

---

## SIF Novità Regolatorie Numero 21, Maggio 2016

---

### SOMMARIO

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

- **Avvio del Progetto pilota VHP per la valutazione congiunta degli studi clinici tra AIFA e Comitati Etici**
- **Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale (gennaio/dicembre 2015)**
- **Come integrare i punti di vista dei pazienti negli studi clinici dei farmaci antitumorali. Nuova guida EMA**
- **Regime di fornitura per i medicinali a base del principio attivo finasteride da 1 mg**
- **Lista 648 e Fondo AIFA 5%: attivata nuova casella di posta dedicata**
- **Uso compassionevole: attivata nuova casella di posta dedicata**
- **Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Keytruda® e Enbrel®**

### *Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie*

- **HIV: AIFA approva la rimborsabilità della co-formulazione atazanavir/cobicistat**
- **Disponibile in Italia propranololo orale pediatrico per il trattamento dell'emangioma infantile**
- **Fibrosi polmonare idiopatica: nintedanib rimborsato dal SSN**
- **Cancro della prostata metastatico, enzalutamide rimborsata SSN prima della chemio**
- **EMA: nuovo trattamento per il linfoma follicolare**
- **EMA raccomanda l'approvazione di Zavicefta per i pazienti con limitate opzioni di trattamento**
- **Emofilia B, approvazione europea per fattore IX ricombinante *long acting***
- **Ipertensione polmonare, via libera europeo per selexipag**
- **Mieloma multiplo, via libera europeo per elotuzumab**
- **FDA approva farmaco per il trattamento di psicosi nel Parkinson**
- **FDA approva farmaco per il trattamento del carcinoma uroteliale**
- **Combinazioni di niacina e fenofibrato con statine, passo indietro dell'FDA: approvazioni ritirate**
- **Sarcoma dei tessuti molli, *priority review* per olaratumab**

### *Prontuari regionali*

- **Aggiornamento dei documenti relativi ad attività regolatorie regionali per il mese di maggio 2016**

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

### **Avvio del Progetto pilota VHP per la valutazione congiunta degli studi clinici tra AIFA e Comitati Etici**

Lunedì 16 maggio 2016 è partito ufficialmente il *Progetto pilota VHP per la valutazione congiunta AIFA e Comitati Etici (CE)*. Lo scopo del progetto è quello di testare il modello di valutazione coordinata tra AIFA e i CE delle sperimentazioni cliniche e di evidenziare eventuali criticità in modo tale da essere pronti quando il nuovo Regolamento sulle sperimentazioni cliniche (Regolamento n. 536/2014) entrerà in vigore. Tale Regolamento, che abroga la Direttiva 2001/20/CE, prevede che la valutazione degli studi clinici sia coordinata tra le singole autorità competenti europee con l'obiettivo di snellire e semplificare le procedure di autorizzazione degli studi clinici. Per favorire l'adeguamento a tale modello, gli Stati europei hanno già dato il via ad un progetto pilota per la valutazione armonizzata dei protocolli clinici che si svolgono in più Stati dell'UE, dal nome *Voluntary Harmonization Procedure (VHP)*. La VHP si applica su base volontaria agli studi clinici di fase I-IV multicentrici che vengono svolti in diversi Stati membri dell'UE e permette la valutazione coordinata dei trial in un'unica soluzione contemporanea per tutti gli Stati coinvolti nella sperimentazione. Il modello valutativo della VHP si basa quindi su quanto previsto dal Regolamento 536/2014, ma esclude il parere dei Comitati Etici, che viene recepito solo in fase nazionale. Il progetto e le specifiche linee guida sono stati condivisi in via preliminare con le Regioni, i Comitati Etici e gli *stakeholder* che desiderano aderire al progetto. Le linee guida descrivono nel dettaglio le modalità operative che dovranno essere seguite durante l'attività di valutazione congiunta e sono disponibili sul sito AIFA insieme alla lista dei comitati etici che hanno aderito al progetto e che pertanto potranno quindi essere coinvolti dagli Sponsor che vorranno usufruire di questa opportunità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/avvio-del-progetto-pilota-vhp-la-valutazione-congiunta-degli-studi-clinici-tra-aifa-e-comita>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-aggiornata-dei-comitati-etici-aderenti-al-progetto-pilota-vhp-19052016>

