

Novembre 2017



RAF News

V: Università
degli Studi
della Campania
Luigi Vanvitelli



Servizio di Farmacologia Clinica
e Farmacovigilanza

Bollettino di Informazione sulle Reazioni Avverse al Farmaco



QUALCHE INFORMAZIONE IN PIÙ...

Il RAF News (Bollettino d'Informazione sulle Reazioni Avverse al Farmaco) è un servizio promosso dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania in collaborazione con l'UOD Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania, dedicato ai professionisti della Sanità che desiderano tenersi informati sui temi legati alla sicurezza dei farmaci.

Grazie per la preziosa collaborazione

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della Regione Campania.
Dipartimento di Medicina Sperimentale – Sezione di Farmacologia “L. Donatelli” - Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” in collaborazione con l'UOD Politica del farmaco e dispositivi della Regione Campania

Desideriamo esprimere il nostro più sentito ringraziamento a tutti coloro che direttamente o indirettamente hanno contribuito al flusso di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini, che ha garantito di collezionare in questi anni più di 29.000 casi in Regione Campania.

Sperando di fare cosa gradita, sono state presentate in questo bollettino di informazione numerose tematiche in materia di sicurezza del farmaco e/o regolatorie tra quelle maggiormente discusse in questo periodo.

RAF News Bollettino di informazioni sulle reazioni avverse al Farmaco

A cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza
e Farmacoepidemiologia della Regione Campania
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sezione di Farmacologia "L. Donatelli" - Università
degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" in
collaborazione con l'UOD Politica del farmaco e
dispositivi della Regione Campania

Hanno collaborato per la realizzazione di questo documento:

Direttore Scientifico

Francesco Rossi

Responsabili del Comitato di Redazione

Annalisa Capuano, Carmen Ferrajolo, Concetta Rafaniello, Liberata Sportiello, Maria
Giuseppa Sullo

Responsabile Regionale dell'UOD Politica del farmaco e dispositivi - Regione Campania

Ugo Trama

Referente Regionale per la Farmacovigilanza dell'UOD Politica del farmaco e dispositivi - Regione Campania

Francesco Fiorentino

Comitato di Redazione

Rossella Annibale, Fabiana Auricchio, Francesca Futura Bernardi, Michele Bertini,
Simona Brusco, Angela Colomba Bonagura, Clara Cantile, Rosina Cenami, Daniela
Cimmaruta, Cristina Di Mauro, Gabriella di Mauro, Sonia Fiorentino, Giulia Gritti,
Anna Larato, Alessandra Maccariello, Annamaria Mascolo, Ilaria Perone, Rosanna
Ruggiero, Francesco Russo, Cristina Scavone, Maurizio Sessa, Andrea Vitale, Stefania
Ziccardi

Comitato Scientifico e Referenti di Farmacovigilanza del Policlinico

Giuseppe Colella, Gaetano Cotticelli, Ida D'Angio, Antonio D'Aponte, Fabio Decimo,
Mario De Cristofaro, Olimpia Di Bella, Daniela Di Pinto, Michele Fabrazzo, Landino Fei,
Giuseppe Ferraro, Dario Iafusco, Francesco Iovino, Angela Lamanna, Ada Lo Schiavo,
Nicola Lovero, Giacomo Lus, Alfonso Marra, Floriana Morgillo, Armida Mucci, Alma
Olivieri, Maria Beatrice Passavanti, Cesare Polito, Dante Ronca, Francesca Rossi,
Roberto Ruggiero, Pina Elvira Russo, Caterina Sagnelli, Rossella Santoro, Antonio

Indice

SICUREZZA

Dalla letteratura

1. Dati sulla sicurezza degli inibitori di PCSK-9.....	5
2. EMA conclude in merito ai medicinali a base di fattore VIII.....	7
3. Nuovi target per il trattamento delle malattie reumatiche.....	9
4. Proposte per le linee guida europee sull'uso appropriato degli antimicrobici: il contributo dell'ECDC.....	11
5. Nuovo decreto vaccini.....	13

Comunicati dalle Agenzie Regolatorie

1. Il PRAC raccomanda il ritiro dal commercio di paracetamolo a rilascio modificato.....	15
2. Nota informativa importante su Zinbryta® (daclizumab).....	16
3. Il PRAC conferma le restrizioni d'uso per i mezzi di contrasto a base di gadolinio.....	17
4. EMA: modifiche alle informazioni del prodotto per gli antibiotici a base di vancomicina.....	18
5. EMA rivaluta la sicurezza di Upravi® (selexipag).....	19
6. Sicurezza: dieci farmaci inclusi nella lista di controllo della FDA.....	20
7. Nota informativa AIFA sul rischio di emorragia severa e rhabdomiolisi da Cotellic® (cobimetinib).....	21
8. Comunicato stampa dell' Health Canada in merito al rischio di gravi e severe reazioni avverse e disabilità per i pazienti in trattamento con fluorochinoloni.....	22
9. Vareniclina e bupropione: FDA elimina il warning sul rischio neuropsichiatrico.....	23

EFFICACIA

1. Gli inibitori di SGLT-2 riducono il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.....	24
2. Carcinoma del polmone ALK-positivo.	25
3. Ivabradina: la real- life conferma efficacia e sicurezza a lungo termine.....	26
4. BPCO: lo studio TRINITY conferma i benefici della triplice associazione ICS/LABA/LAMA.....	27

ATTUALITA'

Nuovi farmaci approvati

1. FDA approva il primo biosimilare di bevacizumab.....	28
2. Approvazione dell'EMA per Suliqua® (insulina glargine/lixisenatide) per il trattamento del diabete mellito di tipo II.....	29
3. HCV: nuova associazione sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.....	30
4. EMA approva alectinib.....	30
5. CHMP: parere positivo su sarilumab.....	31

Novità dal mondo del farmaco

1. Studi clinici made in Italy: l'AIFA pubblica il 15° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Farmaci con i dati relativi al 2015.....	32
2. Vaccini: campagna informativa promossa dal Ministero della Salute.....	33
3. EMA: questionario on-line sulla Farmacovigilanza.....	33
4. Intervenire contro l'antibioticoresistenza.....	34
5. Sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali): oggi la RNF diventa accessibile a tutti.....	35
6. Principali novità riportate nelle nuove linee guida statunitensi ed europee per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico.....	36
7. Uso off-label dei farmaci in oncologia.....	37
8. Progetto SCOPE: modulo europeo e-learning per segnalare sospette reazioni avverse a farmaci.....	38
9. Guida informativa sui biosimilari.....	39

10. EMA sospende generici provenienti dall'India.....	40
11. Il Ministero della Salute trasmette il documento recante le raccomandazioni per i medici prescrittori di cannabis.....	41
12. Vigifarmaco: una nuova modalità per segnalare sospette reazioni avverse.....	42
13. NOAC: il registro ORBIT-AFII.....	42
14. Antibiotici: prescrizioni inadeguate nel 50% dei casi. I dati Ocse.....	43

RIMBORSABILITA'

1. Ixekizumab oggi rimborsabile.....	44
2. Rimborsabilità per Epclusa®.....	45

ANDAMENTO DELLE SEGNALAZIONI SPONTANEE DI SOSPETTA ADR IN REGIONE CAMPANIA

1. Breve sunto dei risultati ottenuti nel periodo Gennaio-Settembre 2017.....	46
---	----

Dati sulla sicurezza degli inibitori di PCSK-9

La terapia a base di statine ha rappresentato, senza dubbio, un punto cardine nel trattamento delle dislipidemie; tuttavia, al fine di ottimizzare il trattamento dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, negli ultimi anni sono stati sviluppati e commercializzati nuovi farmaci per la cura di tali patologie [1,2]. Fra questi figurano gli inibitori dell'enzima pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK-9), alirocumab ed evolocumab, un importante completamento, oltre che una valida alternativa, alla terapia con statine nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) [2,3]. La scoperta nel 2003 di mutazioni con gain of function nel gene che codifica per l'enzima PCSK-9 sono state identificate come causa genetica alla base dell'insorgenza delle ipercolesterolemie familiari (FH). La successiva caratterizzazione di mutazioni con loss of function di PCSK-9, che si traducono in livelli plasmatici di LDL-C marcatamente ridotti, ha posto le basi per lo sviluppo di anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK-9. Gli inibitori di PCSK-9 (IPCSK-9) sono una nuova classe di farmaci indicati nel trattamento di pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in associazione ad una statina o altri ipolipemizzanti, in pazienti che non raggiungono i livelli di LDL-C target con la massima dose tollerata di una statina in monoterapia o in associazione ad altri ipolipemizzanti, e in pazienti intolleranti alle statine o ad elevato rischio cardiovascolare [4]. La National Lipid Association ha, recentemente, aggiornato le raccomandazioni d'uso della terapia a base di IPCSK-9 sulla base delle evidenze scientifiche disponibili: l'uso di IPCSK-9 è fortemente suggerito in pazienti con malattia aterosclerotica stabile

