

---

**SIF Novità Regolatorie  
Numero 85**

**Marzo 2022**

---

**SOMMARIO**

<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19.....</b>	<b>2</b>
<i>Proroga della deroga alle visite di monitor e auditor a causa della pandemia.....</i>	<i>2</i>
<i>AIFA non estende l'approvazione del secondo booster vaccini COVID-19.....</i>	<i>2</i>
<i>EMA raccomanda l'autorizzazione del medicinale anti-COVID-19 Evusheld®.....</i>	<i>2</i>
<i>Ampliamento del ruolo dell'EMA nella gestione delle crisi.....</i>	<i>3</i>
<b>Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....</b>	<b>3</b>
<i>Ammissione alla rimborsabilità della terapia avanzata Tecartus®.....</i>	<i>3</i>
<i>Nota Informativa Importante su esposizione a infliximab in utero e in allattamento.....</i>	<i>3</i>
<i>Valutazione della Nota AIFA 96 dopo 25 mesi di applicazione .....</i>	<i>3</i>
<i>Valutazione della Nota AIFA 97 dopo 17 mesi di applicazione .....</i>	<i>4</i>
<i>Ammissione alla rimborsabilità di nuove indicazioni terapeutiche del Ofev® .....</i>	<i>4</i>
<i>Ammissione alla rimborsabilità di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale Lynparza®.....</i>	<i>4</i>
<i>Uso di prodotti per terapie avanzate 'out of specification' .....</i>	<i>5</i>
<i>Pubblicazione del Rapporto Vaccini 2020 di AIFA.....</i>	<i>5</i>
<i>Pubblicazione del Rapporto antibiotici 2020 di AIFA.....</i>	<i>6</i>
<i>AIFA pubblica il Rapporto 2022 su Horizon Scanning .....</i>	<i>6</i>
<i>Approvazione da parte di EMA di nuove indicazioni per zanubrutinib.....</i>	<i>7</i>
<i>FDA approva l'associazione di anticorpi anti-LAG-3 e anti PD-1 nel melanoma non resecabile o metastatico.....</i>	<i>8</i>

## **Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19**

### **Proroga della deroga alle visite di monitor e auditor a causa della pandemia**

Considerata la persistente difficoltà nella ripresa delle visite di monitoraggio e *auditing*, la validità della deroga alle visite durante la pandemia, già estesa con comunicazione del 17 dicembre 2021, è ulteriormente prolungata fino al 30 settembre 2022.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/rapporti-su-sorveglianza-dei-vaccini-covid-19>

---

### **AIFA non estende l'approvazione del secondo booster vaccini COVID-19**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS) di AIFA ha valutato l'opportunità di una seconda dose *booster* dei vaccini contro il COVID-19 per particolari categorie di soggetti.

Considerati i dati disponibili al momento, la CTS ha deciso che sono necessari ulteriori approfondimenti, integrando le evidenze scientifiche internazionali con i dati di studi in corso in Italia.

La CTS ha ribadito, inoltre, la necessità di completare il ciclo vaccinale con la dose *booster* già autorizzata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1618244/Comunicato\\_AIFA\\_N.690.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1618244/Comunicato_AIFA_N.690.pdf)

---

### **EMA raccomanda l'autorizzazione del medicinale anti-COVID-19 Evusheld®**

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Evusheld®, per la prevenzione di COVID-19 negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età e con un peso minimo di 40 kg, prima di una potenziale esposizione al virus SARS-CoV-2.

Si tratta di un'associazione di due anticorpi monoclonali, tixagevimab e cilgavimab, progettati per legarsi alla proteina spike del SARS-CoV-2 in due siti differenti. Legandosi alla proteina spike, i due anticorpi l'ingresso del virus nelle cellule dell'organismo.

Il CHMP ha valutato i dati provenienti da uno studio condotto su oltre 5.000 soggetti e da cui è emerso che Evusheld®, somministrato sotto forma di due iniezioni intramuscolari ha ridotto del 77% il rischio di COVID-19 con una durata stimata della protezione pari ad almeno sei mesi. I dati dello studio sono stati raccolti prima dell'emergere della variante Omicron che è attualmente alla base della diffusione dell'infezione in tutto il mondo. Studi di laboratorio dimostrano che la variante Omicron BA.1 può essere meno sensibile a tixagevimab e cilgavimab a dosi di 150 mg rispetto alla variante Omicron BA.2. L'EMA valuterà i dati nelle prossime settimane per stabilire se un regime posologico alternativo possa essere appropriato per prevenire la malattia causata da varianti emergenti.

