

---

**SIF Novità Regolatorie  
Numero 97****Aprile 2023**

---

**SOMMARIO**

<i>AIFA pubblica il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2021”</i> .....	2
<i>AIFA pubblica il Report 2022 sulle prescrizioni dei farmaci anticoagulanti orali effettuate tramite il sistema Tessera Sanitaria</i> .....	2
<i>AIFA pubblica il Rapporto 2023 di Horizon Scanning</i> .....	3
<i>Nota informativa importante su desmopressina spray nasale contenente clorbutanolo</i> .....	4
<i>Approvazione europea per ruxolitinib crema per il trattamento della vitiligine</i> .....	4
<i>Approvazione europea per la combinazione abiraterone-niraparib nel carcinoma prostatico metastatico</i> .....	5
<i>Parere positivo europeo per sacubitril/valsartan per l’insufficienza cardiaca pediatrica</i> .....	5
<i>Ravulizumab raccomandato in Europa per i pazienti con neuromielite ottica</i> .....	6
<i>Approvazione europea per il farmaco orale deucravacitinib per la psoriasi</i> .....	6
<i>Approvazione europea per dupilumab in bambini a partire dai 6 mesi di vita con dermatite atopica severa</i> .....	7
<i>Approvazione Fda per retifanlimab per le forme avanzate di carcinoma a cellule di Merkel</i> .....	8

**AIFA pubblica il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2021”**

Il Rapporto “L’uso degli antibiotici in Italia - 2021”, pubblicato da AIFA, contiene i dati di monitoraggio dei consumi e della spesa degli antibiotici per uso umano in Italia, identificando aree di potenziale inappropriata d’uso.

La situazione italiana è critica sia per la diffusione dell’antibiotico-resistenza sia per il consumo degli antibiotici, rendendo pertanto urgenti azioni di prevenzione e controllo.

Infatti, nel 2021, nonostante il *trend* in riduzione dell’uso di antibiotici in Italia (-3,3% rispetto al 2020), i consumi si mantengono ancora superiori a quelli di molti Paesi europei.

Inoltre, in Italia si registra un maggior ricorso ad antibiotici ad ampio spettro, con un impatto più elevato sullo sviluppo delle resistenze e pertanto considerati di seconda linea, con un *trend* in peggioramento negli ultimi due anni. L’Italia è anche uno dei Paesi con la minor quota di consumo degli antibiotici del gruppo “Access” (47%), considerati antibiotici di prima scelta, che secondo l’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dovrebbero costituire almeno il 60% dei consumi totali. In ambito ospedaliero si osserva, in particolare, un incremento del ricorso all’utilizzo di antibiotici indicati per la terapia di infezioni da microrganismi multi-resistenti.

Nel 2021 circa 3 cittadini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione, con una prevalenza che aumenta con l’avanzare dell’età, raggiungendo il 50% negli *over 85*. Nella popolazione pediatrica i maggiori consumi si concentrano nella fascia di età compresa tra 2 e 5 anni, in cui circa 4 bambini su 10 hanno ricevuto almeno una prescrizione. Il 76% delle dosi utilizzate è stato erogato dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le penicilline in associazione agli inibitori delle beta-lattamasi si confermano la classe a maggior consumo (36%), seguita dai macrolidi e fluorochinoloni.

Permane un’ampia variabilità regionale, che sono maggiori al Sud rispetto al Nord e al Centro. Nelle regioni del Nord si registrano le riduzioni maggiori (-6,1%), mentre al Sud sono più contenute (-2,2%), con ampi margini di miglioramento dell’appropriatezza prescrittiva.

Nelle Regioni del Sud si riscontra, inoltre, una predilezione per l’utilizzo di antibiotici di seconda scelta.

Il Rapporto, infine, fornisce una valutazione dell’impatto della pandemia sul consumo di antibiotici, ipotizzando che l’emergenza abbia determinato un incremento del ricorso inappropriato agli antibiotici, soprattutto in ambito ospedaliero, con un possibile effetto negativo sulla diffusione delle resistenze.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto\\_Antibiotici\\_2021.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1853258/Rapporto_Antibiotici_2021.pdf)

---

**AIFA pubblica il Report 2022 sulle prescrizioni dei farmaci anticoagulanti orali effettuate tramite il sistema Tessera Sanitaria**

Con Gazzetta n.152 del 17-6-2020, è stata estesa la prescrivibilità dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) con Nota 97 ai medici di medicina generale (MMG), limitatamente all’indicazione Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV). A partire dall’inizio del 2021, la relativa Scheda di prescrizione è accessibile tramite il sistema Tessera Sanitaria (TS).