o progressiva e con fattori di rischio aggiuntivi, con livelli di LDL-C >70 mg/dl o di colesterolo non-HDL >100 mg/dl nonostante la terapia con una statina alla massima dose tollerata + ezetimibe, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare (raccomandazione di grado A). Inoltre, seppur con gradi minori di raccomandazione rispetto alla categoria precedente (gradi B e C), il trattamento con IPCSK-9 è consigliato anche in pazienti con valori di LDL-C >190 mg/dL e con diagnosi di ipercolesterolemia poligenica, ipercolesterolemia familiare (viene aggiunta anche la forma omozigote), e in pazienti ad alto rischio intolleranti alle statine [5]. Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1, completamente umanizzato, che lega con elevata affinità e specificità PCSK-9; questo enzima si lega ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (low-density lipoprotein receptor, LDL-R) sulla superficie degli epatociti, promuovendone la degradazione. Inibendo il legame di PCSK-9 ad LDL-R, alirocumab aumenta il numero di LDL-R disponibili per eliminare le LDL diminuendo, pertanto, i livelli di colesterolo circolanti. Il farmaco ha ottenuto il parere favorevole dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) il 24 luglio 2015 ed è stato autorizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) nello stesso giorno, mentre l'European Medicines Agency (EMA) ha autorizzato alirocumab nel settembre 2015. Il farmaco è disponibile per la somministrazione sottocutanea alla dose iniziale di 75 mg, da somministrare ogni 2 settimane; in pazienti per i quali sono richieste riduzioni maggiori dei livelli di LDL-C, la terapia con alirocumab può essere iniziata al dosaggio di 150 mg, ogni 2 settimane. L'efficacia di alirocumab è stata

confermata nel corso del programma di sviluppo clinico ODYSSEY che ha previsto la conduzione di 17 studi clinici di fase III, di cui 12 completati e 5 ancora in corso. Sono stati pubblicati i risultati di 10 dei 12 studi conclusi, che hanno coinvolto un totale di 5172 pazienti con FH, ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista, dimostrando una riduzione dei livelli di LDL-C dal 30 al 60%. Gli studi clinici del programma ODYSSEY ancora in corso sono lo studio OUTCOMES, che terminerà nel febbraio 2018, e gli studi di estensione in aperto OLE e ALTERNATIVE [6]. In particolare, lo studio ODYSSEY LONG TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy) ha arruolato 2341 pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare randomizzati a ricevere, in rapporto 2:1, alirocumab 150 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane per un periodo di 78 settimane (n=1400) in aggiunta alla terapia standard o placebo (n=700). Alla settimana 24, i livelli di LDL-C nel gruppo di trattamento si sono ridotti del 61% rispetto al basale vs lo 0,8% del gruppo di controllo che ha corrisposto ad una riduzione dei livelli di LDL-C di 74 mg/dL (1,9 mmol/L). L'effetto si è mantenuto per un periodo di 78 settimane [7]. Inoltre, da un'analisi post hoc è emerso che l'incidenza di eventi cardiovascolari (morte da coronaropatia, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico fatale o non fatale o angina instabile richiedente ospedalizzazione) nel gruppo che ha ricevuto alirocumab è stata significativamente inferiore vs placebo (1,7 vs 3,3%; RR 0,52; IC 95%, 0,31-0,90, p=0,02). Agli inizi del 2014, sono emersi i primi segnali di sicurezza per questa nuova classe di farmaci relativamente al rischio di insorgenza

di eventi avversi di tipo neurocognitivo. La FDA ha richiesto una più attenta valutazione del profilo neurocognitivo dei pazienti arruolati negli studi clinici in corso mediante l'esecuzione di test mirati. Tali studi, avviati per la valutazione del rischio di eventi cardiaci maggiori in pazienti in trattamento con I-PCSK-9, si concluderanno entro il 2018. Una recente metanalisi, i cui risultati sono stati pubblicati sul *Journal of the American College of Cardiology* [8], ha valutato la sicurezza di alirocumab. La metanalisi in questione ha valutato i risultati di 14 trial clinici in doppio cieco con placebo che hanno arruolato complessivamente 5234 pazienti dislipidici, 3340 dei quali randomizzati al trattamento con alirocumab alle dosi di 75 e 150 mg. Il propensity score, utilizzato per analizzare l'effetto causale del trattamento, ha dimostrato un aumento del rischio di cataratta nei pazienti che hanno raggiunto valori di LDL-C <25 mg/dl (2,6%) vs quelli che hanno raggiunto valori >25 mg/dl (0,8%; HR: 3,40; IC 95%, 1,58-7,35). Al contrario, non è emerso alcun segnale per quanto riguarda l'incidenza di eventi avversi di tipo neurocognitivo quali perdita di memoria, difficoltà di concentrazione e paranoia, indipendentemente dai livelli di LDL-C. Attendiamo i risultati dei trial clinici attualmente in corso per approfondire le conoscenze sul profilo di tollerabilità di alirocumab. Evolocumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato appartenente alla classe delle IgG2. Il farmaco ha ottenuto parere favorevole dal CHMP nel maggio 2015 ed è stato autorizzato da EMA nel luglio 2015 e dalla FDA nell'agosto 2015. Evolocumab è disponibile per la somministrazione sottocutanea alla dose di 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg, una volta al mese, per il trattamento dell'ipercolesterolemia primaria (familiar eterozigote e non familiare) e della dislipidemia mista; in caso mancata risposta dopo 12 settimane di trattamento, è possibile aumentare la frequenza di somministrazione a

420 mg ogni 2 settimane. Efficacia e sicurezza sono stati dimostrati nel corso del programma PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK-9 In Different POPulations) in 16 studi clinici di fase III. Gli eventi avversi più frequenti sono stati: infezioni delle vie respiratorie superiori, influenza, rash, orticaria, nausea, mal di schiena, artralgia e reazioni al sito di iniezione. L'effetto sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare non è ancora completamente determinato. I trial clinici OSLER-1 e OSLER-2 (Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol 1 and 2) hanno arruolato complessivamente 4465 pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, di cui 802 con diabete mellito (17,7% del campione in studio); l'aggiunta di evolocumab ha ridotto, a 12 settimane di trattamento, il LDL-C del 61% vs la terapia standard. L'effetto sul LDL-C, colesterolo non-HDL, Lp(a) e TG è stato sovrapponibile in pazienti con e senza diabete indipendentemente dal tipo di trattamento insulinico e dal grado di compenso glicemico. L'incidenza di eventi cardiovascolari ad 1 anno è stata significativamente più bassa nel braccio trattato con evolocumab vs terapia standard (0,95 vs 2,18%; p=0.003). L'incidenza di eventi avversi è stata del 69,2% e nel 7,5% dei casi si è trattato di ADRs gravi. Le ADRs più frequenti sono state: aumento delle transaminasi e della creatina-chinasi, astenia, cefalea e artralgia. L'incidenza di eventi neurocognitivi è stata <1% nel gruppo di trattamento e indipendente dai livelli di LDL-C [9]. Nell'ambito della classe degli inibitori di PCSK-9, bococizumab, anticorpo monoclonale umanizzato IgG2a, non ha dimostrato un profilo di efficacia e sicurezza a lungo termine paragonabile ad alirocumab ed evolocumab. I trial clinici SPIRE-1 e SPIRE-2 sono stati interrotti su decisione dell'Azienda produttrice, anche a causa della comparsa di immunogenicità (sviluppo di anticorpi anti-farmaco). La ragione di ciò è probabilmente dovuta

al fatto che bococizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato mentre alirocumab ed evolocumab sono entrambi completamente umani. Inoltre, nello studio SPIRE 1, bococizumab non ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari (HR 0,99, p=0,94). Circa la metà dei pazienti arruolati in entrambi gli studi (49%) ha sviluppato anticorpi anti-farmaco e ben il 29% anticorpi neutralizzanti. Inoltre, è stata anche osservata un'ampia variabilità inter-individuale di efficacia e ridotta durata nel lungo periodo [10]. Altri farmaci appartenenti alla classe degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, RG7652, LGT-209, ALN-PCS02, LY3015014, BMS-962476, sono attualmente in sperimentazione clinica di fase II e III.

Bibliografia:

- [1] *AM Eur Heart J.* 2013; 34:962-71
- [2] *Diabetes Metab J.* 2015; 39:87-94
- [3] *Human Genetics Curr Atheroscler Rep.* 2015; 17:7
- [4] <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>
- [5] *J Clin Lipidol.* 2017;S1933-2874;30290-8
- [6] *Cardiologia. Volume 17 – Suppl. 1 al n. 6. Giu 2016*
- [7] *N. Engl J. Med.* 2015; 372:1489-99
- [8] *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:471-482
- [9] *N Engl J Med* 2015; 372:1500-1509
- [10] *N Engl J Med* 2017; 376:1527-1539

