**SIF Novità Regolatorie
Numero 38,****Dicembre 2017**

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

Registri AIFA: l'Agenzia fornisce informazioni sui dati dei trattamenti con i nuovi farmaci per la cura dell'epatite C 1
Attivazione del Registro SPINRAZA..... 1
AIFA pubblica il Rapporto Vaccini 2016..... 1
Nota di chiarimento in merito alla Determina n. 1185/2017 (Determina Volibris) 2

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie 2

Cancro della prostata metastatico, abiraterone più ADT approvato in Europa come terapia iniziale..... 2
Parere europeo positivo per semaglutide, nuovo GLP-1 long acting..... 3
Parere positivo all'approvazione in Europa di Cx601 (darvadstrocel) per la cura delle fistole perianali..... 3
Parere positivo per burosumab per ipofosfatemia X-linked..... 4
Approvazione europea per guselkumab per la psoriasi..... 4
Approvazione FDA ixekizumab per l'artrite psoriasica..... 5
Approvazione FDA del biosimilare dell'insulina lispro 5

Prontuari regionali..... 6

Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di dicembre 2017) 6

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

Registri AIFA: l'Agenzia fornisce informazioni sui dati dei trattamenti con i nuovi farmaci per la cura dell'epatite C

L'AIFA fornisce in maniera sistematica, tramite aggiornamenti settimanali, dati pubblici circa i trattamenti con i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta di seconda generazione (DAAs) per la cura dell'epatite C cronica raccolti dai Registri di monitoraggio AIFA.

Nell'ambito del Piano di eradicazione dell'infezione da HCV in Italia, l'AIFA ha ridefinito i criteri di trattamento per l'Epatite C cronica.

Gli 11 criteri, scaturiti dal dialogo con le Società scientifiche e condivisi con la Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia, consentiranno di trattare tutti i pazienti per i quali è indicata e appropriata la terapia.

Inoltre, sarà possibile inserire nei Registri anche i pazienti che, in seguito al fallimento di regimi di trattamento senza interferone, abbiano necessità di essere ritrattati con un'associazione di almeno 2 farmaci antivirali ad azione diretta di seconda generazione (DAAs).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.aifa.gov.it/content/registri-aifa-l%E2%80%99agenzia-fornisce-informazioni-sui-dati-dei-trattamenti-con-i-nuovi-farma191>

Attivazione del Registro SPINRAZA

A partire dal 11/12/2017, è presente sulla piattaforma web il Registro per la seguente indicazione terapeutica: "trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA) 5q".

Inoltre, si informano gli utenti che in funzione di quanto previsto dalla Determina pubblicata in G.U., i dati relativi al periodo che va dal 28/09/2017 al 11/12/2017 dovranno essere trasferiti nella piattaforma web con la data effettiva di inizio trattamento e la compilazione delle singole prescrizioni e dispensazioni finora somministrate.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.aifa.gov.it/content/attivazione-del-registro-spinraza-12122017>

<http://www.aifa.gov.it/content/implementazione-nuovo-report-sas-dettaglio-dispensazioni-spinraza-22122017>

AIFA pubblica il Rapporto Vaccini 2016

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato il Rapporto sulla Sorveglianza Postmarketing dei Vaccini in Italia 2016, che descrive i risultati complessivi delle analisi condotte per tipologia di vaccino sulle segnalazioni inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel corso del 2016.

Il Rapporto prende in esame tutte le sospette reazioni avverse inserite nel 2016 nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, comprese quelle insorte negli anni precedenti, in linea con tutti i dati resi disponibili dall'Agenzia (rapporto OSMED, report RAM). Dalla valutazione delle segnalazioni inserite nel 2016 non è emerso al momento nessun segnale di sicurezza per i vaccini autorizzati. Le segnalazioni su vaccini inserite in Rete nel 2016 sono state 4.766 (11%

del totale delle segnalazioni a farmaci e vaccini). Di queste, 3.256 segnalazioni (68%) si riferiscono a sospette reazioni avverse che si sono verificate nel 2016.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.aifa.gov.it/content/aifa-pubblica-il-rapporto-vaccini-2016-0>

Nota di chiarimento in merito alla Determina n. 1185/2017 (Determina Volibris)

