003729/WC500195905.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/003729/WC500195905.pdf)

---

### **FDA approva nuovo farmaco *long acting* per il trattamento dell'emofilia A**

L'FDA ha approvato Adynovate (fattore antiemofilico ricombinante pegilato) una versione a lunga emivita del fattore ottavo della coagulazione indicato per il trattamento dell'emofilia A, sia come profilassi sia come terapia *on-demand*. Adynovate è stato realizzato modificando tramite peghilazione la molecola di Advate, il trattamento anti-emofilia A più usato al mondo con oltre 12 anni di esperienza. Il nuovo farmaco consente una somministrazione bi-settimanale. Negli studi pivotal di fase III che sono serviti per la registrazione del farmaco, Adynovate ha dimostrato la sua efficacia nei pazienti con emofilia A sia quando utilizzato quale profilassi di *routine* sia come terapia *on-demand* per trattare gli episodi di sanguinamento. I partecipanti sono stati assegnati a una profilassi con il farmaco due volte alla settimana (120 pazienti) oppure al trattamento al bisogno con dosi comprese (17 pazienti). Il trattamento sperimentale ha centrato l'*endpoint* primario, rappresentato dalla prevenzione degli episodi emorragici con la profilassi rispetto al trattamento al bisogno. I pazienti nel braccio sottoposto alla profilassi due volte alla settimana hanno mostrato una riduzione del 95% del tasso annualizzato mediano di sanguinamento rispetto a quelli del braccio trattato al bisogno (rispettivamente 1,9 contro 41,5). Inoltre, il farmaco si è dimostrato efficace nel trattamento di tutti gli episodi emorragici, il 95,9% dei quali sono stati controllati con uno o due infusioni. Sul fronte della sicurezza, nessun paziente ha sviluppato inibitori del farmaco né sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati al trattamento, comprese le reazioni di ipersensibilità. Sono state segnalate sette reazioni avverse in sei pazienti, tra cui mal di testa, diarrea, nausea e vampate di calore.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472643.htm>

---

**Nuovo regime anti-HIV quattro in uno a base di tenofovir alafenamide approvato da FDA**

L'FDA ha approvato un nuovo regime anti-HIV a singola compressa, in monosomministrazione, a base di elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir alafenamide (TAF) 10 mg. Tenofovir alafenamide (TAF) è un nuovo inibitore nucleotidico della trascrittasi inversa (*nucleotide reverse transcriptase inhibitor*, NRTI) che ha dimostrato un'elevata efficacia antivirale a un dosaggio pari a meno di un decimo del dosaggio di tenofovir disoproxil fumarato (TDF), nonché parametri di laboratorio migliori in termini di funzionalità renale e salute ossea. Lo sviluppo di TAF fa seguito ad oltre 10 anni di successo terapeutico del TDF, del quale TAF è un pro-farmaco. Uno dei vantaggi clinici del farmaco è la possibilità di ridurre l'impatto nei riguardi del metabolismo renale (tubulo prossimale). Con TAF si osserva una pur variabile disfunzione del tubulo renale prossimale, e in particolare l'associazione con un variabile impoverimento della matrice ossea, se prolungate nel tempo, hanno la potenzialità di determinare un crescente rischio di fratture patologiche, condizione quest'ultima che mal si integra in una prospettiva di terapia ininterrotta e di invecchiamento dei pazienti in trattamento. La registrazione del farmaco è supportata da dati a 48 settimane da due studi di fase 3 (Studi 104 e 111) in cui il regime ha raggiunto il suo obiettivo primario di non inferiorità rispetto a Stribild (elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabina 200 mg/tenofovir disoproxil fumarato 300 mg) nei pazienti adulti *naïve* al trattamento. L'FDA non lo raccomanda per i pazienti con grave insufficienza renale. Il farmaco riporta un *boxed warning*, per il rischio dell'accumulo di acido lattico nel sangue e gravi problemi al fegato. Inoltre non è approvato per il trattamento di pazienti con infezione da virus dell'epatite B cronica.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm471300.htm>