 **Repatha™**
(evolocumab) injection
140 mg/mL



EMA conclude in merito ai medicinali a base di fattore VIII

In data 18/09/2017, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso la revisione dei medicinali a base di Fattore VIII ricombinante in merito al rischio di sviluppare anticorpi (cosiddetti inibitori) in pazienti emofilici [1]. L'emofilia A è una malattia ereditaria X-linked caratterizzata da deficit o inattività del fattore VIII della cascata coagulativa, dovuta a mutazione puntiforme, inversione o delezione del gene che codifica la sintesi della proteina. L'anomalia determina un difetto a carico della via intrinseca della coagulazione con rischio emorragico ed esordio clinico solitamente quando il bambino inizia a camminare (emorragie-post-traumatiche); tuttavia le emorragie possono realizzarsi in assenza di traumi apparenti e la gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del fattore VIII. La prevalenza di malattia è stimata in circa 1:5000 maschi. Il trattamento delle forme più gravi (attività del fattore VIII < 1%) è di tipo sostitutivo. Il fattore deficitario è disponibile come plasma-derivato di donatori umani o prodotto con tecnologia del DNA ricombinante. Attualmente sono disponibili le seguenti molecole ricombinanti: octocog alfa, efmoroctocog alfa, simoctocog alfa, moroctocog alfa e turoctocog alfa. Una delle maggiori complicanze del trattamento con fattore ricombinante è lo scarso controllo delle emorragie legato allo sviluppo di anticorpi contro il fattore VIII esogeno. Al contrario, il rischio infettivologico è ridotto ottenendo preparazioni che eliminano l'aggiunta di proteine plasmatiche (albumina) sia durante la fase di coltura cellulare che nel corso del processo di purificazione e stabilizzazione della formulazione finale. Il rischio di sviluppare inibitori è maggiore in pazienti con emofilia A di grado severo naïve al trattamento; al contrario, lo sviluppo di inibitori in pazienti precedentemente trattati poli-

trasfusi è correlato alle caratteristiche del singolo prodotto [2]. I risultati di studi clinici hanno evidenziato un maggiore rischio di sviluppare anticorpi anti-fattore VIII, associato ai prodotti ricombinanti vs i prodotti di derivazione plasmatica. A seguito di ciò, il Comitato Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha intrapreso la rivalutazione di tutte le specialità medicinali contenenti fattore VIII ricombinante autorizzate, al fine di stabilire il rischio di sviluppare inibitori e identificare eventuali differenze tra i prodotti. La prima rivalutazione di tali medicinali risale al 18/10/2005. Sulla base dei dati analizzati, il CHMP aveva concluso che non era possibile stabilire se i prodotti contenenti fattore VIII ricombinante fossero più immunogenici rispetto a quelli derivati dal plasma date le diverse metodologie degli studi valutati e la ridotta numerosità campionaria. In data 08/03/2013, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) iniziava una nuova revisione per determinare se i benefici di Kogenate Bayer® e Helixate NexGen®, entrambi a base di octocog alfa in pazienti non precedentemente trattati affetti da emofilia A, continuassero ad essere superiori dei rischi. In data 06/12/2013, il PRAC concludeva che le evidenze non confermavano un aumento del rischio di sviluppare anticorpi verso questi medicinali, rispetto ad altri prodotti, in pazienti precedentemente non trattati; il rapporto beneficio/rischio continuava ad essere positivo. La revisione faceva seguito ai risultati dello studio RODIN [3] e ai dati preliminari relativi al sistema europeo di sicurezza e sorveglianza dell'emofilia (European Haemophilia Safety Surveillance, EUHASS) [4]. Lo studio RODIN valutava i dati provenienti da 574 pazienti con forma grave di emofilia A (attività del fattore VIII <0.01

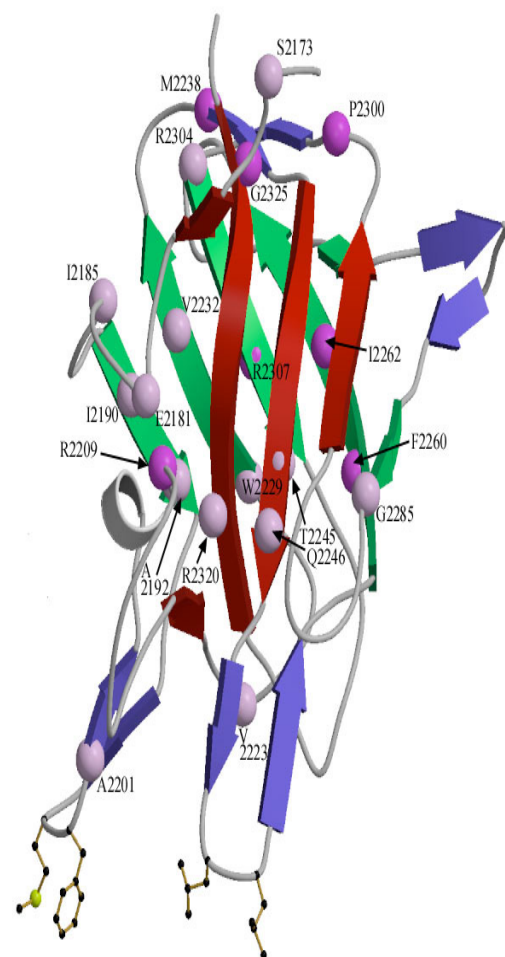
UI/ml) precedentemente non trattati. Obiettivo dello studio era la valutazione del rischio di sviluppare inibitori dopo un periodo di esposizione >75 giorni di trattamento. Circa 1/3 dei bambini (177 soggetti) aveva sviluppato anticorpi contro il fattore di coagulazione utilizzato (incidenza cumulativa 32,4%). Gli autori concludevano che i bambini che avevano ricevuto la seconda generazione di medicinali contenenti fattore VIII ricombinante full-length come Kogenate Bayer®/Helixate NexGen® avevano una maggiore probabilità di sviluppare anticorpi rispetto a quelli che avevano ricevuto i medicinali di terza generazione ricombinanti B-domain deleted e che tale aumento non era stato riscontrato con medicinali contenenti fattore VIII plasma-derivato o altri ricombinanti (HR 1,60; IC 95%, 1,08-2,37). In data 20/12/2013 il CHMP confermava le raccomandazioni del PRAC; il parere del CHMP veniva trasmesso alla Commissione Europea, che lo approvava adottando una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione Europea a partire dal 20/02/2014. Il PRAC raccomandava, comunque, ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei farmaci a base di fattore VIII ricombinante, di monitorare gli studi pubblicati sullo sviluppo di inibitori allo scopo di tenere sempre aggiornate le informazioni sul prodotto. In data 13/05/2016, il CHMP concludeva la revisione di una metanalisi in stretta collaborazione con il mondo accademico circa il profilo di sicurezza di tali farmaci. La metanalisi includeva il già citato studio RODIN e i dati di 2 ulteriori studi di coorte condotti dall'Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) [5] e dai Centri Specializzati per l'emofilia in Francia (FranceCoag) [6], pubblicati nel 2015.

I ricercatori degli studi fornivano i dati grezzi per consentire una rigorosa analisi sotto la guida del rapporteur al PRAC per tale procedura, consentendo una valutazione indipendente. I medicinali oggetto di questa metanalisi comprendevano Advate®, Helixate NexGen®/Kogenate Bayer® contenenti octocog alfa, e ReFacto®/ReFacto AF®, contenenti moroctocog alfa, autorizzati con procedura centralizzata. La metanalisi includeva un totale di 1102 pazienti naïve al trattamento, in particolare 481 pazienti arruolati nello studio RODIN, 293 nello studio FranceCoag e 328 nello UKHCDO. Emergeva un'elevata incidenza nello sviluppo di inibitori ad alto titolo e per lo sviluppo di tutti i livelli di inibitori, in pazienti trattati con Kogenate Bayer® vs Advate®. Nel complesso, 147 di 400 pazienti trattati con Kogenate Bayer®/Helixate NexGen® (37%), avevano sviluppato anticorpi, di cui 88 (22%) presentavano inibitori ad alto titolo (≥ 5 unità Bethesda). Per Advate®, un totale di 100 su 385 pazienti (26%) aveva sviluppato inibitori, di cui 57 (15%) ad alto titolo. Tendenza simile veniva osservata anche per altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante. Il PRAC concludeva, quindi, che lo sviluppo di inibitori è un fenomeno multifattoriale e che, pertanto, sulla base dei dati disponibili, non era possibile confermare tale rischio. Nel 2016 sono stati pubblicati i dati dello studio Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET)(6), uno studio di confronto tra derivati del plasma e fattore ricombinante in pazienti naïve al trattamento. Lo studio arruolava 264 pazienti maschi, di età < 6 anni con grave forma di emofilia A naïve al trattamento con concentrati a base di fattore VIII di cui 133 randomizzati a ricevere derivati di plasma umano e 131 il fattore ricombinante. L'incidenza cumulativa di tutti gli inibitori è risultata del 26,8% (IC 95%, 8,4-35,2) con il fattore VIII derivato dal plasma e del 44,5% (IC 95%, 34,7-54,3) con il fattore VIII ricombinante. L'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo è stata del 18,6% (IC 95%, 11,2-26,0) e del 28,4% (IC 95%, 19,6-

37,2), rispettivamente. Il 23,2% dei pazienti trattati con derivati del plasma ha prodotto inibitori, di cui il 16% ad alto titolo. Il 37,3% di quelli randomizzati a ricevere il fattore ricombinante ha sviluppato inibitori, di cui il 23,8% ad alto titolo. In modelli di regressione di Cox, il fattore VIII ricombinante è stato associato ad un'incidenza pari all'87% vs il derivato da plasma umano (HR, 1,87; IC 95%, 1,17-2,96). Per gli inibitori ad alto titolo, l'HR è stato di 1,69 (IC 95%, 0,96-2,98). Limitatamente ai prodotti ricombinanti full length di seconda generazione, l'HR è risultato pari a 1,98 (IC 95%, 0,99-3,97). In data 08/07/2016, EMA avviava una nuova rivalutazione dei medicinali a base di fattore VIII che si è conclusa in data 18/09/2017. A seguito dei risultati dello studio SIPPET, il PRAC ha concluso che non vi è alcuna evidenza chiara e coerente di differenza nello sviluppo degli inibitori tra le classi di medicinali a base di fattore VIII. Inoltre, date le diverse caratteristiche dei singoli prodotti all'interno delle due classi, il PRAC ha ritenuto che la valutazione del rischio di sviluppo di inibitori debba essere condotta a livello del singolo prodotto anziché a livello di classe. Il rischio per ogni singolo prodotto continuerà ad essere valutato qualora fossero disponibili ulteriori evidenze. Alla luce di tali evidenze, le informazioni del prodotto saranno aggiornate per includere lo sviluppo di inibitori tra le reazioni avverse più comuni in pazienti naïve al trattamento (molto comune, frequenza $\geq 1/10$) e in pazienti precedentemente trattati (comune, frequenza $\geq 1/100$, $< 1/10$) per il rischio di sanguinamenti gravi.