Il report di AIFA rende disponibile i dati delle prescrizioni effettuate tramite sistema TS nei pazienti con FANV nel corso del 2022.

L’analisi ha l’obiettivo di fornire informazioni in merito al profilo dei pazienti in trattamento con anticoagulanti orali, dei prescrittori e dei farmaci utilizzati, con un focus sugli switch di terapia.

L’analisi ha incluso le schede compilate nel corso del 2022 e quelle compilate nel 2021, limitatamente all’analisi degli *switch*.

Nel corso del 2022, in Italia sono stati trattati 1.797.440 pazienti con un anticoagulante, di cui circa 352 mila (19,6%) hanno ricevuto un antagonista della vitamina K (AVK) e circa 1 milione e 444

mila (80,4%) hanno ricevuto un medicinale appartenente alla classe dei nuovi anticoagulanti orali (NAO).

Complessivamente il tasso di *switch* tra gli anticoagulanti è basso, e riguarda prevalentemente il passaggio da un AVK ad un NAO.

I MMG hanno prescritto quasi la metà (47,6%) delle nuove schede di prescrizione nel sistema TS nel corso del 2022. Pertanto, l'introduzione della nota 97 ha determinato un significativo trasferimento alla MMG della gestione dei pazienti in terapia con anticoagulanti orali per FANV.

L'analisi ha evidenziato una certa disomogeneità regionale nel ricorso alle schede di prescrizione dematerializzate attraverso il sistema TS, con percentuali inferiori al 10% in alcune regioni.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/report\\_prescrizioni\\_farmaci\\_Nota97\\_TS\\_2022.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1180832/report_prescrizioni_farmaci_Nota97_TS_2022.pdf)

---

### **AIFA pubblica il Rapporto 2023 di *Horizon Scanning***

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato la 5<sup>a</sup> edizione del Rapporto "*Horizon Scanning: scenario dei medicinali in arrivo*", che ha lo scopo di fornire informazioni sui farmaci che hanno ricevuto un parere positivo dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nel 2022 o che potrebbero averlo negli anni successivi.

L'attività di HS permette di identificare e valutare precocemente nuovi medicinali e nuove indicazioni di medicinali già autorizzati, che potranno ampliare le opzioni terapeutiche, colmando le esigenze di salute non ancora soddisfatte. In alcuni casi si tratta di terapie che potrebbero avere un impatto significativo sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e che, di conseguenza, potrebbero richiedere la definizione di strategie idonee a garantire ai cittadini l'accesso a cure innovative e personalizzate.

Nel corso del 2022, l'EMA ha autorizzato 89 nuovi medicinali, di cui 48 contenenti nuove sostanze attive, 8 biosimilari, 23 equivalenti e 10 tra medicinali ibridi, sostanze attive note e farmaci autorizzati con la procedura del consenso informato (*Informed consent application*).

Gli antineoplastici e immunomodulatori - destinati al trattamento di alcuni tipi di tumori solidi, di malattie ematologici e di malattie autoimmuni - si confermano i medicinali contenenti nuovi principi attivi autorizzati da EMA più rappresentati (complessivamente il 37,5%). Seguono, in ordine decrescente, gli antinfettivi ad uso sistemico, i farmaci dell'apparato gastrointestinale e metabolismo, i farmaci del sistema nervoso.

In particolare, sono stati autorizzati 20 medicinali orfani contenenti nuove sostanze attive, 5 dei quali sono medicinali per terapie avanzate (nello specifico, terapie geniche), e è stato espresso parere positivo su 91 nuove indicazioni di 67 medicinali già autorizzati. Il maggior numero di nuove indicazioni riguarda i farmaci antineoplastici e immunomodulatori (43 nuove indicazioni, 47,3% del totale).