---

**FDA approva trabectedina per il trattamento del liposarcoma e del leiomiomasarcoma**

La FDA ha approvato trabectedina per il trattamento di pazienti affetti da liposarcoma (LPS) o leiomiomasarcoma (LMS) inoperabile o metastatico in precedenza trattati con antracicline. Il liposarcoma e il leiomiomasarcoma sono tra i tipi più diffusi di sarcoma dei tessuti molli e questo è il primo trattamento appositamente approvato per l'LPS negli Stati Uniti. L'approvazione si basa sui dati relativi all'efficacia clinica e alla sicurezza ottenuti in uno studio di Fase III in aperto, controllato, che ha valutato trabectedina rispetto alla dacarbazina, confermando i benefici clinici dei precedenti studi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm468832.htm>

---

**Approvazione FDA della combinazione cobimetinib-vemurafenib per il melanoma metastatico**

La FDA ha approvato la combinazione di cobimetinib e vemurafenib per il trattamento del melanoma metastatico o non resecabile, con mutazione V600 del gene BRAF. L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III coBRIM, un *trial pivotal* randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco, che ha valutato la sicurezza e l'efficacia della combinazione di cobimetinib e vemurafenib rispetto al solo vemurafenib



in pazienti *naïve*. Nello studio, la combinazione aveva portato la mediana di sopravvivenza libera da progressione (PFS) a 12,3 mesi rispetto ai 7,2 mesi con vemurafenib in monoterapia ( $p < 0,0001$ ). Lo studio coBRIM aveva mostrato anche tassi di risposta più elevati con cobimetinib e vemurafenib rispetto a vemurafenib in monoterapia. Il tasso di risposta obiettiva (ORR) con la combinazione era del 70 per cento (risposta completa [CR] del 16%, risposta parziale [PR] del 54%) rispetto al 50% (CR dell'11%, PR del 40%) nel braccio di vemurafenib ( $p < 0,0001$ ). Il profilo di sicurezza di cobimetinib e vemurafenib era in linea con i dati di sicurezza precedentemente segnalati. Lo scorso 25 settembre il farmaco ha ricevuto il parere favorevole del CHMP europeo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm471934.htm>

---

### **FDA approva osimertinib per il tumore del polmone**

L'FDA ha approvato l'uso di osimertinib per il trattamento dei pazienti con tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC) in fase metastatica positivi alla mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFRm) e positivi alla mutazione T790M dell'EGFR, la cui malattia sia progredita nonostante l'impiego di una terapia con un inibitore tirosin-chinasico (TK). Il farmaco è stato sviluppato per minimizzare l'impatto su due recettori biologici, noti come il recettore dell'insulina (IR) e il recettore del fattore di crescita insulinosimile (IGFR), al fine di ridurre il rischio di iperglicemia (elevati livelli di glucosio nel sangue). L'iperglicemia può portare alla necessità di trattare i pazienti con farmaci supplementari. I pazienti affetti dalla forma EGFRm del NSCLC, riscontrabile nel 10-15 % dei pazienti affetti da NSCLC in Europa e nel 30-40 % dei pazienti con NSCLC in Asia, risultano particolarmente sensibili al trattamento con gli inibitori dell'EGFR TK attualmente disponibili. Tuttavia, i tumori sviluppano quasi sempre una resistenza al trattamento, portando alla progressione della malattia, in circa due terzi dei casi causata dalla mutazione secondaria T790M. Allo stato attuale, non è disponibile nessuna *target therapy* approvata per il trattamento dei tumori con questa mutazione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm>

