
**SIF Novità Regolatorie
Numero 61**

Gennaio 2020

SOMMARIO

Aggiornamenti dalla letteratura scientifica.....	2
<i>Trend dei prezzi per anni di vita guadagnati delle terapie oncologiche approvate tra il 1995 e il 2017</i>	
.....	Errore. Il segnalibro non è definito.
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....	3
<i>Caplacizumab disponibile in Italia, per il trattamento della Porpora trombotica trombocitopenica acquisita.....</i>	<i>3</i>
<i>Parere europeo positivo per tafamidis per la cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina</i>	<i>3</i>
<i>L'EMA raccomanda l'interruzione del trattamento con ingenol mebutato per la cheratosi attinica della pelle.....</i>	<i>4</i>
<i>FDA approva avapritinib per il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali</i>	<i>4</i>
<i>Olaparib approvato negli Stati Uniti come prima linea di mantenimento nelle forme BRCA mutate del tumore del pancreas.....</i>	<i>4</i>
<i>Approvazione FDA accelerata per enfortumab vedotin, nuovo coniugato farmaco-anticorpo per il cancro uroteliale avanzato.....</i>	<i>5</i>
<i>AIFA aggiorna le Liste di Trasparenza.....</i>	<i>5</i>
<i>Chiusura Registro di Monitoraggio VELCADE e MNESIS secondo Legge 648/96.....</i>	<i>6</i>

Aggiornamenti dalla letteratura scientifica

Trend dei prezzi per anni di vita guadagnati delle terapie oncologiche approvate tra il 1995 e il 2017

A cura della Dott.ssa Lucia Gozzo

I prezzi dei nuovi farmaci oncologici, elevati e in crescita, hanno sollevato preoccupazioni negli *stakeholder* americani (*Burki TK. Lancet Oncol. 2017;18(11):e652; Gordon N et al. J Clin Oncol. 2017;36(4):319–325*). Nel 2010 è stato introdotto nel mercato un immunoterapico per il carcinoma della prostata (sipuleucel-T) con un prezzo pari a 93.000 \$; nel 2014 è stato introdotto l'ipilimumab per il melanoma metastatico a 120.000 \$ per anno di trattamento e il blinatumomab per la leucemia linfoblastica acuta a 178.000 \$ l'anno. Questi farmaci possono determinare un guadagno di salute in termini di sopravvivenza incrementale (*Mailankody S, Prasad V. JAMA Oncol. 2015;1(4):539–540; Rupp T, Zuckerman D. JAMA Intern Med. 2017;177(2):276–277*). La mediana di sopravvivenza è spesso considerata l'*endpoint* più attendibile; tuttavia, può sottostimare il guadagno di sopravvivenza reale, non tenendo conto dei lungo-sopravvivenenti. A differenza della mediana, la sopravvivenza media tiene conto anche dei lungo-sopravvivenenti.

In questo studio è stato valutato il *trend* dei prezzi dei farmaci oncologici approvati tra il 1995 ed il 2017 ed il rispettivo guadagno di salute espresso come mediana e media degli anni di vita guadagnati (LYG) rispetto ai *comparator* degli studi registrativi. In mancanza dei dati di sopravvivenza globale è stato utilizzato il valore della sopravvivenza libera da progressione. In mancanza di questi dati o in caso di studi a singolo braccio, la mediana dei LYG è stata stimata con metodi validati. La media dei LYG è stata ottenuta invece da valutazioni economiche pubblicate in precedenza. Il costo del trattamento in una specifica indicazione è stato calcolato moltiplicando il prezzo mensile del farmaco per la durata della terapia.

Nel periodo di riferimento sono stati approvati dalla *Food and Drug Administration* (FDA) 91 medicinali oncologici, di cui 38 (41,8%) per una singola indicazione e 53 (58,2%) per più indicazioni, per un totale di 181 coppie farmaco-indicazione. I prezzi medi per trattamento vanno da 25.274 \$ (SD di 28.828 \$) per il carcinoma del pancreas, a 171.448 \$ (SD di 73.835 \$) per il carcinoma della tiroide, con una media pari a 82.260 \$ (SD 100.174 \$). La stima della mediana e della media dei LYG è pari a 0.56 (SD 0.63) e 0.91 (SD 0.98) rispettivamente, con prezzo per LYG mediani pari a 195.355 \$ (SD 196.748) e per LYG medi di 131.889 \$ (SD 149.259 \$). È stato stimato che i prezzi per LYG mediani sono cresciuti a partire dal 2013, passando da 81.648 \$ nel 1995 a 176.867 \$. Per quanto riguarda i prezzi per LYG medi, inizialmente si è assistito ad una riduzione, con un incremento a partire dal 2002. Il *trend* positivo si è ridotto negli ultimi anni, registrando un mancato incremento significativo sia dei prezzi per LYG mediani che medi. Questo può essere spiegato dal fatto che il guadagno di sopravvivenza è cresciuto di più (+22% per anno) rispetto all'incremento dei prezzi (+18,5% per anno).