In merito alla Determina AIFA n. 1185/2017 recante “Nuove indicazioni terapeutiche del medicinale per uso umano «Volibris®», non rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale” (pubblicato in GU n. 162 del 13 Luglio 2017), l’Agenzia Italiana del Farmaco precisa che la non rimborsabilità all’impiego di Volibris® in combinazione con altri farmaci autorizzati per il trattamento dell’ipertensione polmonare arteriosa è da intendersi riferita al solo impiego in prima linea di trattamento (pazienti naive). Solo questo ambito di utilizzo è infatti stato oggetto dello studio AMBITION. L’utilizzo del farmaco Volibris® in combinazione con altri farmaci autorizzati per il trattamento dell’ipertensione polmonare arteriosa è invece rimborsato nella terapia sequenziale, cioè nei casi in cui l’iniziale monoterapia con Volibris® sia successivamente integrata con un secondo farmaco, in caso di risposta clinica non soddisfacente.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.aifa.gov.it/content/nota-di-chiarimento-merito-alla-determina-n-11852017-13122017>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Cancro della prostata metastatico, abiraterone più ADT approvato in Europa come terapia iniziale

La Commissione Europea ha approvato l’ampliamento dell’autorizzazione all’immissione in commercio di abiraterone acetato e prednisone/prednisolone per includere la possibilità di utilizzo in uno stadio più precoce del carcinoma alla prostata metastatico rispetto alle indicazioni approvate.

Fino a pochi anni fa, un paziente con diagnosi sincrona di metastasi e carcinoma prostatico seguiva un percorso standard: l’ormonoterapia (ovvero il blocco androgenico totale), per poi passare ai chemioterapici o a nuove terapie ormonali in caso diventasse resistente.

In combinazione con la terapia di privazione androgenica (ADT), abiraterone acetato più prednisone/prednisolone adesso potrà essere utilizzato per il trattamento di uomini adulti con tumore della prostata metastatico e ad alto rischio sensibile alla terapia ormonale (mHSPC). La raccomandazione CHMP si basa sui dati provenienti dallo studio di Fase 3 LATITUDE, un trial multinazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per determinare se i pazienti con mHNPC recentemente diagnosticati, che hanno fattori prognostici ad alto rischio, beneficiano dell’aggiunta di abiraterone acetato e prednisone alla terapia di privazione degli androgeni (ADT) vs placebo e ADT.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/ema/cancro-della-prostata-metastatico-abiraterone-pi-adt-approvato-in-europa-come-terapia-iniziale--25354>

Parere europeo positivo per semaglutide, nuovo GLP-1 long acting

Il parere positivo si riferisce all'uso di semaglutide come aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico per il trattamento del diabete di tipo 2 negli adulti. Il medicinale potrà essere utilizzato sia in monoterapia quando la metformina risulti mal tollerata oppure in aggiunta ad altri farmaci antidiabetici.

Semaglutide, nuovo agonista del recettore per il GLP-1, si configura come una decisa innovazione nella sua classe di appartenenza, sia per la mono somministrazione settimanale sia per i dati di superiorità con altri esponenti della stessa classe (dulaglutide, exenatide).

Anche i dati di safety cardiovascolare e quelli relativi alla perdita di peso sono positivi.

Diversi studi in fasi 3a completati dall'Azienda hanno coinvolto oltre 8mila soggetti adulti con diabete di tipo 2, tra cui individui ad alto rischio cardiovascolare e con malattie renali. Uno degli studi, SUSTAIN-6, è un trial che ha coinvolto 3297 pazienti di durata biennale condotto su richiesta dell'Fda per valutare i risultati cardiovascolari.

Nei cinque studi registrativi del programma SUSTAIN, semaglutide ha ridotto l'emoglobina A1c da 1,5 a 1,8 punti percentuali e l'impiego è stato anche associato ad una perdita di peso da 4,5 a 6,4 kg. L'effetto collaterale più comune è stato la nausea da lieve a moderata.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/ema/diabete-di-tipo-2-parere-positivo-europeo-per-semaglutide-nuovo-glp-1-long-acting-25558>

Parere positivo all'approvazione in Europa di Cx601 (darvadstrocel) per la cura delle fistole perianali

Circa il 10/15 % dei pazienti affetti da Morbo di Crohn e fino al 28% a seconda delle statistiche sviluppa anche delle fistole (canali che si formano vicino all'ano collegandolo all'esterno provocando un dolore costante e molto fastidioso) e si stima che sarebbero circa 33.500 i pazienti eleggibili alla nuova terapia in Europa.

Le terapie per questi effetti secondari del Crohn attualmente includono antibiotici, immunosoppressori, anti-Tnf e infine la chirurgia e comunque, nessun trattamento produce benefici a lungo termine e si rischiano sempre alcune complicazioni.

Cx601 si basa su cellule staminali allogene derivate da tessuto adiposo raccolte da un donatore e sviluppate in laboratorio. Il trattamento, somministrato in una unica soluzione, mantiene risultati a lungo termine.

La frazione vascolare di tessuto adiposo stromale autologo (ADSVF) è riconosciuta come una fonte facilmente accessibile di cellule con proprietà angiogeniche, anti-infiammatorie e rigenerative.

