SIF Novità Regolatorie
Numero 96

Marzo 2023

SOMMARIO

Accesso alle terapie personalizzate in oncologia e ruolo dei molecular tumor board ***2***
Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie ***3***
Sospensione del medicinale Lagevrio® (molnupiravir) in Italia *3*
AIFA pubblica l'aggiornamento di febbraio 2023 dei farmaci innovativi *4*
Nota Informativa Importante sulla carenza di Ozempic® (semaglutide) *4*
Parere positivo europeo per pegunigalsidasi alfa per la Malattia di Fabry *4*
Parere positivo europeo per upadacitinib nella malattia di Crohn moderata-severa *5*
Approvazione europea per luspatercept per l'anemia associata alla beta talassemia non trasfusione-dipendente *5*
Approvazione europea per darolutamide per il tumore della prostata metastatico ormonosensibile *5*
Approvazione FDA per dabrafenib più trametinib per pazienti pediatrici affetti da glioma *6*
Approvazione FDA per trofinetide, primo farmaco per la sindrome di Rett *6*
Zavegepant spray nasale approvato da FDA per i pazienti con emicrania *7*
Approvazione FDA per efanesoctocog alfa per l'emofilia A *7*

Accesso alle terapie personalizzate in oncologia e ruolo dei *molecular tumor board*

A cura di Lucia Gozzo

Dopo anni di ricerca, la medicina personalizzata è ormai diventata realtà in diversi ambiti della pratica clinica per il trattamento dei pazienti con terapie *ad hoc*.

In particolare, in campo oncologico l'istituzione dei *Molecular tumor board* (MTB) e il riconoscimento dei Centri di profilazione genomica (CPG) consolida definitivamente il percorso intrapreso ormai da decenni con lo sviluppo delle *target therapy*, consentendo l'individuazione nel singolo paziente di una o più specifiche mutazioni che rendono il tumore sensibile ad uno o più farmaci.

Il Decreto Ministeriale dello scorso febbraio stabilisce i criteri e le procedure per l'istituzione dei MTB regionali e l'individuazione dei CPG di riferimento, contribuendo in tal modo ad accelerare il processo di implementazione della profilazione genomica al fine di consentire una maggiore personalizzazione delle terapie oncologiche. Il Decreto stabilisce, inoltre, le figure obbligatorie che devono essere incluse nel *team* multidisciplinare del MTB, tra cui è previsto il farmacologo clinico.

La presenza di un MTB regionale ha lo scopo di garantire un '*accesso appropriato, efficace ed equo alle tecnologie diagnostiche e terapeutiche*' funzionali all'oncologia di precisione, uniformando i percorsi su tutto il territorio nazionale e le possibilità di trattamento per tutti quei pazienti per i quali non sono disponibili opzioni terapeutiche tra quelle approvate.

Il percorso organizzativo prevede che, su richiesta di Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM), un MTB valuti l'eleggibilità di un paziente per l'analisi genomica, nel caso non abbia a disposizione alternative terapeutiche autorizzate e rimborsate. La valutazione delle alternative disponibili deve includere anche eventuali medicinali utilizzati a carico del SSN ai sensi della L. 648/96, nell'ambito di un uso compassionevole o secondo altre modalità che consentano la prescrizione da parte di oncologi nella pratica clinica. La possibilità di ricorrere all'analisi viene, inoltre, condizionata dalla effettiva disponibilità di medicinali, con evidenze di potenziale beneficio, nell'ambito di una sperimentazione clinica o tramite procedure di accesso precoce, ma anche dalle condizioni generali del paziente.

Una volta effettuata l'analisi, sarà cura degli esperti del MTB interpretarne i risultati e formulare raccomandazioni terapeutiche sulla base di criteri condivisi da tutti i *board*, periodicamente aggiornati grazie al supporto del Centro di Coordinamento nazionale.

Al momento, al fine di guidare le scelte terapeutiche, sono stati presi come riferimento i criteri della *European Society for Medical Oncology* "*ESMO Scale for clinical actionability of molecular targets* (ESCAT). Questa scala classifica le alterazioni molecolare in sei livelli (Tier), dal livello I in cui sono incluse mutazioni per le quali sono disponibili trattamenti mirati che rappresentano lo *standard of care*, al livello VI in cui le mutazioni non dovrebbero essere prese in considerazione per la scelta terapeutica per la mancanza di evidenze a supporto (Tabella 1).

