
**SIF Novità Regolatorie
Numero 86****Aprile 2022**

SOMMARIO

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19.....	2
<i>Pubblicazione dell'undicesimo Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19.....</i>	<i>2</i>
<i>Prescrizione di Paxlovid® da parte dei medici di medicina generale</i>	<i>2</i>
<i>Casi di epatite autoimmune: nessuna correlazione con vaccini a mRNA anti-COVID-19.....</i>	<i>3</i>
<i>Modifiche delle procedure di valutazione degli studi clinici COVID-19 con la fine dell'emergenza</i>	<i>3</i>
<i>Approvazione di remdesivir come primo trattamento COVID-19 per i bambini sotto i 12 anni.....</i>	<i>3</i>
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie.....	4
<i>Chiusura PT Web-based Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®, Lixiana® per l'indicazione fibrillazione atriale non-valvolare.....</i>	<i>4</i>
<i>Approvazione europea di abemaciclib per il trattamento del tumore al seno in fase iniziale.....</i>	<i>4</i>
<i>Approvazione europea di brolocizumab per il trattamento dell'edema maculare diabetico.</i>	<i>4</i>
<i>Approvazione europea di enfortumab vedotin per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico.....</i>	<i>5</i>
<i>Approvazione europea di rimegepant per la prevenzione e il trattamento degli attacchi acuti di emicrania.....</i>	<i>5</i>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie-COVID-19

Pubblicazione dell'undicesimo Rapporto AIFA sulla sorveglianza dei vaccini anti-COVID-19

L'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA) ha pubblicato l'undicesimo rapporto sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19, relativo alle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) durante la campagna vaccinale, dal 27 dicembre 2020 al 26 marzo 2022, per i cinque vaccini in uso.

Nel periodo considerato sono pervenute 134.361 segnalazioni su un totale di 135.849.988 di dosi somministrate (tasso di segnalazione di 99 ogni 100.000 dosi), di cui l'82,1% riferite a eventi non gravi. I tassi di segnalazione relativi alla seconda dose sono inferiori a quelli relativi alla prima e ancora più bassi per la terza dose. La popolazione esposta alla quarta dose è ancora limitata.

Comirnaty® è il vaccino attualmente più utilizzato nella campagna vaccinale italiana (65,2%), seguito da Spikevax® (24,7%), Vaxzevria® (9,0%), COVID-19 Vaccino Janssen® (1,1%) e Nuvaxovid® (0,02%), in uso dal 28 febbraio 2022. Per tutti i vaccini, gli eventi avversi più segnalati sono febbre, stanchezza, cefalea, dolori muscolari/articolari, brividi, disturbi gastro-intestinali, reazioni vegetative, stanchezza, reazione locale o dolore in sede di iniezione.

Per le vaccinazioni nella fascia di età 5-11 anni, risultano inserite complessivamente 439 segnalazioni (circa lo 0,3% delle segnalazioni totali) per il vaccino Comirnaty®, l'unico attualmente utilizzato in questa popolazione, con un tasso di segnalazione di circa 21 casi ogni 100.000 dosi. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati sono stati dolore in sede di iniezione, cefalea, febbre e stanchezza, in particolare dopo la prima dose.

Viene riportato, inoltre, l'andamento per tipologia di segnalatore. Nel tempo è stato osservato un notevole incremento delle segnalazioni da paziente (passate dal 6 al 38%), con diminuzione di quelle da tutti le altre tipologie di segnalatori (medici, altri operatori sanitari, farmacisti).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/undicesimo-rapporto-aifa-sulla-sorveglianza-dei-vaccini-anti-covid-19>

Prescrizione di Paxlovid® da parte dei medici di medicina generale

Con Determina DG 160/2022, l'AIFA ha stabilito che i medici di medicina generale possono prescrivere il farmaco antivirale Paxlovid® per il trattamento precoce della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), in pazienti adulti che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono ad elevato rischio di progressione a COVID-19 severa. La prescrizione avverrà tramite Piano Terapeutico, al momento cartaceo, tramite il quale il farmaco potrà essere ritirato direttamente in farmacia, senza costi a carico del cittadino e senza aggravamenti per il SSN. La distribuzione del farmaco alle farmacie (distribuzione per conto, DPC) avverrà gratuitamente da parte di farmacisti e grossisti, grazie ad un Protocollo d'intesa tra Ministero della Salute, AIFA e rete delle farmacie e dei distributori farmaceutici. Rimane possibile, comunque, la prescrizione da parte dei centri specialistici COVID-19 individuati dalle Regioni, tramite registro di monitoraggio AIFA.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/prescrizione-paxlovid-mm>