I nuovi medicinali in valutazione presso l'EMA all'inizio del 2023 sono invece 92, con parere atteso nel corso dell'anno: 61 sono farmaci contenenti nuove sostanze attive (di cui 28 sono medicinali orfani), 17 sono equivalenti e 14 sono biosimilari. I più numerosi sono gli antineoplastici (25), seguiti dagli immunosoppressori (14) e dai medicinali del sistema nervoso (6).

Sono in valutazione anche 64 nuove indicazioni terapeutiche (per un totale di 58 medicinali già autorizzati), appartenenti a 9 aree principali: tumori solidi, malattie infettive, malattie autoimmuni e allergie, tumori del sangue, malattie neurologiche, neurometaboliche e sensoriali, cardiovascolari e sindromi metaboliche.

Infine, sono 111 i medicinali ammessi al programma PRIME, rivolto ai farmaci promettenti e ad elevato interesse per la salute pubblica, destinati a pazienti con esigenze di cura insoddisfatte, per i quali è previsto un supporto precoce allo sviluppo, per la maggior parte terapie avanzate di area

oncologica, seguita dalle aree di ematologia, endocrinologia-ginecologia-metabolismo, neurologia e vaccini.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1854251/Horizon\\_Scanning\\_2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1854251/Horizon_Scanning_2023.pdf)

---

### **Nota informativa importante su desmopressina spray nasale contenente clorbutanolo**

Il medicinale Minirin/DDAVP 50 mcg/ml spray nasale (desmopressina) è indicato per il trattamento delle seguenti condizioni cliniche e procedure: diabete insipido ipofisario, idiopatico o sintomatico; poliuria e polidipsia post-chirurgiche, reversibili o permanenti; diagnosi differenziale del diabete insipido e prove di funzionalità renale.

La soluzione contiene l'agente stabilizzante clorbutanolo, che è stato associato a un prolungamento dell'intervallo QT in seguito alla somministrazione endovenosa, con un potenziale rischio di aritmia. Inoltre, studi preclinici in vitro e in vivo hanno dimostrato che dosi elevate e ripetute di clorbutanolo possono causare tossicità riproduttiva

Non è noto in che misura il clorbutanolo sia assorbito dopo somministrazione nasale, ma, se completamente assorbito, l'esposizione stimata supera la soglia di esposizione giornaliera consentita (0,5 mg/giorno).

Per evitare potenziali effetti dannosi in seguito ad esposizione al clorbutanolo, l'utilizzo di Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale deve essere preso in considerazione solo in situazioni in cui formulazioni alternative di desmopressina non siano adatte all'uso.

Basandosi su dati pubblicati, dati post marketing e studi preclinici su formulazioni endovenose contenenti clorbutanolo, le informazioni del prodotto sono state aggiornate in via precauzionale:

- la sezione 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'uso) del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è stata aggiornata per evidenziare il potenziale rischio di prolungamento dell'intervallo QT e la tossicità riproduttiva;
- a sezione 4.6 (Gravidanza e allattamento) del RCP è stata aggiornata per sottolineare che Minirin/DDAVP 50mcg/ml spray nasale, soluzione contenente clorbutanolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza o in donne che intendono iniziare una gravidanza.
- la sezione 5.3 (Dati di sicurezza preclinici) del RCP è stata aggiornata con le informazioni relative ai dati preclinici sulla tossicità riproduttiva in seguito alla somministrazione di dosi elevate e ripetute di clorbutanolo nei ratti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.31\\_NII\\_Minirin.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.03.31_NII_Minirin.pdf)

---

### **Approvazione europea per ruxolitinib crema per il trattamento della vitiligine**

La Commissione europea ha approvato la formulazione in crema contenente ruxolitinib per il trattamento della vitiligine non segmentale con interessamento del viso in adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età.

Si tratta del primo trattamento approvato in Europa per offrire un supporto alla ripigmentazione nei pazienti idonei con vitiligine non segmentale, una malattia autoimmune cronica caratterizzata da depigmentazione della pelle a causa della progressiva distruzione dei melanociti, con riduzione della qualità della vita.

L'approvazione si basa sui dati di due studi clinici di fase III (TRuE-V1 e TRuE-V2) che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di ruxolitinib crema rispetto ad una crema non medicata in oltre 600 pazienti con vitiligine non segmentale, di età pari o superiore ai 12 anni.