I risultati di questo studio, mostrando un incremento più considerevole dei prezzi per LYG mediani rispetto ai prezzi per LYG medi, suggeriscono che l'utilizzo di diverse misure di beneficio clinico possono generare valutazioni del valore differenti. L'incremento del guadagno di sopravvivenza evidenziato negli ultimi anni può essere conseguenza dei cambiamenti regolatori, messi in atto sin dal 2012, legati alla necessità di sviluppare farmaci di più alto valore (*Prasad V et al Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:381*), con impatto clinicamente significativo su sopravvivenza e qualità della vita.

Parole chiave: farmaci oncologici, prezzi, anni di vita guadagnati

Riferimenti bibliografici

Chen AJ. et al. *Value Health*. 2019; 22(12):1387–1395

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie**Caplacizumab disponibile in Italia, per il trattamento della Porpora trombotica trombocitopenica acquisita**

La prima terapia specifica per il trattamento negli adulti degli episodi di porpora trombotica trombocitopenica acquisita (aTTP), è disponibile in classe H in associazione a plasmaferesi e immunosoppressione.

Caplacizumab è un anticorpo bivalente anti-vWF (fattore di Von Willebrand) che agisce in presenza di anticorpi che inattivano l'enzima ADAMTS13 impedendo la regolazione del processo di coagulazione.

Il farmaco ha ricevuto la designazione di farmaco orfano in Europa e negli Stati Uniti nel 2009, in Svizzera nel 2017 e in Giappone nel 2018.

L'approvazione di caplacizumab in Europa (agosto 2018), negli Stati Uniti (febbraio 2019) e in Italia, si basa sugli studi TITAN di fase II ed HERCULES di fase III, che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di caplacizumab in aggiunta allo standard di cura (plasmaferesi quotidiana e immunosoppressione).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.gazzettaufficiale.it/atto/stampa/serie_generale/originario

Parere europeo positivo per tafamidis per la cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina

Il Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha dato parere positivo raccomandando l'approvazione di tafamidis per il trattamento dell'amiloidosi da transtiretina acquisita o ereditaria in pazienti adulti con cardiomiopatia (ATTR-CM). Si tratta di una malattia rara caratterizzata dall'accumulo di depositi patologici di amiloide a livello cardiaco con conseguente cardiomiopatia restrittiva e scompenso cardiaco progressivo. Nel 2011, era stata approvata nell'Unione Europea una formulazione di tafamidis meglumine in capsule da 20 mg per l'amiloidosi da transtiretina in pazienti adulti con polineuropatia (ATTR-PN) sintomatica di stadio 1, al fine di ritardare la compromissione neurologica periferica. Tafamidis e tafamidis meglumine 20 mg sono stabilizzatori orali della proteina di trasporto transtiretina (TTR) alla quale si legano selettivamente, stabilizzando il tetramero nativo circolante e rallentando la formazione dei depositi di amiloide.

L'approvazione si basa sullo studio clinico di fase III ATTR-ACT, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, che ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause e frequenza di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari, rispetto al placebo, durante un periodo di 30 mesi (p = 0.0006).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/vyndaqel>

L'EMA raccomanda l'interruzione del trattamento con ingenol mebutato per la cheratosi attinica della pelle

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) raccomanda ai pazienti di interrompere l'utilizzo di ingenol mebutato, un gel per il trattamento della cheratosi attinica della pelle, mentre continua la revisione della sicurezza del medicinale.

Il comitato di sicurezza dell'Agenzia (PRAC) sta infatti esaminando i dati sul cancro della pelle nei pazienti che hanno utilizzato il prodotto. I risultati finali di uno studio che confronta il farmaco con l'imiquimod (un altro farmaco per la cheratosi attinica) indicano una maggiore incidenza di cancro della pelle nell'area di trattamento con ingenol mebutato rispetto al *comparator*.

Sebbene permangano incertezze, il PRAC ha raccomandato di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale a titolo precauzionale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato>

FDA approva avapritinib per il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato avapritinib per il trattamento di adulti con tumore stromale gastrointestinale (GIST) con mutazione dell'esone 18 del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA). La decisione è stata facilitata dal fatto che i tumori GIST con le mutazioni sulle quali agisce il nuovo farmaco non rispondono ai trattamenti *standard*, come imatinib o sunitinib. Nello studio registrativo nessuno dei 31 pazienti studiati con il tipo più comune di mutazione del PDGFRA aveva beneficiato di imatinib.

L'FDA ha concesso l'autorizzazione sulla base dei risultati di uno studio clinico che ha coinvolto 43 pazienti con GIST con mutazione dell'esone 18 del PDGFRA, tra cui 38 pazienti con mutazione PDGFRA D842V. I pazienti hanno ricevuto il prodotto al dosaggio di 300 mg o 400 mg per via orale una volta al giorno fino a progressione o tossicità inaccettabile. La dose raccomandata è stata determinata in 300 mg una volta al giorno. Il tasso di risposta complessivo è stato dell'84%, con un 7% di risposte complete e un 77% di risposte parziali. Per il sottogruppo di pazienti con mutazioni del PDGFRA D842V, il tasso di risposta complessivo è stato dell'89%, di cui 8% complete e 82% parziali. La durata mediana della risposta non è stata raggiunta e il 61% dei pazienti che hanno risposto ha avuto una risposta di sei mesi o più.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-targeted-therapy-treat-rare-mutation-patients-gastrointestinal-stromal-tumors>

Olaparib approvato negli Stati Uniti come prima linea di mantenimento nelle forme BRCA mutate del tumore del pancreas

Olaparib è stato approvato dalla FDA per il trattamento di mantenimento di pazienti adulti affetti da adenocarcinoma pancreatico metastatico con mutazioni di uno dei due geni *BRCA*, la cui malattia non sia progredita per almeno 16 settimane dopo un regime chemioterapico di prima linea a base di platino.