Casi di epatite autoimmune: nessuna correlazione con vaccini a mRNA anti-COVID-19

Il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) ha concluso che i dati disponibili non supportano un nesso di causalità tra i vaccini anti-COVID-19 Comirnaty® e Spikevax® e casi molto rari di epatite autoimmune (AIH).

La valutazione del PRAC si basa sui dati della letteratura medica, sui casi di AIH segnalati spontaneamente nel database *EudraVigilance* e su ulteriori dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il PRAC ha concluso che le prove disponibili non giustificano attualmente un aggiornamento delle Informazioni del Prodotto dei vaccini.

L'EMA continuerà a monitorare qualsiasi nuova segnalazione della condizione e adotterà le misure appropriate, qualora necessario.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-19-22-april-2022>

Modifiche delle procedure di valutazione degli studi clinici COVID-19 con la fine dell'emergenza

Con la conclusione dello stato di emergenza sono state apportate modifiche sulla gestione degli studi sperimentali, osservazionali e dei programmi di uso compassionevole per i pazienti affetti da COVID-19.

Dal 1 Aprile 2022 i protocolli degli studi clinici, osservazionali e dei programmi di uso compassionevole non saranno più valutati in via preliminare dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) di AIFA e dal comitato etico dell'Istituto nazionale per le malattie infettive Lazzaro Spallanzani di Roma, che pertanto cessa di operare come comitato etico unico nazionale. Permane la competenza di questo comitato per la valutazione degli emendamenti sostanziali di sperimentazioni cliniche e studi osservazionali sui quali abbia espresso inizialmente il proprio parere. Per le nuove domande la valutazione ritorna di competenza dei comitati etici locali.

In relazione alla copertura assicurativa degli studi sperimentali senza scopo di lucro in ambito COVID-19, cessando le misure di emergenza si applica quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 30 novembre 2021.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/ricerca-e-sperimentazione-clinica>

Approvazione di remdesivir come primo trattamento COVID-19 per i bambini sotto i 12 anni

La *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'estensione di indicazione di remdesivir per il trattamento dei pazienti di età pari o superiore a 28 giorni che pesano almeno 3 kg che siano risultati positivi a Sars-CoV-2 e che siano ricoverati in ospedale o che non siano ricoverati in ospedale ma affetti da COVID-19 da lieve a moderato ad alto rischio di progressione verso COVID-19 grave, ricovero o morte.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-approves-first-covid-19-treatment-young-children>

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Chiusura PT Web-based Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis®, Lixiana® per l'indicazione fibrillazione atriale non-valvolare

A partire dal 1 Aprile 2022 è terminato il monitoraggio PT *web-based* dei farmaci anticoagulanti orali ad azione diretta per l'indicazione "Prevenzione di ictus e embolia sistemica in pazienti adulti con fibrillazione atriale non-valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA); età \geq 75 anni; insufficienza cardiaca (Classe NYHA \geq II); diabete mellito; ipertensione".

Il monitoraggio AIFA rimane, invece, attivo, per il "trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP e EP negli adulti".

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/-/chiusura-pt-web-based-pradaxa-xarelto-eliquis-lixiana-indicazione-terapeutica-fanv>

Approvazione europea di abemaciclib per il trattamento del tumore al seno in fase iniziale

L'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha approvato abemaciclib in associazione alla terapia endocrina adiuvante standard per il trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale (*early breast cancer* - EBC), positivo per i recettori ormonali (HR+), negativo per il recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2-), con linfonodi positivi e ad alto rischio di recidiva.

L'approvazione è basata sui risultati dello studio di Fase III monarchE che ha arruolato 5.637 pazienti con EBC HR+, HER2-, ad alto rischio, che ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da malattia invasiva (*invasive disease free survival*- IDFS). Inoltre, con un'analisi successiva, nei pazienti della coorte 1 che avevano terminato il trattamento di studio di 2 anni, il farmaco, in combinazione con l'endocrino-terapia (ET), ha ridotto il rischio di recidiva del 32% rispetto alla sola ET adiuvante standard (HR: 0.68 [95% CI: 0.57-0.81]).