I risultati di uno studio clinico di Fase III (Admire-cd) completato nel 2015 che ha arruolato 212 pazienti e con due anni di follow up hanno confermato l'efficacia del trattamento. Lo studio si basa sull'ipotesi innovativa dell'azione combinata di ADSVF associata alle caratteristiche generali trofiche di micro innesti di grasso che potrebbero essere utili per i pazienti con Crohn e fistole perianali refrattarie.

I risultati del trial hanno dimostrato che una singola dose di CX601 porta benefici a lungo termine nei pazienti affetti da Crohn con una complessa fistola perianale. Questi benefici sono stati confermati dopo il completamento dello studio di 52 settimane e dopo un controllo a 104 settimane. Tra i pazienti trattati con le staminali Cx601, l'analisi della popolazione *intention-to-treat* ha mostrato una remissione a un anno nel 56,3% dei pazienti rispetto al 51,5% a 24 settimane e al 38,6% e al 35,6% del placebo, rispettivamente a un anno e a sei mesi. Anche il tasso di ricadute è stato inferiore nel gruppo di pazienti trattati con Cx601, dove a un anno

dall'iniezione delle staminali, i tre quarti della popolazione che aveva risposto a 24 settimane non presentava ricadute, contro il 55,9% tra la popolazione trattata con placebo.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/ema/fistole-perianali-da-crohn-parere-europeo-positivo-per-le-staminali-allogeniche-di-takeda--25570>

Parere positivo per burosumab per ipofosfatemia X-linked

Burosumab è un anticorpo monoclonale umano anti-FGF23, sviluppato per il trattamento dell'ipofosfatemia X-linked (XLH) con evidenza radiografica di malattie ossee nei bambini di 1 anno di età, negli anziani e negli adolescenti. XLH è un disturbo muscolo-scheletrico raro, genetico, cronico e progressivo, caratterizzato da un'eccessiva escrezione di fosfato nelle urine con conseguente ipofosfatemia. E' una malattia a trasmissione dominante legata al cromosoma X, caratterizzata da mineralizzazione inadeguata e da anomalie scheletriche tra cui: rachitismo, progressivo incurvamento della gamba, osteomalacia, dolore osseo, andatura ondeggiante, bassa statura, insufficienza motoria, debolezza muscolare, stenosi spinale, entesopatia e osteoartrite.

Il trattamento convenzionale di XLH consiste in dosi giornaliere multiple di fosfato e vitamina D attiva per contrastare gli effetti in eccesso di FGF23, ma non corregge la malattia sottostante.

FGF23 è un ormone che riduce la fosfatemia e i livelli di vitamina D attiva, regolando l'escrezione di fosfato e la produzione di vitamina D attiva ad opera del rene. Burosumab è stato progettato per legarsi al FGF23 e, di conseguenza, inibirne l'eccessiva attività biologica. Bloccando l'eccesso di FGF23 nei pazienti con XLH e TIO, KRN23 aumenta il riassorbimento di fosfato del rene e aumenta la produzione di vitamina D, che migliora l'assorbimento intestinale di fosfato e di calcio.

Sono in corso degli studi di fase III su adulti e fase II e III in pazienti pediatrici con XLH.

Il farmaco è stato sviluppato per trattare la XLH e l'osteomalacia neoplastica TIO, patologie caratterizzate da eccesso di attività di FGF23.

L'osteomalacia neoplastica (TIO) è una malattia caratterizzata da tumori in genere benigni che producono livelli eccessivi di FGF23 e che può portare a grave osteomalacia, fratture, dolori muscolari e ossei e debolezza muscolare.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/ema/ipofosfatemia-x-linked-parere-positivo-per-burosumab-25568>

Approvazione europea per guselkumab per la psoriasi

La Commissione europea ha approvato il farmaco biotecnologico guselkumab per la terapia di pazienti adulti con psoriasi da moderata a severa candidati alla terapia sistemica.

Guselkumab è il primo farmaco che inibisce in maniera selettiva l'interleukina-23, una citochina che gioca un ruolo chiave nella psoriasi.

Il farmaco viene somministrato ogni 8 settimane sotto forma di iniezione sottocutanea, dopo due dosi iniziali alla settimana 0 e 4.

L'approvazione si basa sui risultati di un programma di sviluppo clinico che includeva oltre 2mila pazienti arruolati in tre studi di fase 3: VOYAGE 1 e 2 e NAVIGATE. Questi trial hanno confrontato l'inibitore dell'IL-23 con adalimumab e ustekinumab.

Uno studio di fase III attualmente in corso sta anche valutando l'efficacia di guselkumab nei confronti di secukinumab.