Una volta individuate possibili varianti *target*, il MTB vaglia le opzioni terapeutiche disponibili, verificando il livello di evidenza secondo la scala ESCAT e la possibilità di arruolare il paziente in uno studio clinico o accedere al cosiddetto uso compassionevole. Quest'ultimo caso consente il trattamento anche in presenza di dati favorevoli provenienti da studi di fase I condotti su pazienti affetti da patologie oncologiche diverse da quelle per cui si richiede l'uso (livello III ESCAT), purché sia possibile prevederne un beneficio clinico sulla base del meccanismo d'azione.

Qualora non fosse possibile l'arruolamento in una sperimentazione o nell'ambito dell'uso compassionevole, si valuterà la possibilità di accedere al trattamento ai sensi della L.94/98, la cosiddetta L. Di Bella, che regola l'uso *off-label* dei medicinali. In tal caso, tuttavia, sono richiesti livelli di evidenza provenienti almeno da studi di fase II, e questo potrebbe rappresentare un limite per quei casi in cui non esistano studi specifici per la medesima indicazione terapeutica ma una alta probabilità di risposta sulla base degli effetti farmacodinamici del medicinale, come già previsto per l'uso compassionevole. Rimangono, inoltre, da chiarire le modalità di acquisto di un farmaco *off-label*, che non può in nessun caso essere posto a carico del SSN. Attualmente esiste

un'ampia variabilità nella gestione di questi usi nelle diverse regioni; pertanto, sarà necessario definire anche questi aspetti gestionali al fine di garantire un accesso equo alle cure.

Tabella 1: livelli di '*actionability*' delle alterazioni molecolare secondo la classificazione ESCAT.

Tier	Livello di evidenza	Implicazioni cliniche
I	Beneficio clinicamente significativo dimostrato con studi clinici randomizzati (I-A), o studi clinici non-randomizzati (II-B), o *basket trial* (I-C)	L'accesso al trattamento dovrebbe essere considerato lo *standard of care*
II	Studi retrospettivi mostrano un beneficio clinicamente significativo (II-A) o studi prospettici mostrano un aumento della risposta ma non sono disponibili evidenze su *endpoint* di sopravvivenza (II-B)	Il trattamento dovrebbe essere considerato preferibile nell'ambito di una raccolta dati, anche sotto forma di registro prospettico
III	Beneficio clinico dimostrato su un'altra patologia tumorale con una stessa mutazione (III-A) o presenza di un'alterazione analoga con lo stesso impatto funzionale di un'altra già nota ma mancanza di dati clinici a supporto (III-B)	Valutare l'inclusione in studi clinici
IV	Evidenze precliniche a supporto dell'uso di un medicinale ottenute su modelli *in vivo* o *in vitro* (IV-A) o da predizioni *in silico* (IV-B)	Il trattamento dovrebbe essere considerato solo nell'ambito di studi clinici di fase precoce, sottolineando al paziente la mancanza di dati clinici a supporto
V	Evidenze di risposta oggettiva per una terapia *target* provenienti da studi prospettici, ma in mancanza di beneficio clinicamente significativo	Possibile prendere in considerazione l'arruolamento in sperimentazioni cliniche
X	Mancanza di evidenze	I risultati non dovrebbero essere presi in considerazione per la decisione clinica

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
-Presidenza del Consiglio dei Ministri. DAR 6026. 23/02/2023. https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1677235722.pdf
-Mateo J et al. Annals of oncology. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902 https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2934179-1
-Ministero della Salute. DECRETO 7 settembre 2017. Disciplina dell'uso terapeutico di medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. (17A07305) (GU Serie Generale n.256 del 02-11-2017)
-https://www.aifa.gov.it/accesso-precoce-uso-off-label

Aggiornamenti dalle Agenzie Regolatorie

Sospensione del medicinale Lagevrio® (molnupiravir) in Italia

A seguito del parere negativo formulato dal CHMP di EMA in data 24/02/2023, l'AIFA ha deciso, nella seduta della Commissione Tecnico Scientifica del 10 marzo 2023, di sospendere l'utilizzo dell'antivirale Lagevrio® (molnupiravir), per la mancata dimostrazione di un beneficio clinico in termini di riduzione della mortalità e dei ricoveri ospedalieri. Non sono stati, invece, rilevati particolari problemi di sicurezza correlati al trattamento.
Il farmaco era stato inizialmente reso disponibile in emergenza, per il trattamento del COVID-19 lieve-moderato, tramite autorizzazione ai sensi del'Art.5.2 del DL 219/2006 (Decreto Ministeriale del 26 novembre 2021 e successive proroghe).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1616529/Questions_answers_lagevrio-molnupiravir_it.pdf
https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2023-03-14&atto.codiceRedazionale=23A01684&elenco30giorni=false