---

### **Monitoraggio della Spesa Farmaceutica Nazionale e Regionale (gennaio/dicembre 2015)**

Come da adempimento AIFA ai sensi della Legge 222/2007 e della Legge 135/2012, condotto sulla base dei dati di spesa convenzionata dell'OsMed e delle DCR acquisite dalle Regioni, nonché dei dati acquisiti dall'NSIS del Ministero della Salute, relativi alla tracciabilità del farmaco (DM 15 luglio 2004) ed alla distribuzione diretta e per conto (DM 31 luglio 2007), è stato pubblicato il monitoraggio della spesa farmaceutica nazionale e regionale relativo ai mesi gennaio/dicembre 2015

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/monitoraggio-della-spesa-farmaceutica-nazionale-e-regionale-gennaio-dicembre-2015-25052016b>

**Come integrare i punti di vista dei pazienti negli studi clinici dei farmaci antitumorali. Nuova guida EMA**

L'EMA ha pubblicato una nuova guida sull'uso delle misure per la rilevazione degli esiti riferiti dal paziente (PRO) negli studi oncologici. La nuova guida è un'appendice alla linea guida sulla valutazione dei medicinali antitumorali nell'uomo, che è stata rivista l'ultima volta nel luglio 2013.

Il documento di orientamento è stato elaborato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) e dal suo Gruppo di Lavoro Oncologico (ONCWP); esso descrive l'uso delle misure per la rilevazione degli *outcome* riferiti dal paziente (PRO) e della qualità di vita correlata alla salute (HRQOL) negli studi clinici. La guida riconosce l'importanza di portare il punto di vista dei pazienti sulla loro malattia e sul trattamento che ricevono all'interno della valutazione dei benefici e dei rischi dei farmaci anti-cancro.

La nuova guida fornisce raccomandazioni per l'integrazione dei PRO e degli HRQL nello sviluppo clinico dei farmaci antitumorali e consulenza sulla progettazione, la conduzione e l'analisi degli studi PRO. L'esperienza dei pazienti su come un trattamento impatti sul loro benessere e la vita di tutti i giorni è un aspetto importante della valutazione dei benefici clinici dei nuovi farmaci. I PRO includono alcuni dati segnalati direttamente da un paziente sulla base della propria percezione della malattia e dei suoi metodi consolidati.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/04/news\\_detail\\_002515.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002515.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

---

**Regime di fornitura per i medicinali a base del principio attivo finasteride da 1 mg**

Con Determinazione AIFA n. 520 del 14.04.2016 è stato definito il nuovo regime di fornitura per le confezioni dei medicinali a base del principio attivo finasteride da 1 mg. Il regime stabilito è RNR (medicinale soggetto a prescrizione medica da rinnovare volta per volta).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/regime-di-fornitura-i-medicinali-base-del-principio-attivo-finasteride-da-1-mg-06052016>

---

**Lista 648 e Fondo AIFA 5%: attivata nuova casella di posta dedicata**

AIFA ha attivato una nuova casella di posta elettronica dedicata, alla quale inviare eventuali richieste di informazioni e/o di inserimento di un medicinale nell'elenco istituito ai sensi della legge 648/96 e di accesso al Fondo Aifa 5%.

L'Agenzia raccomanda i soggetti interessati di inviare le suddette richieste al seguente indirizzo di posta elettronica: 648.fondo5.rsc@aifa.gov.it

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/lista-648-e-fondo-aifa-5-attivata-nuova-casella-di-posta-dedicata>

---

**Uso compassionevole: attivata nuova casella di posta dedicata**

AIFA ha attivato per degli operatori del settore sanitario una nuova casella di posta elettronica alla quale rivolgersi per eventuali comunicazioni e/o richieste regolatorie relative al D.M 8 Maggio 2003 “Uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica”.