Il profilo di sicurezza è stato favorevole e gli effetti indesiderati sono stati generalmente lievi (reazioni al sito di iniezione o ipersensibilità).

Il CHMP ha, quindi, concluso che i benefici del medicinale superano i rischi per l'uso approvato.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.03.25\\_com-EMA\\_autorizzazione\\_Evusheld\\_medicinale\\_anti-COVID-19\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/2022.03.25_com-EMA_autorizzazione_Evusheld_medicinale_anti-COVID-19_IT.pdf)

---

**Ampliamento del ruolo dell'EMA nella gestione delle crisi**

A partire dal 1° marzo 2022 diventa applicabile il regolamento che rafforza il ruolo dell'EMA nella preparazione alle crisi e nella loro gestione in relazione ai medicinali e ai dispositivi medici. Con questo regolamento, alcune delle strutture e dei processi istituiti durante la pandemia COVID-19 diventano permanenti e vengono stabiliti nuovi compiti, tra cui il monitoraggio delle carenze dei medicinali e il coordinamento delle risposte dei paesi UE/SEE rispetto alle carenze di dispositivi medici e di dispositivi diagnostici in vitro essenziali in situazioni di crisi.

Nelle prossime settimane e mesi, saranno istituiti nuovi organi e saranno formalizzati quelli esistenti per la gestione dei nuovi compiti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/Com\\_EMA\\_Regulation\\_EMA\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1621464/Com_EMA_Regulation_EMA_IT.pdf)

---

**Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie****Ammissione alla rimborsabilità della terapia avanzata Tecartus®**

Con Determina AIFA pubblicata nella GU n.59 del 11.03.2022, a partire dal 12.03.2022 è possibile utilizzare in Italia, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Tecartus® per il trattamento di pazienti adulti con linfoma a cellule mantellari recidivante o refrattario dopo due o più linee di terapia sistemica che includano un inibitore della tirosin chinasi di Bruton.

Il farmaco è prescrivibile tramite Registro di Monitoraggio AIFA, dopo abilitazione dei Centri autorizzati all'utilizzo per Regione.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_196-2022\\_Tecartus.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_196-2022_Tecartus.pdf)

---

**Nota Informativa Importante su esposizione a infliximab in utero e in allattamento**

Il medicinale infliximab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero dei bambini fino a 12 mesi dopo la nascita. Pertanto, i bambini esposti al medicinale in utero possono essere a maggior rischio di infezione, incluse infezioni disseminate gravi potenzialmente fatali.

I vaccini vivi non devono essere somministrati ai bambini esposti in utero a infliximab per 12 mesi dopo la nascita. Tuttavia, qualora sussista un chiaro beneficio clinico, la somministrazione anticipata di un vaccino vivo può essere presa in considerazione se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili o se la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza.

Infliximab è stato, inoltre, rilevato a bassi livelli nel latte materno e nel siero del lattante dopo esposizione al farmaco.

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante durante l'allattamento con latte materno non è raccomandata quando la madre sta ricevendo infliximab, a meno che i livelli sierici di infliximab nel lattante siano non rilevabili.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.03.07\\_NII\\_Infliximab\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1622129/2022.03.07_NII_Infliximab_IT.pdf)

---

**Valutazione della Nota AIFA 96 dopo 25 mesi di applicazione**

L'analisi dei dati dopo i primi 25 mesi di applicazione della Nota 96, relativa alla prescrizione a carico del SSN dei medicinali per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D nell'adulto (>18 anni), mostra una riduzione della dispensazione di oltre 20 milioni di confezioni,

con una riduzione della spesa di circa 139 milioni (-21%). La maggiore riduzione dei consumi si è registrata nella classe di età 40-50 anni, in particolare nelle donne.