---

### **Warning FDA per due farmaci anti-epatite C nei cirrotici**

La tripla a dose fissa ombitasvir, paritaprevir, e ritonavir insieme al dasabuvir e la combinazione di ombitasvir, paritaprevir e ritonavir, (quest'ultima approvata solo per il genotipo 4) possono causare danno epatico grave in pazienti con sottostante malattia epatica avanzata. Per tale motivo, l'FDA ha richiesto un aggiornamento dei foglietti illustrativi dei due farmaci, che passano da "non raccomandati in pazienti cirrotici in Child Pugh B" a controindicati per questa categoria di pazienti. Nei pazienti classificati come Child Pugh C i due farmaci rimarranno controindicati, come lo sono stati sin dalla loro approvazione. Nel caso della tripla, l'aggiornamento include anche una raccomandazione per i medici di valutare l'evidenza di scompenso epatico prima del trattamento e durante il trattamento in pazienti cirrotici. L'FDA raccomanda anche agli operatori sanitari di monitorare attentamente segni e sintomi di qualsiasi peggioramento della malattia epatica, come ascite, encefalopatia epatica, varici

emorragia e/o aumento della bilirubina diretta nel sangue. La variazione viene a seguito di segnalazioni post-marketing di scompenso epatico e insufficienza epatica, compreso il trapianto di fegato o di esiti fatali, in pazienti trattati con tali trattamenti anti-HCV, con o senza ribavirina (RBV). La maggior parte dei pazienti affetti da queste gravi esiti avevano evidenza di cirrosi avanzata prima di iniziare la terapia. Dall'approvazione della tripletta nel mese di dicembre 2014 e dell'associazione nel luglio 2015, almeno 26 casi in tutto il mondo, sottoposti alla FAERS (FDA *Adverse Event Reporting System*), sono stati considerati possibilmente o probabilmente correlati all'assunzione di questi trattamenti. Nella maggior parte dei casi, il danno epatico si era verificato entro 14 settimane dall'inizio del trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicinalProducts/ucm468757>

---

### **Farmaco di Teva riceve lo status FDA di terapia fortemente innovativa per le discinesie tardive.**

Importante riconoscimento al farmaco sperimentale di Teva noto con la sigla SD809 (tetrabenazina) e studiato per i disturbi ipercinetici del movimento, condizione per la quale negli Stati Uniti non ci sono ancora terapie approvate. L'FDA ha concesso a questo prodotto lo status di terapia fortemente innovativa ("*Breakthrough Therapy*") per il trattamento di pazienti con discinesia tardiva moderata-grave. SD809 è un farmaco sperimentale orale, che agisce inibendo il trasporto vescicolare della monoamina 2 (VMAT2) ed è progettato per regolare i livelli di dopamina. Il riconoscimento è arrivato sulla base dei dati dello studio di fase II/III denominato *Aim to Reduce Movements in Tardive Dyskinesia* (ARMTD) nel quale SD809 è stato confrontato con il placebo per misurare il cambiamento rispetto al basale misurato con la scala *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS). I risultati mostrano che i pazienti che assumono SD809 hanno raggiunto un miglioramento di 3,0 punti del punteggio AIMS rispetto a 1,6 punti ottenuti con il placebo per un effetto clinicamente significativo. E' stato anche riportato un favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità. Il prodotto è già in fase di revisione della FDA per la malattia di Huntington e viene anche sviluppato per la sindrome di Tourette.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.tevapharm.com/news/teva\\_announces\\_breakthrough\\_therapy\\_designation\\_for\\_sd\\_809\\_granted\\_by\\_fda\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_tardive\\_dyskinesia\\_11\\_15.aspx](http://www.tevapharm.com/news/teva_announces_breakthrough_therapy_designation_for_sd_809_granted_by_fda_for_the_treatment_of_tardive_dyskinesia_11_15.aspx)

---

### **FDA approva nuovo trattamento orale per il mieloma multiplo**

L'FDA ha concesso l'approvazione per ixazomib in combinazione con altre due terapie per il trattamento di persone affette da mieloma multiplo che hanno ricevuto almeno una precedente terapia.