Per le suddette richieste e l’invio della documentazione necessaria l’AIFA raccomanda ai soggetti interessati di inviare una mail all’indirizzo: [usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it](mailto:usocompassionevole.rsc@aifa.gov.it).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/uso-compassionevole-attivata-nuova-casella-di-posta-dedicata>

---

**Pubblicazione schede di monitoraggio Registro Keytruda® e Enbrel®**

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale n° 108 del 10/05/2016 della Determina n° 589/2016, a partire dal 11/05/2016 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Keytruda per le seguenti indicazioni terapeutiche: “in monoterapia è indicato nel trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti”.

Inoltre, si comunica che i referenti regionali potranno procedere all’abilitazione dei Centri sanitari autorizzati, a partire dal 16/05/2016.

A seguito della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale del 26-05-2016 n. 122, a partire dal 26-05-2016 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale ENBREL per la seguente nuova indicazione terapeutica: “trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)”.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-keytruda-12052016>

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-enbrel-27052016>

---

*Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie***HIV: AIFA approva la rimborsabilità della co-formulazione atazanavir/cobicistat**

AIFA ha approvato la rimborsabilità della coformulazione atazanavir/cobicistat compresse in associazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento dei pazienti adulti con HIV-1, senza mutazioni note associate a resistenza ad atazanavir. L’approvazione della Commissione Europea è basata sui dati dello studio GS-US-216-0114, uno studio clinico randomizzato in doppio cieco (692 pazienti) che ha valutato la sicurezza e l’efficacia di atazanavir 300 mg con cobicistat 150 mg (344 pazienti) rispetto ad atazanavir 300 mg con ritonavir 100 mg (348 pazienti), un altro potenziatore farmacocinetico, in combinazione con emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato in pazienti adulti naïve al trattamento. A 48 settimane, l’85% dei pazienti nel braccio atazanavir+cobicistat ha raggiunto il successo virologico (HIV-1 RNA) Questi risultati sono stati confermati dai dati a lungo termine alla settimana 144, con tassi di successo e

fallimento virologico rispettivamente del 72% e dell'8% nel braccio atazanavir+cobicistat, e del 74% e del 5% nel braccio atazanavir+ritonavir.. Nello studio clinico nessun paziente, che ha assunto atazanavir+cobicistat e ha manifestato fallimento virologico, ha sviluppato resistenza agli inibitori delle proteasi nel corso delle 144 settimane.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=2&id=21415>

---

### **Disponibile in Italia propranololo orale pediatrico per il trattamento dell'emangioma infantile**

È stato recentemente autorizzato in Italia il primo farmaco a base di propranololo in soluzione orale per il trattamento degli emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono terapia sistemica in bambini di età compresa tra le 5 settimane e i 5 mesi.

L'emangioma infantile, il più frequente tumore benigno dell'età pediatrica, in Italia colpisce circa il 4-6% dei neonati. Le cause sono ancora sconosciute, anche se si ipotizza possano concorrere alla sua insorgenza il sesso femminile del nascituro, l'età materna avanzata, la placenta previa e la prematurità. Dopo una prima comparsa, segue una fase proliferativa che dura dai 6 agli 8 mesi e che talvolta può prolungarsi fino a 20 mesi. Successivamente, la patologia si stabilizza, fino a regredire in modo spontaneo entro qualche anno. Tuttavia nel 10-12% circa di casi, che in Italia equivalgono a circa 2.500-3.000 bambini, la localizzazione della lesione può determinare complicanze cliniche, estetiche e psicologiche anche severe, ad esempio, in presenza di un emangioma localizzato in aree delicate come le palpebre, le orecchie, il naso, la bocca o la zona urogenitale può interferire con le normali funzioni o, addirittura, mettere a rischio la vita, nel caso di emangiomi che ostruiscono le vie aeree superiori.