Bibliografia

- [1] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_FactorVIII_EMA_comm.pdf
- [2] <http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/111.92133.1138805758133843a.pdf>
- [3] *N Engl J Med* 2013; 368:231-9
- [4] *Blood*. 2014; 124:3389-97
- [5] *Blood*. 2014; 124:3398-408
- [6] *N Engl J Med*. 2016; 374:2054-64



Fattore VIII



Nuovi target per il trattamento delle malattie reumatiche

L'innovazione terapeutica rappresenta un obiettivo importante per la salute pubblica. Il rapido sviluppo di nuovi approcci per il trattamento delle malattie reumatiche, in particolare artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante, sta facendo registrare notevoli traguardi in termini di efficacia e sicurezza. L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica a patogenesi autoimmune che colpisce simmetricamente le articolazioni sinoviali, dapprima le piccole articolazioni diartroidali (mani e piedi), poi quelle maggiori (ginocchio e anca) con rigidità e limitazione funzionale progressiva. Si stima che fino al 6,8% della popolazione mondiale soffra della malattia. Limitatamente al nostro continente, l'incidenza è maggiore tra le popolazioni del Nord Europa. La malattia può esordire in ogni età, ma in oltre il 70% dei casi compare tra i 40 e i 60 anni, più frequentemente in soggetti di sesso femminile. Dal 1993 ad oggi, si sono resi disponibili farmaci a target molecolare che hanno contribuito al rallentamento dell'evoluzione naturale della malattia con miglioramento della qualità di vita dei pazienti che ne

sono affetti: tra questi, gli inibitori del TNF-alfa, quali etanercept, infliximab, adalimumab e golimumab. Poiché il 30% circa dei pazienti non risponde al blocco della risposta alla citochina, la ricerca si è, pertanto, orientata su altri fattori di comunicazione inter e intracellulare che svolgono un ruolo nella patogenesi della malattia. Da qui lo sviluppo di nuovi anticorpi monoclonali antirecettore tipo I dell'interleuchina-1, IL-1RI (ustekinumab) e altre citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL 17A). Al congresso annuale dell'American College of Rheumatology sono stati presentati i risultati di studi clinici di Fase III, in particolare dello studio SARIL-RA-MONARCH [1], che ha dimostrato efficacia e sicurezza di sarilumab in monoterapia vs adalimumab, nel trattamento di pazienti con artrite reumatoide in fase attiva. Il programma clinico di sviluppo internazionale del nuovo anticorpo monoclonale ha previsto la conduzione di 7 studi clinici che ne valutassero l'efficacia in monoterapia o in combinazione con DMARDs, compreso il metotrexato. L'endpoint dello studio MONARCH è stato la valutazione della risposta alla terapia in

termini di miglioramento delle disabilità valutato mediante Disease Activity Score (DAS28-ESR), che tiene conto del grado del coinvolgimento articolare, degli indici di infiammazione (velocità di eritrosedimentazione, VES o proteina C reattiva, PCR) e dell'autovalutazione del paziente circa il suo stato globale di salute. Lo studio, randomizzato multicentrico e in doppio cieco, ha arruolato 369 pazienti con diagnosi di artrite reumatoide moderata o grave; 185 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 40 mg di adalimumab e 184 a ricevere 200 mg di sarilumab sottocute, ogni 2 settimane per 24 settimane. È emersa la superiorità di sarilumab vs adalimumab con miglioramento statisticamente significativo nel punteggio della DAS28-ESR ($-3,28$ vs $-2,20$; $p < 0,0001$). Nel braccio di trattamento con sarilumab, la risposta alla terapia è stata complessivamente del 71,7% vs il 58,4% del braccio che ha ricevuto adalimumab. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, sarilumab può determinare l'insorgenza di neutropenia, aumento delle transaminasi, reazioni al sito di iniezione

e infezioni delle vie aeree superiori o del tratto genitourinario. EMA ha approvato sarilumab in data 29/06/2017. Sono attualmente in corso lo studio di estensione del SARIL-RA MONARCH e quello di sicurezza a lungo termine SARIL-RA-EXTENDED. Anche la gestione dell'artrite psoriasica (AP) è notevolmente cambiata nell'ultimo decennio grazie alla precoce diagnosi di malattia, all'avanzamento delle terapie farmacologiche e all'approccio multidisciplinare. Si stima che in Europa, i soggetti affetti da AP siano circa 2 milioni. La malattia colpisce i soggetti di età compresa tra i 20 e i 40 anni di entrambi i sessi. Il processo infiammatorio coinvolge entesi, articolazioni periferiche e assiali e nel 10-15% dei casi è preceduta dalle manifestazioni cutanee tipiche della psoriasi. Accanto ai farmaci convenzionali modificanti la malattia (DMARDs), anche il trattamento dell'AP si avvale dei più recenti farmaci biologici in grado di ottenere la remissione clinica. A gennaio 2017, in occasione del congresso della Società Italiana di Reumatologia tenutosi a Rimini, veniva annunciata l'approvazione di secukinumab anche in Italia. Secukinumab è anticorpo monoclonale inibitore dell'IL17A, citochina chiave nella patogenesi del processo infiammatorio. L'anticorpo monoclonale trova, inoltre, indicazione nel trattamento della psoriasi a placche [2] e della spondilite anchilosante (SA). Lo studio pilota FUTURE 1, randomizzato che ha arruolato un totale di 606 pazienti con AP in fase attiva, ha dimostrato l'efficacia di secukinumab alla 24ma settimana, alle dosi di mantenimento di 75 e 150 mg/ev, somministrati in base alla risposta clinica a partire dall'ottava settimana, dopo dose di carico (10 mg/kg/ev) alle settimane 0, 2 e 4; secukinumab ha indotto remissione clinica nel 50% e 50,5% dei pazienti alle dosi di 75 e 150 mg, rispettivamente, vs il 17,3% di coloro che hanno ricevuto il placebo ($p < 0,001$). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, gli eventi avversi più frequenti sono stati cefalea ed infezioni delle vie aeree superiori

(rinofaringiti), con incidenza maggiore nel gruppo di trattamento a dosaggio più alto [3]. Nel trattamento della spondilite anchilosante, secukinumab ha dimostrato efficacia sia in pazienti naïve, che in pazienti refrattari agli inibitori del TNF α . I dati clinici attualmente disponibili evidenziano come secukinumab 150 mg contribuisca al rallentamento della progressione del danno articolare con mantenimento della remissione clinica a 2 anni [4]. Tra i più recenti antireumatici, l'Agenzia Europea dei medicinali (EMA) in data 13/02/2017 ha approvato baricitinib (inibitore selettivo delle chinasi JAK e agisce modulando la sintesi delle citochine JAK-dipendenti coinvolte nell'infiammazione) in monoterapia o in combinazione con metotrexato, per il trattamento delle forme di artrite reumatoide attiva, da moderata a grave, in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o intolleranti ad uno o più DMARDs [5-6]. Il parere favorevole è supportato da 4 studi clinici di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD e RA-BEACON, che hanno arruolato oltre 3 mila pazienti con AR, da moderata a grave. In tutti gli studi, è stato raggiunto l'obiettivo primario con miglioramento statisticamente significativo a 12 settimane di trattamento, alla dose di 4 mg/die/os. La risposta è stata valutata secondo i criteri ACR 20 dell'American College of Rheumatology, ovvero il miglioramento degli indici di flogosi (proteina C reattiva, PCR), del dolore, dello stato funzionale delle articolazioni coinvolte o del 20% delle articolazioni tumefatte e dolenti. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, le reazioni avverse più comuni sono state ipercolesterolemia, nausea, rinofaringiti e infezioni, la più frequente delle quali è quella da herpes zoster. Il farmaco sarà presto disponibile in tutti gli stati membri della Comunità Europea (CE) contrariamente agli Stati Uniti d'America; in una nota informativa del 17/04/2017, si apprende, infatti, che la Food and Drug Administration (FDA) non ha ancora approvato la molecola in attesa di

ulteriori dati di sicurezza e di efficacia [7].