I risultati del programma TRuE-V hanno dimostrato miglioramenti significativi nella ripigmentazione del viso e del corpo nei pazienti trattati con ruxolitinib crema rispetto ai pazienti del gruppo trattati con il veicolo, come dimostrato dal numero di pazienti che hanno raggiunto gli

*endpoint* dell'indice di punteggio dell'area della vitiligine del viso e del corpo totale (F-VASI-T-VASI) alla settimana 24. Le reazioni avverse più comuni sono state acne, eritema e prurito nel sito di applicazione, faringite, cefalea, infezioni del tratto urinario, piressia.

Il farmaco è approvato negli Stati Uniti anche per il trattamento topico a breve termine e cronico non continuativo della dermatite atopica (DA) da lieve a moderata in pazienti non immunocompromessi di età pari o superiore a 12 anni la cui malattia non è adeguatamente controllata con terapie topiche su prescrizione, o quando tali terapie non sono consigliabili.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-opzelura\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-opzelura_en.pdf)

---

### **Approvazione europea per la combinazione abiraterone-niraparib nel carcinoma prostatico metastatico**

La Commissione europea ha approvato la combinazione in formulazione orale di abiraterone e niraparib, per i pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) e con mutazioni BRCA 1/2.

L'indicazione prevede che il farmaco venga somministrato insieme a prednisone o prednisolone nei pazienti non considerati idonei alla chemioterapia. Lo

La decisione si basa sui risultati dello studio di fase III MAGNITUDE, che ha valutato se l'aggiunta dell'inibitore PARP all'abiraterone più prednisone/prednisolone migliorasse gli esiti nei pazienti con mCRPC non trattati, indipendentemente dalle alterazioni dei geni associati alla riparazione della ricombinazione omologa (HRR). Lo studio ha incluso 423 pazienti che presentavano alterazioni del gene HRR, con poco più della metà portatori di mutazioni BRCA.

Il farmaco ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione radiografica (rPFS), riducendo il rischio di progressione o di morte del 47% in pazienti con mutazioni BRCA 1/2 e del 27% in tutte i pazienti con alterazioni del gene HRR.

Una seconda analisi ad interim dopo un *follow-up* di 24,8 mesi nel sottogruppo BRCA ha dimostrato un effetto di trattamento clinicamente significativo, con una rPFS mediana di 19,5 mesi rispetto ai 10,9 mesi del placebo più abiratorone e prednisone/prednisolone. Inoltre, è stata riscontrata una tendenza al miglioramento della sopravvivenza globale (OS), nonché un forte miglioramento del tempo alla progressione sintomatica e un miglioramento clinicamente significativo del tempo all'inizio della chemioterapia citotossica.

Tra i pazienti con alterazioni del gene HRR, il 67% ha manifestato eventi avversi di grado 3/4 nel braccio di combinazione rispetto al 46,4% dei controlli, in particolare anemia e ipertensione.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-akeega\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-akeega_en.pdf)

---

### **Parere positivo europeo per sacubitril/valsartan per l'insufficienza cardiaca pediatrica**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha adottato un parere positivo per l'approvazione di sacubitril/valsartan per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con disfunzione sistolica ventricolare sinistra in pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e <18 anni.

Il parere si basa sui dati finali dello studio di fase III PANORAMA-HF, il più grande studio sull'insufficienza cardiaca pediatrica, della durata di 52 settimane, e sull'estrapolazione ai pazienti pediatriche dei dati sull'insufficienza cardiaca degli adulti dello studio di fase III PARADIGM-HF.

I dati hanno dimostrato che il farmaco ha determinato riduzioni clinicamente significative rispetto al basale del biomarcatore cardiaco N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) - comunemente utilizzato per valutare la gravità e la prognosi dell'insufficienza cardiaca - nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e <18 anni con insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica ventricolare sinistra, consentendo l'estrapolazione dell'efficacia dimostrata negli adulti ai pazienti pediatrici. Rispetto all'enalapril, l'attuale standard di cura per l'insufficienza cardiaca pediatrica anche se non approvato, sacubitril/valsartan ha determinato miglioramenti comparabili o migliori rispetto al basale diversi *endpoint* clinicamente rilevanti. La sicurezza e la tollerabilità sono risultate coerenti con quelle osservate nei pazienti adulti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-entresto-x-44-g\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-entresto-x-44-g_en.pdf)

---

### **Ravulizumab raccomandato in Europa per i pazienti con neuromielite ottica**

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Unione Europea ha raccomandato l'approvazione di ravulizumab (Ultomiris®) per il trattamento di adulti affetti da neuromielite ottica (NMOSD) positivi agli anticorpi anti-aquaporina-4 (AQP4) (Ab+).