Nel 2014, olaparib è stato il primo PARP inibitore ad essere messo in commercio per il cancro alle ovaie cui è seguita l'approvazione per il tumore della mammella *BRCA* positivo ed *HER2* negativo.

L'approvazione si basa sui risultati dello studio POLO, un *trial* di fase III che ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo e clinicamente rilevante della sopravvivenza libera da progressione (mediana di 7,4 mesi contro i 3,8 mesi del placebo, con una riduzione del 47% del rischio di decesso o di progressione della malattia).

Nessun effetto statisticamente significativo si è osservato sulla sopravvivenza globale (18,9 vs 18,1 mesi), un dato probabilmente inficiato dal *cross-over* dei pazienti in placebo passati al trattamento con olaparib dopo progressione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-gbrcam-metastatic-pancreatic-adenocarcinoma>

Approvazione FDA accelerata per enfortumab vedotin, nuovo coniugato farmaco-anticorpo per il cancro uroteliale avanzato

FDA ha concesso l'approvazione accelerata a enfortumab vedotin per il trattamento di pazienti adulti con cancro uroteliale localmente avanzato o metastatico che hanno precedentemente ricevuto un inibitore PD-1/L1 e una chemioterapia contenente platino prima (neoadiuvante) o dopo un intervento chirurgico (adiuvante) o in un *setting* localmente avanzato o metastatico.

Si tratta di un anticorpo monoclonale diretto contro la nectina-4, una proteina situata sulla superficie cellulare e altamente espressa nel cancro della vescica, e unito alla monometil auristatina E (MMAE), ad azione sui microtubuli.

Il farmaco è stato approvato nell'ambito dell'*Accelerated Approval Program* sulla base del tasso di risposta. Uno studio clinico di fase II a singolo braccio condotto su 125 pazienti ha mostrato risposte nel 44% con il trattamento a base di enfortumab vedotin (il 12% con risposta completa). Il tempo medio di sopravvivenza complessiva è stato di 11,7 mesi.

Il mantenimento dell'approvazione potrà essere confermata sulla base del beneficio clinico dimostrato con il completamento degli studi clinici.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-enfortumab-vedotin-ejfv-metastatic-urothelial-cancer>

AIFA aggiorna le Liste di Trasparenza

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha pubblicato l'elenco dei medicinali e i relativi prezzi di riferimento aggiornati al 15 gennaio 2020 comprensivi della riduzione prevista ai sensi della determinazione A.I.F.A. del 3 luglio 2006, dell'ulteriore riduzione del 5% ai sensi della determinazione A.I.F.A. 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:

<https://www.aifa.gov.it/-/aifa-aggiorna-le-liste-di-trasparenza-15-01-2020->

Chiusura Registro di Monitoraggio VELCADE e MNESIS secondo Legge 648/96

Dal 14/01/2020 è terminato il monitoraggio del Registro VELCADE per l'indicazione "utilizzo in prima linea dell'amiloidosi", inserita nell'elenco di farmaci con uso consolidato nel trattamento delle neoplasie e patologie ematologiche, attivato il 11/07/2013

A partire dal 09/01/2020 termina il monitoraggio del Registro MNESIS per l'indicazione "trattamento della miocardiopatia nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich", inserita negli elenchi dei farmaci utilizzati ai sensi della Legge 648/96.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/chiusura-registro-di-monitoraggio-velcade-secondo-legge-648-96>

<https://www.aifa.gov.it/-/chiusura-registro-di-monitoraggio-mnesis-secondo-legge-648-96>

SIF Novità Regolatorie n°61 – Gennaio 2020 **Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)**

EDICOLA VIRTUALE SIF - Archivio numeri pubblicati: https://www.sifweb.org/edicola_virtuale
Registrazione del Tribunale di Milano n° 214 del 02/07/2015 - ISSN 2465-1362

Direttore responsabile: Prof. Filippo Drago (Università di Catania; Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, Catania)

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo (AOU Policlinico-Vittorio Emanuele, 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), Giuseppe Benfatto (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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione.

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

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

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

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

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

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

Nulla su <http://www.sifweb.org>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato. Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@sigr.it con oggetto: CANCELLA.

Società Italiana di Farmacologia

Segreteria Organizzativa: Via Giovanni Pascoli 3 – 20129 Milano

Tel 02 29520311 - Fax 02 29520179 - Sito Web: <http://www.sifweb.org> - E-mail: sif.informazione@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.it.