Bibliografia:

- [1] *Ann Rheum Dis* 2017; 76:840-847.
- [2] *J. Clin Aesthet Dermatol.* 2016; 9:57-512.
- [3] *N Engl J Med.* 2015; 373:1329-1339.
- [4] *Drugs.* 2016; 76:1023-30.
- [5] *Drugs.* 2017; 77:697-704.
- [6] *Drugs Today (Barc).* 2016; 52:543-550.
- [7] <https://investor.lilly.com/releaseDetail.cfm?ReleaseID=1007957>.



Proposte per le linee guida europee sull'uso appropriato degli antimicrobici: il contributo dell'ECDC.

Il 20 febbraio l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha pubblicato un report tecnico a supporto dell'importante obiettivo della Commissione Europea di definire delle linee guida EU per l'utilizzo prudente degli antimicrobici. Scopo di tale documento è quello di proporre e mettere in luce i principi e gli elementi che gli Stati Membri dovrebbero considerare all'atto dello sviluppo e dell'implementazione delle proprie strategie nazionali. Tale report quindi include non solo principi generali di buona pratica clinica, ma anche misure e strategie d'azione attuabili dalle diverse amministrazioni e autorità (locali, regionali e nazionali), nonché dalle agenzie e organizzazioni internazionali. L'utilizzo improprio (abuso e misuso) degli antimicrobici attualmente disponibili, congiuntamente allo scarso sviluppo di nuovi, sta conducendo progressivamente ad una ridotta disponibilità di opzioni terapeutiche efficaci per il trattamento e la prevenzione delle infezioni. Dunque, la diffusione dell'antimicrobico-resistenza costituisce un'importante preoccupazione di sicurezza per la salute globale. In Europa l'ECDC, agenzia dell'Unione Europea il cui fine è quello di intervenire nel controllo e nella prevenzione delle malattie infettive, costituisce il principale organo responsabile della sorveglianza sul consumo di antimicrobici. Pertanto, su richiesta della Commissione Europea, l'ECDC ha individuato, sulla base delle più recenti evidenze e avvalendosi delle opinioni di esperti del settore, le risorse, i sistemi e i processi funzionali alla promozione di un uso corretto degli antimicrobici, in particolare gli antibiotici, e a contrastare il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza. In tale documento, l'ECDC pone subito l'accento sulla necessità di collaborazione e coordinamento tra le agenzie e le organizzazioni internazionali al fine di definire standard, sistemi, procedure e buone pratiche cliniche condivise. La collaborazione internazionale risulta fondamentale per il raggiungimento di diversi obiettivi, quali, ad esempio, garantire l'accesso agli antimicrobici fondamentali e ai test diagnostici, rendere disponibili, grazie all'utilizzo di una metodologia armonizzata, informazioni tempestive, valide e comparabili a livello internazionale su resistenza e consumo degli antibiotici, nonché promuovere e supportare economicamente la ricerca e lo sviluppo di nuovi antimicrobici e di nuovi point-of-care test. In tale prospettiva di collaborazione internazionale, l'ECDC ha inoltre individuato alcune attività e iniziative, ritenute virtuose e funzionali, che le agenzie e le organizzazioni internazionali dovrebbero promuovere, in particolare l'organizzazione di campagne di comunicazione, come la Giornata Europea e la Settimana Mondiale per l'uso consapevole degli antibiotici. Relativamente alle autorità nazionali, regionali e locali, l'ECDC ribadisce la loro fondamentale responsabilità per

lo sviluppo e l'implementazione delle politiche e delle infrastrutture necessarie a garantire l'utilizzo prudente di tali farmaci. Fondamentale per lo sviluppo e l'attuazione di tali politiche è la collaborazione con le autorità regolatorie, i contribuenti e gli educatori sanitari. In particolare, secondo le recenti evidenze e le opinioni degli esperti, un'adeguata strategia nazionale deve essere caratterizzata da:

- un piano d'azione nazionale che includa interventi diversificati e adattabili alle realtà e ai contesti locali;
- programmi di gestione antimicrobica inseriti a tutti i livelli di assistenza sanitaria (viene citato ad esempio lo STRAMA, programma d'azione svedese contro l'antibiotico-resistenza);
- attività di gestione antimicrobica integrate con quelle di prevenzione e controllo delle infezioni (inclusa la prevenzione vaccinale);
- la definizione di obiettivi quali- e quantitativi al fine di migliorare le prescrizioni mediche degli antimicrobici;
- la disponibilità di open-data standardizzati sul consumo di antibiotici (viene citato ad esempio il programma inglese di sorveglianza per l'uso e la resistenza antimicrobica).

L'ECDC raccomanda inoltre la revisione delle indicazioni cliniche nazionali ogni qualvolta emergano significativi cambiamenti e/o nuove evidenze nell'ambito dell'antimicrobico-resistenza e della gestione delle infezioni o comunque ad intervalli di tempo regolari (ogni 2-3 anni). Tali indicazioni nazionali, che devono quindi far riferimento ai contenuti degli ultimi aggiornamenti degli RCP per i vari prodotti, devono essere accessibili a tutti i medici prescrittori e operatori sanitari. È fondamentale inoltre garantire la disponibilità e l'accesso agli antimicrobici raccomandati nelle indicazioni nazionali e contemporaneamente limitare, con adeguate misure restrittive, l'utilizzo degli antimicrobici di ultima generazione, al fine di salvaguardarne l'efficacia. Per poter migliorare la gestione e la prescrizione di antimicrobici, l'ECDC propone inoltre:

- l'introduzione negli stampati (RCP e foglietti illustrativi) dei vari prodotti medicinali di adeguate informazioni sui rischi dell'antibiotico-resistenza e dell'utilizzo improprio degli antimicrobici;
- l'individuazione di indicatori qualitativi con relativi sistemi di monitoraggio di questi ultimi per poter verificare l'uso corretto degli antibiotici, assicurando inoltre un regolare feedback ai medici prescrittori
- la disponibilità di adeguati servizi microbiologici diagnostici, in particolare i point-of-care test.

Anche la formazione e l'educazione sanitaria, rivolte a specialisti e operatori sanitari ma anche a pazienti e cittadini, sono riconosciute come strumenti funzionali all'uso corretto e responsabile degli antimicrobici. In particolare, si raccomanda di:

- assicurare che gli operatori sanitari

abbiano le adeguate competenze, attraverso attività di formazione professionale continua sul corretto utilizzo degli antimicrobici (ad esempio richiedendo la partecipazione ad un numero minimo di attività di formazione certificata su tale tematica);

- inserire corsi di gestione antimicrobica nei corsi di specializzazione sanitaria per medici, farmacisti, infermieri, dentisti e ostetriche;

- prevedere percorsi di educazione sanitaria nei percorsi di formazione primaria e secondaria relativamente all'uso prudente e corretto degli antimicrobici, all'antimicrobico-resistenza, a igiene e vaccinazioni.

Destinatari di diverse proposte sono inoltre le varie categorie di operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, microbiologi clinici, specialisti di malattie infettive) e i pazienti/cittadini, per i quali devono essere garantiti, rispettivamente, percorsi di formazione e di educazione sanitaria sulla tematica. In particolare, tutti gli operatori sanitari devono conoscere ed essere formati sulle linee guida e indicazioni nazionali relative all'uso prudente dei farmaci e farsi garanti nelle loro rispettive funzioni e responsabilità del monitoraggio dell'utilizzo adeguato dei antimicrobici. In particolare, viene sottolineato il ruolo cardine dei farmacisti, i quali possono fornire consigli e informazioni ai pazienti e agli stessi medici prescrittori sull'uso sicuro ed efficace degli antimicrobici (relativamente a razionale per il trattamento, effetti collaterali, aderenza terapeutica, reazioni avverse, precauzioni e controindicazioni, interazioni, stoccaggio e smaltimento). Oltre ai singoli operatori sanitari, anche le stesse strutture sanitarie (strutture di assistenza primaria, a lungo termine e ospedali) devono essere attive in prima linea per l'attuazione delle politiche e delle procedure e per la fornitura dei dati di sorveglianza e di monitoraggio. Pertanto queste dovrebbero:

- stabilire e fornire i fondi e le risorse per i programmi di gestione antimicrobica

collegati al programma di prevenzione e controllo delle infezioni;

- assicurare tempestivamente l'accesso ai servizi dei laboratori di microbiologia clinica;

- utilizzare servizi e strumenti di diagnostica rapida (es. point-of-care);

- assicurare gli appositi supporti tecnologici per le attività di gestione antimicrobica;

- contribuire agli studi di sorveglianza nazionale e regionale, oltre che alle indagini di prevalenza sul consumo di antimicrobici e sull'antibiotico-resistenza.

Infine una proposta innovativa e interessante è quella relativa all'introduzione negli ospedali di appositi "comitati antimicrobici", specifici team composti da clinici esperti in diagnosi, prevenzione e trattamento delle infezioni, farmacisti ospedalieri, microbiologi clinici, che supportino la gestione antimicrobica nella struttura. Le proposte presentate in tale report dovrebbero essere considerate come complementari alle linee guida di controllo e prevenzioni delle infezioni. È infatti possibile contrastare il fenomeno dell'antimicrobico-resistenza solo combinando un uso prudente degli antimicrobici con un forte sistema di controllo/ prevenzione delle infezioni, ad esempio attraverso i piani vaccinali che, contribuendo ad un minor numero di infezioni, riduca anche il consumo di antimicrobici e, di conseguenza, le opportunità di abuso o misuso.