Alla 16° settimana, almeno 7 dei 10 pazienti trattati con guselkumab hanno raggiunto almeno il 90% di pelle libera da lesioni (PASI 90) e più dell'80% ha evidenziato la pelle completamente senza lesioni o quasi senza lesioni. I pazienti che hanno conseguito il PASI 90 alla settimana 28 hanno mantenuto tale risposta alla settimana 48. Il farmaco ha inoltre ha migliorato la psoriasi del cuoio capelluto e i sintomi della psoriasi a placche, compresi prurito, dolore, sensazione di fitte alla pelle, bruciore e integrità della pelle.

Gli eventi avversi riportati in almeno l'1% dei pazienti trattati con guselkumab durante le prime 16 settimane degli studi VOYAGE 1 e 2 includevano: rinofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori, cefalea, artralgia, reazioni del sito di iniezione, ipertensione, diarrea, gastroenterite, stanchezza, mal di schiena. Il tipo di eventi avversi segnalati è rimasto costante per 48 settimane di trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/ema/psoriasi-approvazione-europea-per-guselkumab-25376>

Approvazione FDA ixekizumab per l'artrite psoriasica

L'FDA ha approvato ixekizumab, anticorpo monoclonale diretto contro la interleukina 17 per il trattamento degli adulti con artrite psoriasica attiva (PsA).

L'ixekizumab si lega all'interleuchina 17A bloccandone l'azione e riducendo l'attività del sistema immunitario; in tal modo, riduce i sintomi della psoriasi.

Può essere somministrato da solo o in combinazione con un farmaco antireumatico convenzionale che modifica la malattia, come il metotrexato e non deve essere usato in pazienti con precedenti gravi reazioni di ipersensibilità, come anafilassi, a ixekizumab o eccipienti.

L'efficacia e la sicurezza del farmaco è stata determinata dai risultati di due studi di Fase 3 randomizzati in doppio cieco e controllato con placebo - SPIRIT-P1 e SPIRIT-P2 - che hanno arruolato oltre 670 pazienti adulti con PsA attiva.

In entrambi gli studi, ai pazienti è stato richiesto di avere una diagnosi di PsA attiva da almeno sei mesi e almeno tre articolazioni dolenti e tre tumefatte.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/fda/artrite-psoriasica-fda-approva-ixekizumab--25471>

Approvazione FDA del biosimilare dell'insulina lispro

La terapia è stata autorizzata per migliorare il controllo glicemico negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a tre anni affetti da diabete di tipo 1 e negli adulti affetti da diabete di tipo 2.

L'approvazione è supportata da dati di sicurezza ed efficacia provenienti da due studi in fase II che hanno arruolato circa 500 pazienti ciascuno.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.pharmastar.it/news/fda/diabete-fda-approva-biosimilare-di-insulina-lispro-25535>

*Prontuari regionali***Normative sui Prontuari Terapeutici Regionali (pubblicate nel mese di dicembre 2017)**

Oggetto	Regione	Tipo atto	Numero	Mese	Anno
Rinnovo fino al 30 novembre 2020 della Commissione regionale dispositivi medici (CRDM) e del sottogruppo coordinamento tecnico-scientifico	Emilia Romagna	Determinazione	20282	Dicembre	2017
Individuazione Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del Servizio Sanitario Regionale. Aggiornamento Delibera G.R.T. N. 748 del 10-07-2017	Toscana	Delibera Giunta Regionale	1404	Dicembre	2017
Distribuzione Per Conto dei Nuovi Anticoagulanti Orali: chiarimenti in merito alla nota prot. n. 82188 del 25/10/2017	Sicilia	Circolare	07.12.2017	Dicembre	2017
Determinazione AIFA n. 1834/2017 in merito alla specialità medicinale per uso umano Cabometyx (cabozantinib). Inserimento in PTR, aggiornamento e ricognizione dei centri prescrittori autorizzati alla diagnosi e trattamento del carcinoma renale	Puglia	Circolare	12.12.2017	Dicembre	2017
Centri preposti al trattamento della Tuberculosis Polmonare Multiresistente (MDR-TB). Aggiornamento centri prescrittori della specialità medicinale Sirturo (Bedaquilina)	Puglia	Circolare	07.12.2017	Dicembre	2017
Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri Prescrittori dell'Ormone Somatotropo	Calabria	Altro	164	Dicembre	2017
Aggiornamento della nota G1.2016.0027660 del 05/09/2016 avente per oggetto "AIFA - DETERMINA 4 agosto 2016- Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Adempas»" – Aggiornamento centri prescrittori	Lombardia	Circolare	18.12.17	Dicembre	2017

Fonte della tabella: Azygos srl

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

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