A livello regionale la situazione appare molto eterogenea, con Regioni più virtuose (Piemonte, P.A. Bolzano, Veneto, Liguria, Toscana, Lazio), che registravano spesa e consumi inferiori alla media nazionale già prima del provvedimento e che continuano a beneficiare degli effetti della Nota 96. In altre Regioni, invece, l'effetto della Nota 96 risulta più contenuto: in particolare, in Campania, Molise e Sardegna, negli ultimi 13 mesi, si osserva un aumento di consumi e spesa in controtendenza, che necessita pertanto di essere approfondito.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1030827/NOTA\\_96\\_25mesi\\_02.03.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1030827/NOTA_96_25mesi_02.03.2022.pdf)

---

### **Valutazione della Nota AIFA 97 dopo 17 mesi di applicazione**

Il monitoraggio dei primi mesi di applicazione della Nota 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) mostra un aumento del 20,4% delle dispensazioni erogate rispetto al periodo antecedente l'introduzione della Nota.

Non si evidenziano, tuttavia, aumenti della spesa (-1,7% rispetto ai 17 mesi antecedenti), pertanto l'applicazione della Nota 97 è avvenuta garantendo la sostenibilità.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/NOTA\\_97\\_17-mesi\\_02.03.2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/NOTA_97_17-mesi_02.03.2022.pdf)

---

### **Ammissione alla rimborsabilità di nuove indicazioni terapeutiche del Ofev®**

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.64 del 17.03.2022, a partire dal 18.03.2022 è possibile utilizzare il medicinale Ofev®, in regime di rimborsabilità SSN, anche per il trattamento di malattie interstiziali polmonari fibrosanti croniche con fenotipo progressivo in pazienti adulti.

Le prescrizioni relative alle indicazioni rimborsate dal SSN dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica del Registro di Monitoraggio AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_193-2022\\_Ofev.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_193-2022_Ofev.pdf)

---

### **Ammissione alla rimborsabilità di nuove indicazioni terapeutiche del medicinale Lynparza®**

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n.64 del 17.03.2022, a partire dal 18.03.2022 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Lynparza® per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- trattamento di mantenimento di pazienti adulte con cancro epiteliale dell'ovaio di alto grado avanzato (stadi III e IV secondo FIGO), cancro della tuba di Falloppio o cancro peritoneale primitivo, in risposta (completa o parziale) dopo completamento della chemioterapia di prima linea a base di platino in associazione con bevacizumab e il cui tumore presenti un deficit di ricombinazione omologa (*homologous recombination deficiency*, HRD), definito dalla presenza di instabilità genomica ed in assenza di una mutazione *BRCA1/2*;
- trattamento, in monoterapia, di pazienti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione e con mutazioni nei geni *BRCA1/2* (mutazione nella linea germinale e/o mutazione somatica), in progressione dopo precedente trattamento che includeva un nuovo agente ormonale.

Le prescrizioni relative alle indicazioni rimborsate dal SSN dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella scheda clinica del Registro di Monitoraggio AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_194-2022\\_Lynparza.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_194-2022_Lynparza.pdf)

---

### **Use di prodotti per terapie avanzate ‘out of specification’**

L’AIFA informa che la prescrizione di prodotti medicinali per terapie avanzate (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMP) a base di cellule/tessuti potrebbe risultare nella fornitura di un prodotto non conforme alle specifiche di rilascio previste dall’autorizzazione all’immissione in commercio (prodotti *out-of-specification*, OOS).

A questo proposito si rimanda alla sezione 11.5 delle Linee Guida sulla *Good Manufacturing Practice* (GMP) specifica per ATMP, che chiarisce come la fornitura di un lotto di ATMP a base di cellule/tessuti OOS sia giustificata in circostanze eccezionali, nel caso in cui la somministrazione sia necessaria per evitare un rischio significativo e immediato per il paziente, tenendo conto delle opzioni alternative e delle conseguenze della mancata somministrazione del prodotto. Il medico potrà, quindi, chiederne la fornitura nell’interesse del paziente dopo aver considerato la sua condizione specifica.

Questa tematica è ulteriormente approfondita nel documento *Questions and answers (Q&A) on the use of out-of-specification batches of authorised cell/tissue-based advanced therapy medicinal products* (EMA/CAT/224381/2019), che chiarisce come gli obblighi del produttore/importatore/titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio relativi agli aspetti di GMP e farmacovigilanza non siano estinti in caso di fornitura di lotti di ATMP a base di cellule/tessuti OOS.