Fonte

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)



Nuovo decreto vaccini

In data 20/07/2017, il Senato ha approvato il nuovo Decreto Legge in materia di prevenzione, contenimento e riduzione dei rischi per la salute pubblica in tema di profilassi e copertura vaccinale. Nonostante la pubblicazione del decreto legislativo del 7 giugno 2017 (Gazzetta Ufficiale n. 130, DL n.73) avesse esteso l'obbligatorietà anche ai vaccini anti-meningococco tipo C e meningococco tipo-B, le vaccinazioni obbligatorie sono passate, nuovamente, da 12 a 10 (anti-polio, anti-epatite B, anti-tetano, anti-difterite, anti-morbillo, parotite, rosolia e varicella, anti-Haemophilus influenzae tipo B, anti-pertosse) [1]. Restano, comunque, fortemente raccomandate le vaccinazioni anti-meningococciche (tipo B e C), anti-pneumococcica e anti-Rotavirus. Il nuovo decreto legislativo, rafforza, inoltre, il sistema di Farmacovigilanza per la rilevazione degli eventi avversi legati ai vaccini, ma anche delle conseguenze di una mancata vaccinazione. Infatti, la riduzione della copertura vaccinale ha portato al riemergere di casi di malattie esantematiche, in particolare di morbillo, gravato da complicanze di cui la Panencefalite Subacuta Sclerosante (PESS) rappresenta la più grave. I dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità collocano l'Italia tra i 14 Paesi nei quali il morbillo è ancora endemico e tra i 10 paesi che, a livello mondiale, hanno segnalato più casi nel periodo compreso tra novembre 2016 ad aprile 2017. Dall'inizio del 2017 sono stati notificati oltre 3500 casi gravati da complicanze quali polmonite, encefalite, fino al decesso [2]. A fronte di ciò, verrà istituita un'Anagrafe vaccinale nazionale e la possibilità, in via sperimentale, di agevolare gli adempimenti vaccinali tramite prenotazione presso le farmacie convenzionate attraverso il Centro unificato di prenotazione

(CUP). L'obbligatorietà di vaccinazione è estesa anche ai minori stranieri non accompagnati e sarà vincolante per l'iscrizione scolastica; operatori socio-sanitari e personale scolastico potranno presentare un'autocertificazione attestante la copertura vaccinale. Le sanzioni previste per i genitori che non rispetteranno la scheda vaccinale saranno modulate in base alla gravità dell'infrazione. Tutte le 10 vaccinazioni obbligatorie sono inserite nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Attualmente sono disponibili una formulazione esavalente (poliomielite, tetano, difterite, epatite B, Haemophilus influenzae B e pertosse) ed una tetravalente (morbillo, parotite, rosolia e varicella), per le quali è prevista un'obbligatorietà per 3 anni consecutivi, periodo durante il quale si potrà raggiungere la copertura di sicurezza. Sarà, comunque, possibile procedere alla vaccinazione monocomponente. In base alla loro composizione, i vaccini si distinguono in: vivi attenuati, inattivati e ricombinanti, questi ultimi prodotti attraverso tecnologie di ingegneria genetica. Quelli inattivati possono essere ulteriormente distinti in vaccini a cellule intere (batteriche o virali) o frazionati (contenenti frazioni polisaccaridiche o proteiche). La presenza di adiuvanti e conservanti classifica i vaccini in adiuvati, adsorbiti e coniugati; funzione dell'adiuvante è quella di stimolare una maggiore risposta umorale. Gli adiuvanti esercitano la loro azione in base alla struttura chimica. I preparati contenenti sali di alluminio, ad esempio, aumentano il tempo di permanenza dell'antigene nella sede di inoculazione facilitando il sistema immunitario a produrre una risposta anticorpale adeguata (maggiore stimolazione di cellule presentanti l'antigene, APC professionali e cellule dendritiche). Nei vaccini

attualmente disponibili, il contenuto di alluminio è dell'ordine di alcuni milligrammi, variabile a seconda del prodotto da 0,25 a 2,5 mg, ad eccezione dei vaccini antipolio, anti-Haemophilus B e del vaccino trivalente anti-morbillo/parotite/rosolia, che ne sono privi. Tale quantità non rappresenta, comunque, un rischio sanitario per la popolazione vaccinata. Sono, tuttavia, segnalati casi di miofascite macrofagica (MMF) dovuta alla persistenza di idrossido di alluminio al sito di immunizzazione, ovvero di un granuloma macrofagico, in soggetti geneticamente predisposti [3,4]. Relativamente alla sicurezza dei preparati, la formaldeide è impiegata comunemente come agente inattivante ed è presente solo in tracce nella preparazioni vaccinali. In taluni casi, è utilizzata come conservante ad una concentrazione non superiore a 0,1 mg. L'uso di formaldeide non sembra associato all'insorgenza di reazioni avverse (ADR), locali o sistemiche [5]. Le ADRs post-vaccinali più frequentemente segnalate sono nausea, febbre, irritabilità e reazioni relative alla sede di somministrazione. Raramente si possono osservare gravi reazioni allergiche (shock anafilattico), convulsioni febbrili ed episodi di ipotonia e/o iporesponsività. Sono possibili reazioni vagali. La raccolta e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette ADRs nella fase di post-marketing può contribuire all'individuazione di segnali che necessitano di approfondimenti per essere confermati e quantificati in termini di rischio. Allo scopo di gestire in maniera ottimale questo complesso sistema di attività, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha istituito, con determina del 01/08/2014, un Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza [6], costituito da rappresentanti del Ministero della Salute, dell'Istituto Supe-

riore di Sanità e dei Centri Regionali di Farmacovigilanza e di Prevenzione e con la partecipazione ad hoc di esperti nazionali. Nell'ambito di queste attività il Gruppo di Lavoro per la Vaccinovigilanza ha elaborato nel 2016 una Guida per la valutazione delle reazioni avverse osservabili dopo vaccinazione [7]. Nella guida sono affrontati temi di interesse e attualità tra cui la possibile associazione causale tra vaccino trivalente (anti-morbillo/rosolia/parotite) e autismo. La sospetta associazione, sollevata negli anni '90 e valutata in numerosi studi condotti sia in Europa e negli Stati Uniti, non ha dimostrato alcuna evidenza scientifica [8]. Una recente metanalisi di 5 studi di coorte (n=1256407 pazienti, complessivamente) e 5 studi caso-controllo (n=9920 pazienti, complessivamente) ha confermato che non ci sono evidenze in merito allo sviluppo di autismo post-vaccinale. In particolare, i dati di coorte non hanno dimostrato alcuna relazione tra vaccinazione e autismo (OR 0,99; IC 95%: 0,92-1,06) o disordini dello spettro autistico (OR 0,91; IC 95%: 0,68-1,20) né esiste relazione tra autismo e vaccino trivalente (OR 1,00, IC 95%: 0,77-1,31), o presenza di mercurio (Hg) nei preparati (OR 1,00; IC 95%: 0,93-1,07). Allo stesso modo, i dati relativi agli studi caso-controllo non hanno evidenziato un aumento del rischio di sviluppare l'autismo in seguito all'esposizione al vaccino trivalente, al Hg o al thimerosal (sodio-etilmercurio-tiosalicilato) impiegato come conservante [9]. Anche l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha elaborato le Good Pharmacovigilance Practices (GVP), per favorire le attività di Farmacovigilanza negli Stati membri [10]. Infine, poiché la popolazione target è rappresentata da soggetti, per la maggior parte, di età pediatrica e le campagne di immunizzazione sono solitamente rivolte a popolazioni fragili, ovvero a soggetti affetti da specifiche patologie che li rendono più suscettibili allo sviluppo di malattie infettive, le attività di farmacovigilanza post-marketing sono essenziali e necessarie al fine di monitorare e valutare adeguatamente gli eventuali rischi per la popolazione vaccinata.

Bibliografia:

- [1] <http://www.gazzettaufficiale.it/>
- [2] <http://www.iss.it/pres/?lang=1&id=1789&tipo=6>
- [3] *Morphologie*. 2016;100:85-94.
- [4] *J Autoimmun*. 2013;47:1-16.
- [5] *Vaccine*. 2013;31:2738-43.
- [6] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/determina_vaccinovigilanza.pdf
- [7] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Guida_valutazione_reazioni_avverse_osservabili_dopo_vaccinazione_2.pdf
- [8] *Pediatric Infectious Disease Journal* 2010;29: 397-400.
- [9] *Vaccine*. 2014;32:3623-3629.
- [10] *Guideline on good pharmacovigilance practices*.

Product or population specific considerations. I: vaccines for prophylaxis against infectious diseases disponibile al link: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf

I VACCINI, LA MIGLIOR DIFESA PER IL NOSTRO FUTURO

È IN VIGORE IL NUOVO DECRETO VACCINI

PERCHÉ I VACCINI SONO IMPORTANTI?

TUTTA LA COMUNITÀ SCIENTIFICA INTERNAZIONALE RICONOSCE CHE I VACCINI SONO UNO DEGLI STRUMENTI DI SALUTE PUBBLICA PIÙ SICURI ED EFFICACI DI TUTTI I TEMPI. NEL PASSATO HANNO, INFATTI, PERMESSO DI ELIMINARE, QUASI OVUNQUE, UNA TERRIBILE MALATTIA COME LA POLIOMIELITE E DI FAR SCOMPARIRE A LIVELLO GLOBALE IL VAIOL.