---

AIFA pubblica l'aggiornamento di febbraio 2023 dei farmaci innovativi

L'AIFA aggiorna l'elenco dei medicinali che, a giudizio della Commissione Tecnico-Scientifica di AIFA, possiedono il requisito di innovatività terapeutica piena o condizionata.

In particolare, l'aggiornamento include il farmaco Rybrevant® (amivantamab), indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) avanzato con mutazioni da inserzione nell'esone 20 attivanti del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR), dopo il fallimento della chemioterapia a base di platino.

L'aggiornamento include, inoltre, l'eliminazione, su rinuncia della stessa Azienda, del medicinale Gylenia® (fingolimod), che era stato riconosciuto innovativo per l'indicazione sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività in pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi

Nota Informativa Importante sulla carenza di Ozempic® (semaglutide)

Ozempic® (semaglutide) è indicato in Italia per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito tipo 2 non adeguatamente controllato, in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico, o in monoterapia, quando l'uso di metformina è considerato inappropriato a causa di intolleranza o controindicazioni, o in aggiunta ad altri anti-diabetici.

Tuttavia, di recente si è registrato un notevole incremento della domanda, determinato in particolare per la perdita di peso, che rimane un utilizzo off-label.

Sebbene la fornitura continui ad aumentare, non è possibile prevedere con certezza quando risulterà sufficiente a soddisfare completamente la domanda attuale.

I pazienti che utilizzano Ozempic® devono essere opportunamente informati dello stato di carenza e se necessario devono essere trasferiti in sicurezza ad un altro agonista del GLP-1 o ad altre idonee alternative terapeutiche in base alla valutazione clinica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1810048/2023.03.06_NII_Ozempic-semaglutide_IT.pdf

---

Parere positivo europeo per pegunigalsidasi alfa per la Malattia di Fabry

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) ha rilasciato parere positivo per l'autorizzazione all'immissione in commercio di pegunigalsidasi alfa, primo enzima PEGilato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Fabry approvato come terapia enzimatica sostitutiva (ERT).

Si tratta di un nuovo enzima α galattosidasi-A (α-Gal-A) ricombinante umano, modificata in modo tale da ottenere parametri farmacocinetici unici.

I pazienti affetti da malattia di Fabry presentano un deficit dell'enzima α-Gal-A che normalmente è responsabile della lisi del globotriaosilceramide (Gb3) nei lisosomi. Il deficit enzimatico determina un accumulo anomalo di Gb3 nei vasi sanguigni e in diversi tessuti. Le conseguenze di questo accumulo includono episodi di dolore e compromissione della sensibilità periferica fino al deficit di vari organi, in particolare dei reni, ma anche del cuore e del sistema cerebrovascolare.

Il parere del CHMP si basa sui dati provenienti da diversi studi preclinici e clinici, inclusi gli studi di fase III BALANCE, BRIDGE e BRIGHT già conclusi, lo studio di fase I/II e gli studi di estensione in corso, uno studio di comparazione testa a testa con l'agalsidasi beta, con esposizione di più di 140 pazienti, sia *naïve* al trattamento ERT sia già trattati.

In particolare, negli studi è stato osservato che il farmaco presenta un'emivita di circa 80 ore.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/elfabrio

---

Parere positivo europeo per upadacitinib nella malattia di Crohn moderata-severa

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha rilasciato parere positivo per upadacitinib per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.
Il parere si basa sui dati di due studi clinici di induzione, U-EXCEED e U-EXCEL, e di uno studio di mantenimento, U-ENDURE.
In tutti e tre gli studi, una percentuale statisticamente significativa di pazienti trattati con upadacitinib ha raggiunto l'endpoint secondario cruciale della remissione endoscopica.
Il farmaco è già approvato per il trattamento degli adulti con spondiloartrite assiale, spondiloartrite assiale non radiografica, artrite psoriasica, artrite reumatoide, colite ulcerosa attiva da moderata a severa e per adulti e adolescenti con dermatite atopica, ed è rimborsato in Italia nel trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica e della dermatite atopica.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/rinvoq-4