Questi dati si aggiungono ai risultati positivi mostrati nel trattamento del tumore metastatico della mammella, confermando l'efficacia di abemaciclib nelle diverse fasi della malattia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/verzenios>

Approvazione europea di brolucizumab per il trattamento dell'edema maculare diabetico.

EMA ha approvato brolucizumab per il trattamento dell'edema maculare diabetico (DME), sulla base dei dati disponibili degli studi di fase III randomizzati e in doppio cieco KESTREL e KITE, che hanno raggiunto l'*endpoint* primario di non inferiorità rispetto ad aflibercept nella variazione della acuità visiva meglio corretta (BCVA) rispetto al basale. Nel complesso, una percentuale numericamente inferiore di occhi nei pazienti trattati con brolucizumab presentava fluido intraretinico, sottoretinico o entrambi, alla cinquantaduesima settimana rispetto agli occhi trattati con aflibercept (in KESTREL 60,3% per brolucizumab contro 73,3% per aflibercept; in KITE rispettivamente 54,2% contro 72,9%). Dopo la fase di carico di 5 dosi con iniezioni a 6 settimane di distanza, è possibile personalizzare il trattamento per i pazienti con DME in base alla attività di malattia. Nei pazienti senza attività di malattia, dovrebbero essere considerati intervalli di 12 settimane tra i trattamenti con brolucizumab, mentre nei pazienti con attività di malattia il trattamento dovrebbe essere ripetuto ad intervalli di 8 settimane.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>

Approvazione europea di enfortumab vedotin per il carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico

La Commissione europea (CE) ha approvato enfortumab vedotin in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, già trattati in precedenza con una chemioterapia contenente platino e un inibitore del PD-1/L1. L'approvazione si basa sui dati dello studio di fase III EV-301, multicentrico, in aperto, randomizzato, che ha valutato enfortumab vedotin rispetto alla chemioterapia (docetaxel, paclitaxel o vinflunina) in 608 pazienti affetti da carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico, già trattati in precedenza con un inibitore del PD-1/L1 e chemioterapia a base di platino. L'endpoint primario era la sopravvivenza globale (OS) mentre gli endpoint secondari comprendevano la sopravvivenza libera da progressione, il tasso di risposta complessiva, la durata della risposta e il tasso di controllo della malattia, nonché la valutazione della sicurezza/tollerabilità e dei parametri di qualità della vita. I pazienti trattati con enfortumab vedotin hanno ottenuto un beneficio in termini di OS, con una mediana di sopravvivenza di 3,9 mesi più lunga rispetto ai pazienti trattati con chemioterapia.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

Approvazione europea di rimegepant per la prevenzione e il trattamento degli attacchi acuti di emicrania

La Commissione europea (CE) ha approvato rimegepant, il primo antagonista del recettore del peptide del gene della calcitonina (CGRP) in compresse per via orale a rapida dissoluzione, indicato per il trattamento in acuto dell'emicrania, con o senza aura, e per il trattamento preventivo dell'emicrania episodica negli adulti che hanno almeno quattro attacchi di emicrania al mese. I risultati dello studio di fase III hanno dimostrato una riduzione superiore del dolore e dei sintomi associati all'emicrania a 2 ore con una singola dose di rimegepant rispetto al placebo. Lo studio di prevenzione ha dimostrato che rimegepant assunto a giorni alterni garantisce una riduzione superiore del numero di giorni al mese con emicrania nelle settimane 9-12 del periodo di trattamento di 12 settimane rispetto al placebo, mantenuta con la continuazione del dosaggio durante il periodo di estensione in aperto di 12 mesi. Il farmaco ha, inoltre, raggiunto la significatività statistica sugli endpoint co-primari di libertà dal dolore e di libertà dai sintomi più fastidiosi 2 ore dopo la somministrazione rispetto al placebo per il sollievo dal dolore (riduzione del dolore moderato o grave a nessun dolore o dolore lieve) con ritorno alla normale funzionalità.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

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

SIF Novità Regolatorie n°86 – Aprile 2022

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; 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.

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@segr.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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.