La sicurezza e l'efficacia del propranololo soluzione orale sono state verificate attraverso un trial clinico internazionale, condotto su 460 bambini in 16 paesi, pubblicato nel 2015 sul *New England Journal of Medicine*.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=2&id=21316>

---

### **Fibrosi polmonare idiopatica: nintedanib rimborsato dal SSN**

Nintedanib è un inibitore delle tirosin-chinasi (TKI), che ha come bersaglio tre recettori dei fattori di crescita che hanno dimostrato di essere potenzialmente coinvolti nella patogenesi delle Fibrosi Polmonare Idiopatica: il recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR), il recettore del fattore di crescita fibroblastico (FGFR) e il recettore del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR).

Tale molecola è stata approvata dall'EMA nel gennaio 2015, per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica. Nintedanib, trattamento che ha dimostrato di rallentare la progressione della fibrosi polmonare idiopatica, è da oggi rimborsabile dal Sistema Sanitario nazionale italiano. Il farmaco che ha dimostrato di rallentare del 50% la progressione della fibrosi polmonare idiopatica, è da oggi rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale italiano.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=33&id=21400>

---

### **Cancro della prostata metastatico, enzalutamide rimborsata SSN prima della chemio**

Enzalutamide è un agente ormonale orale di ultima generazione dotato di un meccanismo di azione innovativo in quanto inibisce in maniera potente il recettore degli androgeni, il testosterone, che è il “motore” di crescita del tumore prostatico, bloccando i diversi passaggi della cascata di *signalling* del recettore. Si tratta di un farmaco capace di bloccare in maniera potente e duratura il recettore degli androgeni, che è una molecola chiave nel processo di crescita e metastatizzazione della cellula tumorale prostatica.

AIFA ha autorizzato l'indicazione pre-chemioterapia di enzalutamide, già utilizzato dopo fallimento del trattamento chemioterapico.

Lo studio multicentrico di fase III PREVAIL, che ha arruolato pazienti non sottoposti a chemioterapia, ha dimostrato che enzalutamide riduce la crescita delle cellule neoplastiche e provoca la regressione del tumore; induce un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza globale a confronto del trattamento con placebo (OS: 35,3 mesi vs 31,3) e una riduzione del 29,4% del rischio di decesso; offre inoltre un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione radiografica anche nei pazienti con metastasi viscerali.

Enzalutamide rappresenta un importante strumento per il miglioramento della strategia terapeutica del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, con un buon profilo di tollerabilità.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=22&id=21454>

---

### **EMA: nuovo trattamento per il linfoma follicolare**

L'EMA ha raccomandato l'estensione dell'indicazione del medicinale Gazyvaro (obinutuzumab) per il trattamento di pazienti con linfoma follicolare. Il farmaco deve essere utilizzato in combinazione con bendamustina nei pazienti precedentemente trattati con chemioterapia. Gazyvaro era stato già autorizzato nell'Unione Europea nel luglio 2014 per l'uso in combinazione con clorambucile nei pazienti affetti da leucemia linfatica cronica (LLC) non trattata in precedenza. Il linfoma follicolare e la leucemia linfatica cronica sono due tumori rari che colpiscono i linfociti B, globuli bianchi che combattono le infezioni. Nel linfoma follicolare il corpo produce cellule B anomale che si accumulano nei linfonodi. Nonostante esistano trattamenti efficaci per il linfoma follicolare, la malattia spesso si ripresenta, diventando sempre più aggressiva e resistente ai trattamenti esistenti.

La raccomandazione del Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) dell'EMA si basa sui risultati di uno studio di fase III che ha confrontato gli effetti di Gazyvaro in combinazione con bendamustina, seguito da Gazyvaro come trattamento di mantenimento, con gli effetti della sola bendamustina, in 321 pazienti con linfoma follicolare che non avevano risposto alla chemioterapia o la cui malattia era progredita nonostante la chemioterapia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/04/news\\_detail\\_002522.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002522.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