Infine, considerato che i lotti di ATMP a base di cellule/tessuti OOS non risultano conformi ai termini dell’autorizzazione all’immissione in commercio, la cessione del prodotto OOS può avvenire esclusivamente a titolo gratuito.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/com-aifa-prodotti-terapie-avanzate-out-of-specification>

---

### **Pubblicazione del Rapporto Vaccini 2020 di AIFA**

AIFA ha pubblicato il Rapporto Vaccini 2020, nel quale sono descritte le attività di vaccinovigilanza condotte in Italia in collaborazione con l’Istituto Superiore di Sanità e con il Gruppo di lavoro sull’analisi dei segnali dei vaccini.

Nel 2020, su un totale di circa 20 milioni di dosi di vaccini somministrate in Italia, sono state effettuate 17,9 segnalazioni di reazioni avverse ogni 100.000 dosi somministrate, con un tasso di segnalazione di 606 ogni 1.000.000 di abitanti, con notevole riduzione rispetto agli ultimi anni. Le segnalazioni di reazioni gravi sono state 1,9 per 100.000 dosi.

Tra le sospette reazioni avverse osservate non sono emersi eventi indesiderati che possano modificare la valutazione del rapporto beneficio/rischio dei vaccini utilizzati. Tutte le sospette reazioni avverse osservate, infatti, sono note e pertanto già riportate nelle informazioni sul prodotto dei vaccini autorizzati. Inoltre, non sono stati osservati raggruppamenti, *cluster* temporali o geografici di segnalazioni riferibili a specifici lotti che abbiano fatto ipotizzare potenziali difetti di qualità del prodotto.

Rispetto al 2019, si osserva per tutti i vaccini una flessione del tasso di segnalazione per dosi somministrate e una concomitante riduzione dei tassi di segnalazione delle reazioni gravi correlabili alla vaccinazione. Questo andamento è verosimilmente attribuibile al minore accesso

alle vaccinazioni che si è registrato nel 2020 a causa della pandemia, che si riflette in una diminuzione nel numero di dosi somministrate di circa 3 milioni rispetto al 2019.

Sono invece escluse dal Rapporto le segnalazioni relative ai vaccini anti-COVID-19, oggetto di pubblicazioni dedicate.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto\\_Vaccini\\_2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/241052/Rapporto_Vaccini_2020.pdf)

---

### **Pubblicazione del Rapporto antibiotici 2020 di AIFA**

AIFA ha pubblicato il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2020” che fornisce i dati e le analisi sull’andamento dei consumi e della spesa in Italia per gli antibiotici per uso umano.

I dati confermano un uso spesso inappropriato degli antibiotici, anche se con segnali di miglioramento. L’Italia si configura come un Paese ad alto tasso di resistenze, e ancora lontano dal target fissato dal *General Programme of Work 2019-2023* dell’OMS.

Il Rapporto include focus sui consumi nella popolazione pediatrica, sulla prescrizione degli antibiotici negli anziani, sulle prescrizioni di fluorochinoloni in sottogruppi specifici, sull’uso in ambito ospedaliero, sull’acquisto privato di antibiotici di fascia A, sul consumo degli antibiotici a uso non sistemico e la valutazione degli indicatori di appropriatezza prescrittiva nell’ambito della Medicina Generale. Sono presenti dati di confronto dei consumi italiani rispetto agli altri Paesi europei e un’analisi delle esperienze di implementazione di programmi per la corretta gestione degli antibiotici in ospedale. È stata anche condotta una valutazione dell’impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sul consumo di antibiotici nell’ambito dell’assistenza farmaceutica convenzionata e degli acquisti da parte delle strutture sanitarie pubbliche, che ha incluso i primi otto mesi dell’anno 2021 per indagare se l’emergenza legata alla pandemia abbia determinato un incremento del ricorso inappropriato agli antibiotici, soprattutto in ambito ospedaliero, con un possibile impatto negativo sulla diffusione di batteri resistenti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1664282/Rapporto\\_Antibiotici\\_2020.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1664282/Rapporto_Antibiotici_2020.pdf)

---

### **AIFA pubblica il Rapporto 2022 su *Horizon Scanning***

AIFA ha pubblicato la quarta edizione del Rapporto “*Horizon Scanning*: scenario dei medicinali in arrivo”, che fornisce informazioni sui nuovi medicinali e sulle nuove terapie che hanno ricevuto un parere positivo dell’EMA nel 2021 o che potrebbero averlo negli anni successivi.