Il 95% è la soglia di copertura vaccinale raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per raggiungere la c.d. immunità di gregge. Ciò significa che un'alta percentuale di vaccinati impedisce agli agenti infettivi di circolare e scatenare epidemie. Il raggiungimento di tale soglia consente, quindi, di tutelare anche le persone più fragili, ad esempio quegli individui che, a causa delle loro condizioni di salute, non possono essere vaccinati. Un bambino vaccinato sarà un bambino più tutelato dalle malattie e quindi più forte.

LE VACCINAZIONI OBBLIGATORIE E GRATUITE PASSANO DA 4 A 10

VACCINI OBBLIGATORI

- ANTI-POLIOMIELITICO
- ANTI-DIFTERIA
- ANTI-TETANICO
- ANTI-EPATITE B
- ANTI-PERTOSSE
- ANTI-MORBILLO
- ANTI-ROSOLIA
- ANTI-PAROTITE
- ANTI-VARICELLA
- ANTI-HAEMOPHILUS TIPO B

VACCINI FORTEMENTE RACCOMANDATI

- ANTI-MENINGOCOCCICO B
- ANTI-MENINGOCOCCICO C
- ANTI-PNEUMOCOCCICO
- ANTI-ROTAVIRUS

AMMISSIONE A SCUOLA

Le dieci vaccinazioni obbligatorie costituiscono un requisito per l'ammissione al nido e alle scuole dell'infanzia (per i bambini da 0 a 6 anni).

PRENOTAZIONI IN FARMACIA

Le famiglie possono prenotare gratuitamente in farmacia le vaccinazioni previste dal decreto-legge.

È VERO CHE:

- La riduzione delle coperture vaccinali ha provocato la ricorrenza di alcune malattie come il morbillo e potrebbe portare al ritorno di altre patologie ormai assenti dal nostro paese ma non ancora eliminate dal resto del mondo come la poliomielite o la difterite.
- Il morbillo può causare gravi complicazioni e determinare temporaneamente la disseminazione di alcune malattie.
- La sicurezza dei vaccini è documentata da milioni di dati somministrati, dalla costante attività di sorveglianza sui possibili eventi avversi e dagli studi di efficacia che vengono effettuati sia prima dell'autorizzazione che dopo l'immissione in commercio.
- Italia è uno dei 14 Paesi dove il morbillo è ancora endemico ed è nella "top ten" dei paesi che hanno segnalato più casi a livello mondiale da novembre 2016 ad aprile 2017. Dal luglio del 2017 sono stati notificati oltre 4.000 casi, molti dei quali complicati da polmonite e da encefalite e alcuni decessi. I dati circa dei casi e stato rilevato in ospedale e i 350 circa ha portato almeno una complicanza.
- La malattia impedisce il sistema immunitario molto di più della corrispondente vaccinazione, inoltre nella composizione dei vaccini attuali gli antigeni presenti sono molto meno rispetto a quelli che venivano somministrati trenta anni fa.

È FALSO CHE:

- I VACCINI POSSONO INDEBOLIRE IL SISTEMA IMMUNITARIO E PORTARE ALLA COMPARSA DI MALATTIE AUTOMUNE.
- PERCHÉ È FALSO: la nostra capacità di rispondere agli antigeni si sviluppa prima ancora della nascita e il sistema immunitario di un neonato è perfettamente capace di rispondere ogni giorno a migliaia di antigeni, molti di più di quelli contenuti nei vaccini.
- I VACCINI CONTENGONO SOSTANZE TOSICHICHE E PERICOLOSE COME AD ESEMPIO IL MERCURIO.
- PERCHÉ È FALSO: nessuno dei vaccini commercializzati in Europa contiene derivati del mercurio.
- I VACCINI, IN PARTICOLARE QUELLO CONTRO MORBILLO, PAROTITE E ROSOLIA MPRI, CAUSANO AUTISMO.
- PERCHÉ È FALSO: da numerosi studi scientifici effettuati non emerge alcuna correlazione tra il vaccino MPR e l'autismo. Lo studio che riporta il legame è stato dimostrato fraudolento e l'autore è stato radiato dall'albo dei medici del Regno Unito.
- A CAUSA DEL DECRETO SULL'OBBLIGO AUMENTANO I VACCINI SOMMINISTRATI AI BIMBI NEL PRIMO ANNO DI VITA.
- PERCHÉ È FALSO: il decreto non modifica il calendario vaccinale. Infatti, il numero di vaccini e la tempistica restano identici a quelli degli anni precedenti, con la sola differenza che vaccini che prima erano raccomandati ora sono obbligatori.
- ESISTONO DISCHI ESAMI CHE POSSONO PREDIRRE EVENTUALI EFFETTI COLLATERALI DEI VACCINI.
- PERCHÉ È FALSO: non esiste alcun test di questo tipo.

È IN VIGORE IL NUOVO DECRETO VACCINI

PER L'ANNO SCOLASTICO 2017/2018. FACCIAMO CHIAREZZA

DOCUMENTI NECESSARI

SE MIO FIGLIO HA EFFETTUATO TUTTE LE VACCINAZIONI, QUALI DOCUMENTI DEVO PRESENTARE ALLA SCUOLA?

Devi presentare copia del libretto delle vaccinazioni librato dalla ASL o il certificato vaccinale o un'attestazione dello stato vaccinale rilasciato dalla ASL.

MALATTIE GIÀ CONTRATTE

SE MIO FIGLIO HA GIÀ AVUTO UNA DELLE MALATTIE PER CUI È PREVISTO LA VACCINAZIONE, COSA DEVO FARE?

È sufficiente che il medico di medicina generale o il pediatra di libera scelta attesti che tuo figlio ha già avuto la malattia. In ogni caso, effettuare una vaccinazione non comporta alcun rischio per un soggetto immunizzato, ma rafforza comunque la difesa immunitaria.

LIBRETTO VACCINALE

SE NON TROVO IL LIBRETTO VACCINALE, COSA DEVO FARE PER COMPORRE ALLA SCUOLA LE EVENTUALI VACCINAZIONI?

Puoi presentare un'autocertificazione per dichiarare le vaccinazioni effettuate entro il 31 ottobre 2017 per la scuola dell'obbligo o entro il 10 settembre 2017 per i nidi e la scuola dell'infanzia.

Entro il 10 marzo 2018 dovrai presentare copia del libretto delle vaccinazioni librato dalla ASL o il certificato vaccinale o un'attestazione dello stato vaccinale rilasciato dalla ASL.

SE ALCUNE VACCINAZIONI EFFETTUATE NON DOVRESSERO RISULTARE SUL LIBRETTO VACCINALE PERCHÉ FATE, AD ESEMPIO, DAL MEDICO DI MEDICINA GENERALE, DALLA FARMACIA DI LIBERA SCELTA O DAL PEDIATRA DI LIBERA SCELTA, COSA DEVO FARE?

Devi recarti alla ASL per ottenere la registrazione sul libretto.

IMPOSSIBILITÀ A VACCINARSI

SE MIO FIGLIO NON PUÒ VACCINARSI PERCHÉ È MALATO, COSA DEVO FARE?

Se tuo figlio si trova in condizioni di salute che non gli consentono di vaccinarsi in modo definitivo, devi richiedere al pediatra di libera scelta o al medico di medicina generale di tuo figlio un'attestazione per giustificare la mancata vaccinazione. Se invece tuo figlio è malato in modo temporaneo, puoi posticipare la data della vaccinazione fino alla sua guarigione, presentando un'attestazione del pediatra di libera scelta o del medico di medicina generale di tuo figlio.

SE MIO FIGLIO DA 0 A 6 ANNI NON HA EFFETTUATO UNA VACCINAZIONE OBBLIGATORIA ENTRO IL 10 SETTEMBRE 2017, PUÒ PRESENTARE IL SUO LIBRO DI UNA SCUOLA DELL'INFANZIA?

Sì, tuo figlio può frequentare regolarmente, purché ha dimostrato di aver prenotato la vaccinazione alla ASL, che provvederà ad erogare la vaccinazione (o ad emettere il rinvio, nel caso preveda più anni) entro la fine dell'anno scolastico.

SE MIO FIGLIO È, INVECE, NELLA FASCE DI ETÀ DA 6 A 14 ANNI E NON HA EFFETTUATO UNA DELLE VACCINAZIONI OBBLIGATORIE, POTRÀ FREQUENTARE LA SCUOLA?

Sì, potrà frequentare, ma, sarà contattato dalla ASL per un colloquio informativo. Che se non presentando, comunque, la vaccinazione tuo figlio, ti verrà applicata una sanzione pecuniaria.