Approvazione europea per luspatercept per l'anemia associata alla beta talassemia non trasfusione-dipendente

La Commissione europea ha autorizzato luspatercept per il trattamento dell'anemia associata alla beta talassemia non trasfusione-dipendente (NTD) negli adulti, farmaco già approvato in Europa, oltre che negli Stati Uniti e in Canada, per la beta talassemia trasfusione-dipendente e per le sindromi mielodisplastiche a basso rischio trasfusione-dipendenti.
La decisione si basa sui risultati dello studio di fase II BEYOND, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di luspatercept rispetto al placebo in 145 adulti con beta talassemia NTD, idonei a ricevere le migliori cure di supporto, tra cui trasfusioni di globuli rossi e agenti ferro-chelanti.
L'endpoint primario era un aumento ≥1,0 g/dL dei valori medi di emoglobina (Hb) rispetto al basale in un intervallo di 12 settimane, dalla settimana 13 alla 24 di trattamento, in assenza di trasfusioni. Il 77,1% dei pazienti trattati con il farmaco ha raggiunto l'*endpoint* primario rispetto a nessuno nel braccio placebo.
Nel braccio luspatarcept l'89,6% dei pazienti è rimasto libero da trasfusioni nelle settimane da 1 a 24, contro il 67,3% del braccio placebo.
Le reazioni avverse più comuni sono state dolore osseo, cefalea e artralgia ed effetti avversi gravi si sono verificati nell'11,5% dei pazienti che hanno ricevuto luspatercept.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/reblozyl

Approvazione europea per darolutamide per il tumore della prostata metastatico ormonosensibile

La Commissione Europea ha autorizzato la commercializzazione di darolutamide, inibitore orale del recettore degli androgeni (ARi), in associazione con la terapia di deprivazione androgenica (ADT) e alla chemioterapia con docetaxel, per il trattamento dei pazienti con tumore della prostata ormonosensibile metastatico (mHSPC). Darolutamide era già approvato in Europa per il

trattamento dei pazienti con tumore della prostata non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC), a rischio elevato di sviluppare metastasi.
L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III ARASENS, che ha coinvolto oltre 1.300 pazienti e ha dimostrato una riduzione significativa del rischio di morte con l'aggiunta del farmaco alla terapia di deprivazione androgenica+docetaxel, nei pazienti con tumore della prostata ormonosensibile metastatico. La combinazione con darolutamide ha prolungato la sopravvivenza e ritardato la progressione di malattia, ma ha anche garantito una migliore qualità di vita.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nubeqa

Approvazione FDA per dabrafenib più trametinib per pazienti pediatrici affetti da glioma
L'FDA ha approvato l'inibitore BRAF dabrafenib in combinazione con l'inibitore MEK trametinib per il trattamento di pazienti pediatrici a partire da un anno di età affetti da glioma di basso grado con mutazione BRAF V600E che necessitano di terapia sistemica.
L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase II/III TADPOLE, che ha incluso 110 bambini portatori di mutazioni BRAF V600E con malattia progressiva dopo intervento chirurgico. I 73 pazienti randomizzati alla doppia terapia mirata hanno presentato un tasso di risposta globale superiore rispetto ai 37 bambini trattati con carboplatino+vincristina (46,6% versus 10,8%, P<0,001).
A un *follow-up* mediano di 18,9 mesi, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 20,1 mesi con la combinazione rispetto a 7,4 mesi con la chemioterapia (HR 0,31, 95% CI 0,17-0,55, P<0,001). A 1 anno, circa due terzi dei pazienti nel braccio di combinazione erano vivi e liberi da progressione di malattia rispetto al 26% del pazienti del braccio di chemioterapia.
Le reazioni avverse più comuni sono state piressia (66%), rash (54%), cefalea (40%), vomito (38%), dolore muscoloscheletrico (36%), affaticamento (31%), pelle secca (31%), diarrea (30%), nausea (26%), epistassi e altri eventi emorragici (25%), dolore addominale (24%) e dermatite acneiforme (23%).
Le anomalie degli esami di laboratorio di grado 3 o 4 più comuni sono state la diminuzione della conta dei neutrofili (20%) e l'aumento dei valori degli enzimi epatici (3,1%).