Nel corso del 2021, sono stati autorizzati in Europa 79 nuovi farmaci, di cui 61 contenenti nuove sostanze attive (25 medicinali orfani per il trattamento di patologie rare), 6 farmaci biosimilari e 12 equivalenti. Tra i nuovi farmaci autorizzati dall’Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), permane il primato dei medicinali antineoplastici e immunomodulatori (40,5%), per il trattamento di malattie autoimmuni e di tumori solidi (quali il tumore del polmone, della mammella e dell’utero) e del sangue (quali il mieloma, il linfoma e la leucemia), seguiti dagli antinfettivi ad uso sistemico (12,6%), dai farmaci del sistema nervoso (7,6%) e dell’apparato digerente e del metabolismo (7,6%).

Tra i medicinali orfani che hanno ricevuto il parere positivo dell’EMA, due sono farmaci per terapie avanzate, nello specifico le terapie geniche: Abecma®, per il trattamento di adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario, e Skysona®, per il trattamento dell’adrenoleucodistrofia cerebrale precoce.

Sulla base dei dati disponibili al momento della stesura del Rapporto, per l’anno 2022 è previsto un parere da parte dell’EMA per 96 nuovi medicinali, con una prevalenza di farmaci antineoplastici, seguiti da una quota rilevante di medicinali per il sistema nervoso e sensoriale, immunosoppressori

e immunostimolanti e medicinali dell'apparato digerente e del metabolismo. Dei 29 medicinali orfani attualmente in valutazione, 7 sono medicinali per terapie avanzate.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1108722/Horizon\\_Scanning\\_2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1108722/Horizon_Scanning_2022.pdf)

---

### **Approvazione da parte di EMA di nuove indicazioni per zanubrutinib**

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato due nuove indicazioni per zanubrutinib, la leucemia linfatica cronica (CLL) e il linfoma della zona marginale (MZL).

L'approvazione è stata concessa per quanto riguarda la CLL sulla base dei risultati di 2 studi di fase 3, ALPINE e SEQUOIA e per il MZL dall'analisi dei riscontri di 2 studi a braccio singolo, MAGNOLIA e BGB-3111-AU-003.

Lo studio ALPINE ha randomizzato 415 pazienti con CLL recidivante o refrattaria o piccolo linfoma linfocitico (SLL) a ricevere zanubrutinib (n = 207) o ibrutinib (n = 208). L'*endpoint* primario dello studio era il tasso di risposta obiettiva (ORR); altri *endpoint* comprendevano la durata della risposta (DOR), la sopravvivenza libera da malattia (PFS), la sopravvivenza globale (OS), il tempo al fallimento del trattamento.

Zanubrutinib ha prodotto un ORR del 78,3% (IC al 95%: 72,0-83,7) rispetto al 62,5% (IC al 95%: 55,5-69,1) con ibrutinib.

I tassi di PFS a 12 mesi raggiunti con zanubrutinib e ibrutinib erano rispettivamente del 94,9% e dell'84,0% (HR, 0,40; IC al 95%: 0,23-0,69; P = 0,0007), mentre i tassi di OS a 12 mesi erano rispettivamente del 97,0% e del 92,7% (HR, 0,54; IC al 95%: 0,25-1,16; P = 0,1081).

Zanubrutinib ha, inoltre, ridotto drasticamente il tasso di fibrillazione e *flutter* atriali di qualsiasi grado rispetto a ibrutinib, rispettivamente del 2,5% e del 10,1%.

Lo studio SEQUOIA ha incluso 3 coorti di pazienti, ovvero:

-pazienti *naïve* al trattamento con LLC/SLL senza del(17p), che sono stati randomizzati a ricevere zanubrutinib o bendamustina in associazione con rituximab (BR);

-pazienti con del(17p) e in trattamento con zanubrutinib;

-pazienti con mutazioni del(17p) e TP53 e in trattamento con zanubrutinib e venetoclax.

L'*endpoint* primario dello studio era la PFS e gli *endpoint* secondari includevano la PFS, l'ORR, l'OS e la sicurezza.