---

**EMA raccomanda l'approvazione di Zavicefta per i pazienti con limitate opzioni di trattamento**

EMA ha raccomandato la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Zavicefta (ceftazidime/avibactam), una nuova opzione di trattamento contro i batteri multi-resistenti. Zavicefta è una combinazione fissa di avibactam, un nuovo inibitore della beta-lattamasi, e ceftazidime, un antibiotico appartenente alla classe delle cefalosporine di terza generazione già approvato in Europa. La resistenza alle cefalosporine e ad un'altra classe di antibiotici, i carbapenemi, è aumentata negli ultimi tempi, in particolare nei batteri Gram-negativi, ed è motivo di grande preoccupazione. I beta-lattamasi sono enzimi coinvolti nella resistenza batterica a questi antibiotici. Inibendo l'azione di questi enzimi, avibactam ripristina l'attività di ceftazidime contro i patogeni ceftazidime-resistenti. Questo agente antibatterico è attivo anche contro molte *Enterobacteriaceae* resistenti ai carbapenemi, un'area in cui attualmente c'è un grande bisogno medico insoddisfatto in quanto i pazienti hanno poche opzioni terapeutiche a disposizione a causa della resistenza al trattamento. Il CHMP ha ritenuto opportuno rendere disponibile Zavicefta per i pazienti con infezioni causate da batteri Gram-negativi, quando non hanno, o hanno poche, opzioni terapeutiche per combattere la malattia.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/04/news\\_detail\\_002523.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/04/news_detail_002523.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

---

**Emofilia B, approvazione europea per fattore IX ricombinante *long acting***

La Commissione Europea ha approvato Alprolix, *Coagulation Factor IX (Recombinant), Fc Fusion Protein*, per l'utilizzo in pazienti adulti e bambini affetti da emofilia B. Il farmaco è sviluppato congiuntamente da Sobi e Biogen. Alprolix è il primo trattamento per l'emofilia B che richiede iniezioni meno frequenti quando utilizzato per prevenire o ridurre la frequenza dei sanguinamenti.

L'efficacia e la sicurezza del prodotto è stata valutata in due studi clinici di Fase III, B-LONG e Kids B-LONG, che hanno valutato la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica del prodotto in questa patologia.

B-LONG è uno studio in aperto di fase 3 condotto a livello internazionale, che ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica (variazione della concentrazione del farmaco nell'organismo) di rFIXFc in 123 maschi, dai 12 anni in su, affetti da gravi forme di emofilia B e con una storia di almeno 100 giorni di terapia con i sostituti del fattore IX attualmente disponibili. È stato, quindi, esaminato l'effetto di rFIXFc in profilassi, come trattamento episodico (on demand) e durante l'intervento chirurgico (gestione perioperatoria). Nella fase iniziale del regime di profilassi, le dosi sono state fissate a 50 IU/kg una volta alla settimana o a 100 IU/kg ogni 10 giorni. La dose o l'intervallo di tempo tra un'infusione e l'altra potevano essere variate a seconda delle indicazioni cliniche. Lo studio Kids B-LONG è uno studio internazionale, in aperto, multicentrico di Fase 3, che ha coinvolto 30 ragazzi con emofilia B grave con almeno 50 precedenti esposizioni a terapie con il fattore IX. Lo studio è stato condotto in 16 centri per il trattamento dell'emofilia in sei diversi Paesi. Lo studio si propone di valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di rFIXFc. La dose di profilassi settimanale è stata fissata a 50-60 IU/kg, con possibilità di aggiustamento della dose o dell'intervallo di tempo tra un'infusione e l'altra in funzione delle condizioni del paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=3&id=20734>

---

### **Ipertensione polmonare, via libera europeo per selexipag**

La Commissione Europea (CE) ha approvato selexipag per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti in classe WHO II e III, utilizzato in monoterapia o in associazione a inibitori della fosfodiesterasi 5 e/o con antagonisti del recettore dell'endotelina. La CE ha approvato selexipag per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in pazienti in classe WHO II e III, utilizzato in monoterapia o in associazione a inibitori della fosfodiesterasi 5 e/o con antagonisti del recettore dell'endotelina. Selexipag è un profarmaco che viene metabolizzato in un agonista selettivo del recettore prostanoide IP. Si tratta di un farmaco orale, più facile da assumere rispetto agli analoghi della prostaciclina già disponibili e che vanno somministrati per via endovenosa. La domanda di registrazione si è basata principalmente sui dati provenienti da uno studio di fase III, il GRIPHON *study*, condotto su 1156 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare il farmaco sperimentale selexipag ha ridotto del 39% la morbilità e la mortalità rispetto al placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=33&id=21463>

---

### **Mieloma multiplo, via libera europeo per elotuzumab**

La Commissione Europea ha approvato elotuzumab per la terapia del mieloma multiplo in pazienti che hanno già ricevuto uno o più trattamenti precedenti.