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-dabrafenib-trametinib-pediatric-patients-low-grade-glioma-braf-v600e-mutation

---

Approvazione FDA per trofinetide, primo farmaco per la sindrome di Rett
L'FDA ha approvato la soluzione orale di trofinetide negli adulti e nei bambini a partire dai 2 anni di età, primo trattamento della sindrome di Rett, raro disturbo genetico del neurosviluppo. I sintomi della malattia si manifestano tra i 6 e i 18 mesi di età, con rapido declino e perdita delle capacità motorie e comunicative.
Il farmaco è un analogo sintetico del tripeptide amino-terminale del fattore di crescita insulino-simile-1 (IGF-1), progettato per trattare i sintomi principali della sindrome, riducendo la neuroinfiammazione e supportando la funzione sinaptica.
L'approvazione si basa sui risultati dello studio di fase III LAVENDER, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di trofinetide rispetto al placebo in 187 pazienti di sesso femminile con sindrome di Rett, di età compresa tra 5 e 20 anni (93 nel braccio di trattamento e 94 nel gruppo placebo).

Dopo 12 settimane, i pazienti nel gruppo di trattamento hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo rispetto ai controlli sia sul questionario del comportamento della sindrome di Rett (RSBQ), valutato dal caregiver, sia sulla scala *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I).

Il farmaco ha anche determinato migliori risultati a 12 settimane in un endpoint secondario chiave, il punteggio composito della *Communication and Symbolic Behavior Scales Developmental Profile Infant-Toddler Checklist-Social* (CSBS-DP-IT *Social*), scala di valutazione della comunicazione non verbale.

Gli eventi avversi più comuni sono stati diarrea e vomito, lievi o moderati.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-rett-syndrome

---

Zavegepant spray nasale approvato da FDA per i pazienti con emicrania

L'FDA ha approvato zavegepant, il primo antagonista dei recettori della calcitonina (CGRP) in formulazione spray nasale per il trattamento acuto dell'emicrania con o senza aura negli adulti.
L'approvazione si basa sui dati ottenuti due studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, in cui zavegepant è risultato statisticamente superiore al controllo per quanto riguarda gli *endpoint* co-primari di libertà dal dolore (definita come riduzione del dolore moderato o grave da cefalea ad assenza di dolore da cefalea) e libertà dal sintomo più fastidioso (definita come assenza del sintomo più fastidioso autoidentificato) a due ore dalla somministrazione, dimostrando un sollievo già a 15 minuti rispetto al placebo.
Lo studio registrativo di fase III ha rilevato un'ampia efficacia del farmaco dimostrando anche una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo in 13 delle 17 misure di esito secondario prespecificate, tra cui ad esempio il sollievo dal dolore a 15 e 30 minuti e il ritorno alla normale funzionalità a 30 minuti, il ritorno alla normale funzionalità a 2 ore e gli *endpoint* di efficacia duratura (ad esempio, libertà dal dolore sostenuta a 2-24 e 2-48 ore e sollievo dal dolore sostenuto).
Zavegepant è stato, inoltre, ben tollerato. Le reazioni avverse più comuni con zavegepant sono state disturbi del gusto (tra cui disgeusia e ageusia), nausea, fastidio nasale e vomito. Il farmaco è controindicato nei pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità al principio attivo o a uno dei suoi componenti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/216386s000lbl.pdf

---

Approvazione FDA per efanesoctocog alfa per l'emofilia A

L'FDA ha approvato efanesoctocog alfa, una terapia sostitutiva per il trattamento dell'emofilia A.
Si tratta di una terapia innovativa a base di fattore VIII ricombinante, progettata per prolungare la protezione dalle emorragie con una somministrazione settimanale.
Nello studio di fase III XTEND-1 efanesoctocog alfa ha raggiunto l'endpoint primario di prevenzione clinicamente significativa dei sanguinamenti in pazienti con emofilia A grave sottoposti a profilassi settimanale per 52 settimane, dimostrando, inoltre, superiorità rispetto alla precedente terapia di sostituzione del fattore VIII.
Si tratta della prima approvazione per il farmaco, riconosciuto come *breakthrough therapy* nel 2021 e valutato secondo la procedura di *priority review*.

La presentazione della domanda di autorizzazione in Europa, prevista per la seconda metà del 2023, seguirà la disponibilità dei dati dello studio pediatrico XTEND-Kids, attualmente in corso, prevista per la prima metà di quest'anno.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:
https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-02-23-21-00-00-2614759

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.