Zanubrutinib ha determinato una riduzione del 58% del rischio di progressione o morte rispetto a BR in pazienti con CLL/SLL senza del(17p) *naïve* al trattamento (HR, 0,42; IC al 95%, 0,27-0,63; P a 2 code < 0,0001).

Lo studio di fase 2 MAGNOLIA ha arruolato 66 pazienti con MZL recidivante o refrattario che avevano ricevuto almeno 1 regime a base di anti-CD20. In particolare, 26 pazienti avevano malattia extralinfonodale, neoplasia linfonodale, 12 localizzazione splenica e 4 un sottotipo di malattia non definita. I pazienti hanno ricevuto zanubrutinib fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile.

L'*endpoint* primario era l'ORR e gli *endpoint* secondari chiave includevano l'ORR, il DOR, la PFS e la sicurezza.

I risultati hanno mostrato che il farmaco ha prodotto un ORR del 56% (IC al 95%: 43-68) sulla base della valutazione mediante scansione TC, con un tasso di risposta completa (CR) del 20%.

Sulla base della valutazione alla scansione PET-TC, l'ORR con zanubrutinib era del 67% (IC al 95%: 54-78), con un tasso di CR del 26%.

Ulteriori dati hanno mostrato che a un follow-up mediano di 10,7 mesi, l'ORR con zanubrutinib era del 74,2% (IC al 95%: 62,0-84,2) e questo includeva un tasso di CR del 24,2% e un tasso di risposta parziale del 50,0%

Il trial di fase 1/2 BGB-3111-AU-003 ha arruolato 20 pazienti, di cui 9 con neoplasia extralinfonodale, 5 con malattia linfonodale e 6 con localizzazione splenica.

Nello studio, zanubrutinib ha prodotto un ORR dell'80% (IC al 95%: 56-94) in base alla valutazione mediante scansione TC, con un tasso di CR del 20%. Ulteriori dati hanno mostrato che a un follow-up mediano di 31,4 mesi, la DOR mediana non era stata ancora raggiunta e il 72% dei *responder* era ancora in remissione a 1 anno (IC al 95%: 40-88).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.pharmastar.it/news//ema/approvazione-di-ema-di-due-nuove-indicazioni-per-zanubrutinib-nella-cll-e-nel-mzl-37703>

---

### **FDA approva l'associazione di anticorpi anti-LAG-3 e anti PD-1 nel melanoma non resecabile o metastatico**

L'FDA ha approvato una l'associazione a dose fissa di nivolumab e relatlimab, come singola infusione endovenosa, per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con melanoma non resecabile o metastatico.

Agendo su due distinti *checkpoint* immunitari inibitori, la combinazione di nivolumab (anti-PD-1) e relatlimab (anti-LAG-3) determina un aumento dell'attivazione delle cellule T rispetto all'attività di uno dei due anticorpi da solo.

L'approvazione si basa sullo studio di fase 2/3 RELATIVITY-047, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato l'associazione (n=355) con il solo nivolumab (n=359).

Lo studio ha raggiunto l'*endpoint* primario, la sopravvivenza libera da progressione (PFS), ha raddoppiando la PFS mediana rispetto alla monoterapia con nivolumab (10,1 mesi contro 4,6 mesi; Hazard Ratio [HR] 0,75; 95% CI: 0,62 a 0,92, P=0,0055).

Il profilo di sicurezza di nivolumab e relatlimab era simile a quello precedentemente riportato per nivolumab. Nessun nuovo evento di sicurezza è stato identificato con la combinazione rispetto alla monoterapia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.pharmastar.it/news//ema/approvazione-di-ema-di-due-nuove-indicazioni-per-zanubrutinib-nella-cll-e-nel-mzl-37703>

---

### **SIF Novità Regolatorie n°85 – Marzo 2022**

#### **Newsletter della Società Italiana di Farmacologia (SIF)**

**EDICOLA VIRTUALE SIF** - Archivio numeri pubblicati: [https://www.sifweb.org/edicola\\_virtuale](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; P.I. di Farmacologia Clinica/Centro Regionale di Farmacovigilanza, AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania)

Hanno collaborato a questo numero: Lucia Gozzo, Serena Brancati, Laura Longo, Daniela C. Vitale.

#### **DISCLAMER - 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), 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](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](mailto: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](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.it).