Elotuzumab è un anticorpo sperimentale immuno-stimolante che ha come bersaglio SLAMF7 (*Signaling Lymphocyte Activation Molecule*), una glicoproteina di superficie altamente e uniformemente espressa nelle cellule di mieloma e sulle cellule *Natural Killer* (NK), ma non nei tessuti normali o nelle cellule staminali ematopoietiche.

Si pensa che elotuzumab agisca attraverso un duplice meccanismo d'azione: legandosi a SLAMF7 sulle cellule NK, le attiva direttamente, e legandosi a SLAMF7 sulle cellule di mieloma, le rende sensibili al riconoscimento e alla distruzione da parte delle cellule NK. A tale anticorpo è stata precedentemente concessa lo status di "breakthrough therapy" sia da FDA che da EMA.

I dati che hanno portato all'approvazione preliminare di questo nuovo agente derivano dallo studio ELOQUENT-2 (CA204-004), un trial di fase III, multicentrico, in aperto, che ha valutato elotuzumab in combinazione con lenalidomide e desametasone vs lenalidomide e desametasone in pazienti con mieloma multiplo in recidiva o refrattario. L'aggiunta di elotuzumab ha esteso la sopravvivenza di 4,2 mesi.

Lo studio ha arruolato 646 pazienti che avevano ricevuto da una a tre terapie precedenti e che non erano refrattari a lenalidomide. La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana nel braccio ELd è risultata di 19,4 mesi vs 14,9 mesi nel braccio Ld, con una riduzione del 30% del rischio di progressione della malattia, che si è mantenuta costante a due anni. Il beneficio di PFS è stato osservato in tutti i sottogruppi predefiniti di pazienti. I pazienti nel braccio ELd sono stati esposti a lenalidomide per una durata maggiore del 30% (o una mediana di circa 5 mesi) rispetto a quelli del braccio Ld.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:  
<http://www.pharmastar.it/?cat=3&id=21407>

---

### **FDA approva farmaco per il trattamento di psicosi nel Parkinson**

L'FDA ha approvato Nuplazid (pimavanserin) per i pazienti con psicosi associata alla malattia di Parkinson.

L'efficacia del farmaco è stata dimostrata con uno studio clinico della durata di sei settimane che ha coinvolto 199 pazienti. Il farmaco ha dimostrato di essere superiore al placebo nel ridurre la frequenza e la gravità delle allucinazioni e dei deliri senza peggiorare i sintomi primari del morbo di Parkinson.

Come con altri farmaci antipsicotici atipici, Nuplazid riporta un *Boxed Warning* che avvisa gli operatori sanitari circa un aumento del rischio di morte associato con l'uso di questi farmaci per il trattamento di persone anziane con psicosi correlata al Parkinson.

Il farmaco ha ottenuto dall'FDA la *Breakthrough Therapy Designation* per il trattamento delle allucinazioni e deliri associati al morbo di Parkinson. Al farmaco è stata inoltre concessa dall'Agenzia americana la revisione prioritaria, concessa ai medicinali che offrono un significativo miglioramento in termini di sicurezza ed efficacia nel trattamento di gravi patologie.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm498442.htm>

---

### **FDA approva farmaco per il trattamento del carcinoma uroteliale**

FDA ha approvato atezolizumab per trattare il carcinoma uroteliale. Questo è il primo farmaco della sua categoria (inibitori PD-1 / PD-L1) approvato per il trattamento di questo tipologia di cancro. Il farmaco ha ottenuto l'indicazione per il trattamento dei pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico in progressione dopo una terapia a base di platino nel *setting* metastatico o per i pazienti che mostrano un peggioramento della malattia entro 12 mesi dalla chemioterapia neoadiuvante o adiuvante. Il suo meccanismo di azione inibisce il legame di PD-L1 a PD-1, il che può riattivare le cellule immunitarie sopresse, ma lascia intatte le interazioni PD-L1/PD-1, che possono preservare l'omeostasi immunitaria.