La raccomandazione si basa sui dati dello studio di fase III CHAMPION-NMOSD, che ha arruolato 58 partecipanti adulti e ha confrontato ravulizumab con il braccio placebo esterno dello studio PREVENT di eculizumab.

I risultati hanno mostrato una riduzione del rischio di recidiva del 98,6% rispetto al placebo dopo una mediana di 73 settimane di trattamento. Inoltre, tutti i pazienti che hanno ricevuto il farmaco sono rimasti liberi da ricadute a 48 settimane, rispetto al 63% dei pazienti nel braccio placebo esterno.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultomiris-ii-32\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultomiris-ii-32_en.pdf)

---

### **Approvazione europea per il farmaco orale deucravacitinib per la psoriasi**

La Commissione Europea ha approvato deucravacitinib, un inibitore selettivo della tirosin-chinasi 2 (TYK2), capostipite di una nuova classe per il trattamento di adulti affetti da psoriasi a placche di grado moderato-grave e candidati alla terapia sistemica.

L'approvazione si basa sui risultati degli studi clinici di fase 3 POETYK PSO-1 e POETYK PSO-2, che hanno dimostrato un'efficacia superiore di deucravacitinib una volta al giorno rispetto al placebo e a apremilast due volte al giorno sia a 16 che a 24 settimane, con risposte mantenute fino a 52 settimane. Anche i dati aggiuntivi dello studio di estensione a lungo termine (LTE) POETYK PSO hanno supportato l'approvazione.

Sia POETYK PSO-1, che ha arruolato 666 pazienti, sia POETYK PSO-2, che ha arruolato 1.020 pazienti, sono stati studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco che hanno valutato deucravacitinib (6 mg una volta al giorno) rispetto a placebo e apremilast (30 mg due volte al giorno). POETYK PSO-2 prevedeva, inoltre, un periodo di sospensione e di ritrattamento randomizzato dopo la settimana 24.

Gli *endpoint* co-primari sono stati la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta all'Indice di Area e Severità della Psoriasi (PASI) 75 e quelli che hanno ottenuto un punteggio statico *Physician's Global Assessment* (sPGA) di 0 o 1 alla settimana 16 rispetto al placebo. Gli *endpoint* secondari chiave degli studi comprendevano la percentuale di pazienti che hanno raggiunto PASI 75 e sPGA 0/1 rispetto a apremilast alla settimana 16 e altre misure di valutazione di rispetto a placebo e apremilast.

In entrambi gli studi clinici e in entrambi i periodi di tempo, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con deucravacitinib ha raggiunto un punteggio sPGA di 0/1, una risposta PASI 75 e una risposta PASI 90. Le risposte sono state mantenute fino alla settimana 52. La reazione avversa più comunemente riportata è stata l'infezione delle vie respiratorie superiori (18,9%), in particolare nasofaringite. La maggior parte delle infezioni non era grave e di gravità da lieve a moderata e non ha portato all'interruzione di deucravacitinib. L'incidenza di infezioni gravi nel gruppo deucravacitinib è stata dello 0,6% rispetto allo 0,5% del gruppo placebo. Nelle prime 16 settimane si sono verificate infezioni nel 29,1% dei pazienti del gruppo deucravacitinib rispetto al 21,5% del gruppo placebo. La percentuale di infezioni e di infezioni gravi nel gruppo deucravacitinib non è aumentata fino alla settimana 52 e il profilo di sicurezza a lungo termine di deucravacitinib è risultato simile e coerente con le esperienze precedenti.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sotyktu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-sotyktu_en.pdf)

---

### **Approvazione europea per dupilumab in bambini a partire dai 6 mesi di vita con dermatite atopica severa**

La Commissione Europea (CE) ha approvato dupilumab per il trattamento della dermatite atopica severa nei bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni candidati alla terapia sistemica.

Le opzioni di trattamento in questa fascia d'età sono rappresentate principalmente dai corticosteroidi topici (TCS), che possono essere associati a rischi per la sicurezza e possono compromettere la crescita, se usati a lungo termine.