Ixazomib è un farmaco antitumorale chiamato inibitore del proteasoma che opera bloccando gli enzimi delle cellule del mieloma multiplo, ostacolando la loro capacità di crescere e sopravvivere. Si tratta del primo inibitore del proteasoma orale ed è approvato in combinazione con un altro trattamento approvato dalla FDA per il mieloma multiplo, lenalidomide e desametasone (un tipo di corticosteroide).

La sicurezza e l'efficacia del farmaco sono state dimostrate in uno studio clinico internazionale randomizzato in doppio cieco su 722 pazienti con recidiva di

mieloma multiplo o che non avevano risposto al trattamento precedente. I partecipanti allo studio hanno ricevuto ixazomib in combinazione con lenalidomide e desametasone o un placebo più lenalidomide e desametasone. I pazienti trattati con ixazomib hanno vissuto più a lungo senza peggioramento della malattia rispetto ai partecipanti trattati con l'altro regime. La FDA ha concesso a ixazomib la designazione di farmaco orfano.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm473771.htm>

## Prontuari regionali

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

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia	Sicilia	Circolare	05.11.15	Novembre	2015
Aggiornamento del Prontuario Terapeutico Ospedaliero/Territoriale della Regione Sicilia - Integrazione alla nota prot. n. 84557 del 05/11/2015	Sicilia	Circolare	05.11.15	Novembre	2015
Aggiornamento parziale del Prontuario Terapeutico Regionale di cui alla DGR n. 56/94 del 29 dicembre 2009.	Sardegna	Decreto Assessorile	42	Novembre	2015
Centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Xiapex (collagenasi di <i>Clostridium Histolyticum</i> ). Integrazione D.D. n. 165/2015	Puglia	Determinazione	378	Novembre	2015
Farmaci biosimilari - appropriatezza prescrittiva e sostenibilità economica - Aggiornamento	Sicilia	Circolare	11	Novembre	2015
Individuazione Centri autorizzati alla prescrizione di medicinali antivirali per l'epatite C:modifiche ed integrazioni alla DGRT n. 33 del 21 gennaio 2013.	Toscana	Delibera Giunta Regionale	1057	Novembre	2015
Individuazione Centri prescrittori medicinali sottoposti a registro AIFA: "Nivolumab BMS", "Imnovid" e altri	Liguria	Delibera Giunta Regionale	1208	Novembre	2015
Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco nivolumab inserito nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento di seconda linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato ad istologia squamosa.	Veneto	Decreto Dirigenziale	309	Novembre	2015
Ricognizione centri regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione della specialità medicinale Erivedge (vismodegib) per il trattamento del carcinoma basocellulare, previsto dal Registro dei Farmaci Sottoposti a Monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	392	Novembre	2015
Ricognizione centri regionali autorizzati alla utilizzazione e	Puglia	Determinazione	399	Novembre	2015

prescrizione delle specialità medicinali Arzerra (ofatumamab), Atriance (nelarabine), Bosulif (bosutinib), Dacogen (decitabine), Iclusig (ponatinib), Sprycel (dasatinib), Tassigna (nilotinib), Trisenox (triossido di arsenico), Vidaza (azacitidine) e Zydelig (idelalisib) per il trattamento delle Leucemie e specifiche indicazioni, previste dai Registri dei Farmaci Sottoposti a Monitoraggio AIFA.					
--	--	--	--	--	--

Fonte della tabella: Azygos srl

---

### **SIF Novità Regolatorie n°14 – Ottobre 2015 - Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)**

*Registrazione del Tribunale di Milano n° 214 del 02/07/2015*

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago

Comitato di redazione: Prof. Giovambattista De Sarro, Prof.ssa Antonietta Martelli

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).

**EDICOLA VIRTUALE SIF** - Archivio numeri pubblicati: <http://edicola.sifweb.org/edicola/novitaregolarie/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](http://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](mailto: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](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](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.

**Società Italiana di Farmacologia –**

Segreteria Organizzativa: Viale Abruzzi 32 - 20131 Milano

Sede operativa: Via Giovanni Pascoli 3 – 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 29520179

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