La sicurezza e l'efficacia del farmaco sono state studiate in un trial clinico a braccio singolo che ha coinvolto 310 pazienti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico. Questo studio ha misurato la percentuale di pazienti che hanno sperimentato riduzione completa o parziale dei loro tumori.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm501762.htm>

---

### **Combinazioni di niacina e fenofibrato con statine, passo indietro dell'FDA: approvazioni ritirate**

FDA sta ritirando le approvazioni che aveva precedentemente concesso riguardanti l'uso di niacina e fenofibrato con statine per il trattamento dell'ipercolesterolemia a causa della mancanza di benefici cardiovascolari.

La decisione coinvolge tutti farmaci prodotti da una sola azienda (AbbVie) e, in particolare, l'indicazione di niacina a rilascio prolungato (Niaspan) e fenofibrato

(Trilipix), così come Advicor e Simcor, entrambe specialità che combinano la niacina con una statina.

Sulla base di diversi grandi studi di outcome cardiovascolari, tra i quali AIM-HIGH, ACCORD e HPS2-THRIVE, l'FDA ha stabilito che le prove scientifiche non supportano più la conclusione che una riduzione farmaco-indotta dei livelli di trigliceridi e/o aumento dei livelli di colesterolemia-HDL in pazienti trattati con statine si traduce in una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

Nel 2011 era stato interrotto prematuramente, 18 mesi prima del previsto, il trial AIMHIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes*), in cui niacina a lento rilascio e alte dosi era data in aggiunta a terapia con una statina in pazienti con malattia cardiovascolare, ipertrigliceridemia e ridotti livelli di colesterolemia-HDL per un un piccolo e inspiegato incremento di ictus ischemico nel gruppo niacina.

Nel trial ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) era stata invece una terapia di combinazione con fenofibrato e simvastatina ha non raggiungere l'obiettivo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fatali, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio di malattia cardiovascolare.

Con il più recente HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the incidence of Vascular Events*), la terapia con niacina (in aggiunta a un statina), molecola ritenuta in grado di innalzare i livelli di colesterolemia-HDL, ha mostrato un profilo di tossicità non accettabile per la maggior parte dei pazienti.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=19&id=21361>

---

### **Sarcoma dei tessuti molli, *priority review* per olaratumab**

Olaratumab, un anticorpo monoclonale ha ricevuto lo status di *priority review* dell'FDA per il trattamento dei sarcomi dei tessuti molli. Il farmaco è stato sviluppato per essere utilizzato in combinazione con la doxorubicina in pazienti non eleggibili a una terapia curative con chirurgia e radioterapia. La fase III è stata avviata dall'FDA americana, a seguito dei dati positivi raccolti al termine dello studio clinico di fase II, dove l'associazione di olaratumab alla chemioterapia standard dei sarcomi dei tessuti molli in 460 pazienti di 136 centri nel mondo aveva dimostrato un vantaggio di sopravvivenza superiore ai 10 mesi. Lo studio di fase III prevede la somministrazione del farmaco a bersaglio molecolare a 14 pazienti italiani, sopra i 18 anni, non operabili, con sarcoma dei tessuti molli, non GIST (tumori stromali gastrointestinali) e non affetti da sarcoma di Kaposi.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.pharmastar.it/?cat=4&id=21356>