L'approvazione si basa sui dati di uno studio di fase III che ha valutato dupilumab (200 mg o 300 mg in base al peso corporeo) somministrato ogni 4 settimane in associazione a TCS a bassa potenza rispetto a TCS (placebo) in 162 bambini di età compresa tra 6 mesi e 5 anni con dermatite atopica da moderata a severa. A 16 settimane, dupilumab ha migliorato la *clearance* cutanea, ridotto la gravità complessiva della malattia e il prurito rispetto al placebo, nell'intera popolazione arruolata nello studio.

In un sottogruppo, i pazienti randomizzati a dupilumab (n=63) hanno sperimentato quanto segue a 16 settimane:

- il 46% ha ottenuto un miglioramento pari o superiore al 75% della gravità complessiva della malattia rispetto al 7% dei pazienti trattati con placebo, *endpoint* co-primario;
- il 14% ha ottenuto una cute libera o quasi libera da lesioni rispetto al 2% trattato con placebo, *endpoint* co-primario;
- una riduzione media del 55% della gravità complessiva della malattia rispetto al basale, rispetto al 10% con il placebo;
- una riduzione media del 42% del prurito rispetto al basale, rispetto a un aumento dell'1% con il placebo.

Dupilumab ha anche migliorato la qualità del sonno, il dolore cutaneo e la qualità della vita correlata alla salute rispetto al placebo, considerando sia l'intera popolazione arruolata sia quella con patologia severa. I dati a lungo termine hanno dimostrato che il beneficio clinico a 16 settimane si è mantenuto fino a 52 settimane.

Gli effetti avversi più comuni includono reazioni al sito di iniezione, congiuntivite, congiuntivite allergica, artralgia, herpes orale ed eosinofilia. I risultati di sicurezza dello studio da 6 mesi a 5 anni sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di dupilumab nelle sue indicazioni già approvate e rimborsate in Italia. Il profilo di sicurezza a lungo termine fino a 52 settimane è risultato simile a quello osservato a 16 settimane e coerente con quanto osservato nei pazienti con dermatite atopica di età superiore.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent-ii-60\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent-ii-60_en.pdf)

---

### **Approvazione Fda per retifanlimab per le forme avanzate di carcinoma a cellule di Merkel**

La *Food and drug administration* (Fda) ha approvato retifanlimab, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore-1 PD-1, per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule di Merkel localmente avanzato ricorrente o metastatico.

La domanda di autorizzazione di retifanlimab per questa indicazione è stata sottoposta ad approvazione accelerata sulla base dei dati relativi al tasso di risposta e alla durata della risposta (DOR) ottenuti nel *trial* registrativo POD1UM-201. Il mantenimento di questa indicazione potrebbe essere subordinato alla verifica del beneficio clinico in ulteriori studi di conferma.

Lo studio POD1UM-201, un *trial* multiregionale di fase II in aperto, a braccio singolo, ha valutato l'anticorpo monoclonale retifanlimab al dosaggio di 500 mg somministrato per via endovenosa ogni 4 settimane fino alla progressione di malattia o al manifestarsi di una tossicità inaccettabile, per un massimo di 24 mesi, in pazienti adulti con carcinoma a cellule di Merkel localmente avanzato ricorrente o metastatico, non sottoposti in precedenza a terapia sistemica per la malattia avanzata.

Tra i 65 pazienti trattati con retifanlimab si è registrato un tasso di risposta obiettiva (ORR) del 52% misurato utilizzando i criteri RECIST v1.1. In 12 pazienti (18%) è stata osservata una risposta completa, mentre 22 pazienti (34%) hanno mostrato una risposta parziale. Tra i pazienti che hanno risposto, la DOR variava da 1,1 a 24,9 mesi, il 76% (26/34) ha avuto una DOR di almeno 6 mesi e il 62% (21/34) una DOR di almeno 12 mesi.

Nel 22% dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale si sono verificate reazioni avverse gravi. Quelle più frequenti sono state affaticamento, aritmia e polmonite. Inoltre, l'11% dei pazienti ha dovuto interrompere definitivamente retifanlimab a causa di una reazione avversa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-retifanlimab-dlwr-metastatic-or-recurrent-locally-advanced-merkel>

---

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.