---

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di maggio 2016)**

<b>Oggetto</b>	<b>Regione</b>	<b>Tipo atto</b>	<b>Numero</b>	<b>Mese</b>	<b>Anno</b>
Approvazione elenco dei Centri di riferimento delle malattie rare	Liguria	Delibera Giunta Regionale	401	Maggio	2016
Attivazione ed individuazione della rete dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci soggetti a Registro di monitoraggio AIFA dell'area oncoematologica.	Veneto	Decreto Dirigenziale	48	Maggio	2016
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano Ofev® (nintedanib) per l'indicazione "trattamento negli adulti della fibrosi polmonare idiopatica (IPF)	Sardegna	Determinazione	475	Maggio	2016
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano Novastan® (argaroban) per l'indicazione " Anticoagulazione in pazienti adulti con trombocitopenia di tipo II indotta da eparina, che richiedono una terapia antitrombotica per via parenterale. La diagnosi deve essere confermata mediante il test HIPAA (test dell'attivazione delle piastrine indotta da eparina) o da un test equivalente".	Sardegna	Determinazione	492	Maggio	2016
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco per uso umano Xtandi® (enzalutamide) per l'indicazione "trattamento di soggetti adulti maschi con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione, asintomatici o lievemente sintomatici dopo fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non è ancora clinicamente indicata"	Sardegna	Determinazione	476	Maggio	2016
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale (Opdivo® (nivolumab) per le indicazioni "trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti" e "trattamento in monoterapia del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti"	Sardegna	Determinazione	473	Maggio	2016
Centri regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale per uso umano Hemangiolo® per l'indicazione "trattamento degli emangiomi infantili in fase proliferativa che richiedono una terapia sistemica: emangiomi che costituiscono una minaccia per la vita o per le funzioni; emangiomi ulcerati accompagnati da dolore e/o non rispondenti ai normali interventi di medicazione; emangiomi a rischio di cicatrici o deformazioni permanenti".	Sardegna	Determinazione	478	Maggio	2016

Centri regionali autorizzati alla prescrizione e somministrazione intravitale di EYLEA® (aflibercept) per l'indicazione "trattamento negli adulti della compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca e RVO centrale)".	Sardegna	Determinazione	474	Maggio	2016
Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 329 del 22.12.2015 recante "Primo aggiornamento dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci biologici nelle aree reumatologica, dermatologica e gastroenterologica e del relativo documento di indirizzo regionale (DGR n. 641 del 7 maggio 2013)". Farmaci biologici paziente adulto - area gastroenterologica (malattie infiammatorie croniche intestinali). Integrazione: Entyvio® (vedolizumab)	Veneto	Decreto Dirigenziale	46	Maggio	2016
Integrazione dei Centri regionali abilitati alla formulazione della diagnosi e del piano terapeutico per i medicinali della Nota AIFA 85 (memantina, galantamina, rivastigmina, donepezi) e per i medicinali a base di risperidone, clozapina, quetiapina, olanzapina)	Sardegna	Determinazione	495	Maggio	2016
Ricognizione Centri Regionali autorizzati alla utilizzazione e prescrizione delle specialità medicinali Opdivo, Tafinlar, Yervoy e Zelboraf per il trattamento del melanoma e specifiche indicazioni, previsto dai Registri dei Farmaci Sottoposti a Monitoraggio AIFA.	Puglia	Determinazione	293	Maggio	2016
Aggiornamento aprile 2016 del Prontuario Terapeutico Regionale adottato con DGR 213/2016	Emilia Romagna	Determinazione	8419	Maggio	2016
Approvazione elenco dei Centri di riferimento delle malattie rare	Liguria	Delibera Giunta Regionale	401	Maggio	2016
Individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci a carico del Servizio sanitario nazionale secondo le indicazioni dell'Agenzia italiana del farmaco – AIFA	Trentino Alto Adige	Decreto Assessorile	6629	Maggio	2016

Fonte della tabella: Azygos srl

### SIF Novità Regolatorie n°21 – Maggio 2016 - Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)

**EDICOLA VIRTUALE SIF** - Archivio numeri pubblicati: <http://edicola.sifweb.org/edicola/novitaregolarie/pagina/archivio>

Registrazione del Tribunale di Milano n° 214 del 02/07/2015 - ISSN 2465-1362

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).

**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@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).