CALENDARIO VACCINALE

Vaccino	Anno	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Anti-Poliomielitico		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Difteria		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Tetano		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-EPATITE B		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Pertosse		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Morbillo		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-ROSOLIA		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Parotite		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Anti-Varicella		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Il PRAC raccomanda il ritiro dal commercio di paracetamolo a rilascio modificato

In data 01/09/2017, in una nota informativa pubblicata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [1], si apprende che il Comitato per la valutazione dei rischi in Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha espresso parere negativo in merito alla revisione di paracetamolo a rilascio modificato avviata su richiesta della Medical Products Agency, agenzia regolatoria svedese. La revisione è stata avviata per il rischio di sovradosaggio associato all'assunzione di tali formulazioni. Il PRAC ha pertanto raccomandato che la commercializzazione di medicinali contenenti paracetamolo a rilascio modificato venga sospesa per l'aumentare delle segnalazioni di reazioni avverse insorte in seguito a sovradosaggio. Il Comitato non ha, infatti, identificato strumenti in grado di minimizzare il rischio per i pazienti o un metodo standardizzato per gestire i casi di sovradosaggio. Il paracetamolo è un farmaco ampiamente utilizzato come analgesico-antipiretico, nell'adulto e nel bambino. Deve essere somministrato con cautela in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh >9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica; in questi casi il sovradosaggio può essere fatale. Il meccanismo attraverso il quale il paracetamolo induce epatotossicità è molto complesso. Esso può coinvolgere la formazione del metabolita reattivo N-acetil-p-benzochinoneimina (NAPQI) e di ossigeno reattivo con deplezione delle riserve di glutazione (GSH). L'NAPQI può, infatti, essere inattivato per coniugazione con il GSH o può reagire con costituenti nucleofili dell'epatocita

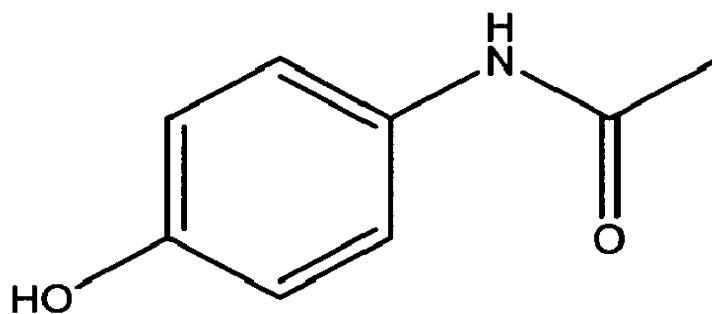
provocando la necrosi epatocitaria. I sintomi generalmente appaiono entro le prime 24 ore e comprendono: nausea, vomito, anoressia, pallore, malessere e diaforesi. Il sovradosaggio acuto con ingestione di dosi $\geq 7,5$ g negli adulti e di 140 mg/kg nei bambini causa citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica, encefalopatia, coma e morte. In Italia non sono autorizzati prodotti con tale formulazione. Essi sono disponibili in Belgio, Danimarca, Finlandia, Lussemburgo, Portogallo, Romania. Anche i medicinali contenenti la combinazione a dosi fisse di paracetamolo a rilascio modificato e tramadolo sono coperti dalla revisione e autorizzati in Repubblica Ceca, Estonia, Ungheria, Islanda, Lettonia, Lituania, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia, Slovenia e Spagna. L'aggiunta di tramadolo potrebbe complicare gli effetti da sovradosaggio.



Paracetamolo

Bibliografia:

[1] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/IT_Paracetamol_modified_01.09.2017.pdf



Paracetamol

Nota informativa importante su Zinbryta® (daclizumab)

In data 17/07/2017, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha inviato una dear doctor letter ai medici prescrittori di Zinbryta® (daclizumab) in merito alla revisione del profilo di tollerabilità del prodotto [1]. La revisione di Zinbryta® è stata avviata su richiesta della Commissione Europea ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) 726/2004, a seguito di un decesso per insufficienza epatica fulminante in un paziente arruolato in uno studio osservazionale e di ulteriori 4 casi di grave disfunzione epatica. Daclizumab è un anticorpo monoclonale, prodotto con tecnologia del DNA ricombinante, che lega il CD25 (IL-2R α) inibendo il legame con l'IL-2. Daclizumab modula il segnale mediato dalla citochina incrementando i livelli di IL-2 necessaria al differenziamento e all'espansione dei linfociti T; inoltre, promuove l'espansione delle cellule immunoregatorie CD56 bright natural killer (NK), che riducono l'attività dei linfociti T attivati responsabili del danno a carico della guaina mielinica. Nella dear doctor letter si informano i medici prescrittori che Zinbryta®(daclizumab), indicato nel trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente (RRSM) in pazienti ad elevata attività di malattia e ad evoluzione rapida, non idonei al trattamento con altri disease modifying (DMT), è controindicato in pazienti con compromissione epatica o concomitanti patologie autoimmuni. Inoltre,

daclizumab va somministrato con cautela in pazienti in terapia con integratori o altri medicinali epatotossici. Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza di EMA (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) valuterà i dati disponibili e determinerà i rischi in merito all'uso del prodotto e l'eventuale necessità di introdurre nuove misure per minimizzarli. Mentre la revisione è in corso, gli operatori sanitari sono tenuti a monitorare attentamente i parametri di funzionalità epatica dei loro pazienti con frequenza mensile durante il trattamento e fino a 4 mesi dalla sospensione del farmaco e ad informare il paziente del possibile rischio di danno epatico. I pazienti devono contattare immediatamente il loro medico nel caso sviluppino sintomi quali nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, stanchezza, perdita di appetito, colorazione gialla della cute o delle sclere e urine scure. Le raccomandazioni sono emanate in attesa che la rivalutazione del profilo di beneficio/rischio del farmaco sia terminata. Informazioni più dettagliate saranno incluse nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Bibliografia:

[1] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Zinbryta_DHPC_17.07.2017.pdf



Il PRAC conferma le restrizioni d'uso per i mezzi di contrasto a base di gadolinio

In una nota informativa del 07/07/2017, si apprende che il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha confermato le precedenti raccomandazioni in merito all'uso di mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio [1]. In data 10/03/2017 il PRAC aveva raccomandato la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di quattro mezzi di contrasto lineari a base di gadolinio (acido gadobenico, gadodiamide, acido gadopentetico e gadoversetamide), a seguito dell'evidenza che piccole quantità possono accumularsi a livello cerebrale [2]. In relazione alla struttura chimica, i mezzi di contrasto a base di gadolinio, impiegati allo scopo di migliorare il contrast enhancement delle scansioni corporee effettuate in risonanza magnetica (RMN), sono distinti in lineari (ionici e non ionici) e macrociclici. I mezzi di contrasto macrociclici (gadobutolo, acido gadoterico e gadoteridolo) sono più stabili e hanno una minore propensione a rilasciare gadolinio e possono, pertanto, continuare ad essere utilizzati nelle rispettive indicazioni autorizzate e alla dose più bassa. Studi clinici hanno dimostrato la presenza di aree di maggiore intensità di segnale in scansioni di RMN dell'encefalo, a distanza di mesi dall'ultima somministrazione del mezzo di contrasto lineare, che dimostrano l'accumulo del tracciante nel tessuto cerebrale. In particolare, un recente studio caso-controllo pubblicato sulla rivista Radiology, ha dimostrato che il tracciante si accumula prevalentemente nel nucleo pallido e nel nucleo dentato in assenza di anomalie o alterazioni della barriera ematoencefalica, in pazienti che hanno ricevuto il mezzo di contrasto [3]. Revisioni sistematiche condotte tra il 2006 ed il 2010 hanno dimostrato che l'accumulo di gadolinio in altri tessuti è associato alla comparsa di placche cutanee e fibrosi nefrogenica sistemica (FSN) [4]. La Food and Drug Association (FDA) già nel 2006 aveva pubblicato un rapporto dettagliato sui possibili rischi associati a gadolinio, con particolare attenzione all'insorgenza di FSN in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale dopo mezzo di contrasto contenente gadolinio. Pertanto, alla luce di tali evidenze, il PRAC ha adottato un approccio precauzionale in attesa di valutare gli effetti di tali accumuli a lungo termine sul tessuto cerebrale. La revisione esclude le formulazioni iniettabili per via intra-articolare, che rimarranno disponibili all'utilizzo. Attualmente, in Unione Europea, OptiMARK® (gadoversetamide) è l'unico mezzo di contrasto a base di gadolinio autorizzato con procedura centralizzata. Le raccomandazioni del PRAC, saranno ora trasmesse al

Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP), che adotterà il parere dell'Agenzia Europea. La fase finale della procedura, sarà l'adozione da parte della Commissione Europea di un decisione vincolante applicabile in tutti gli Stati Membri.

Bibliografia:

[1] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gadolinium_IT_07.07.2017.pdf

[2] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Gadolinium_agents_comunicato.pdf

[3] Radiology. 2017;27:161595.

[4] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadolinium-containing_contrast_agents/human_referral_000182.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA: modifiche alle informazioni del prodotto per gli antibiotici a base di vancomicina

In data 19/05/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha raccomandato di modificare le informazioni del prodotto per gli antibiotici a base di vancomicina, in particolare nel trattamento delle gravi forme di infezioni da batteri Gram+ [1], quali quelle da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), per un maggiore controllo delle resistenze microbiche. Vancomicina inibisce la sintesi della parete cellulare nei batteri sensibili legandosi con elevata affinità al terminale D-alanil-D-alanina delle unità precursore della parete cellulare. Trova indicazione nel trattamento delle endocarditi, infezioni dei tessuti molli, osteomieliti e polmoniti acquisite in comunità e meningiti da batteri resistenti ad altri antibiotici come penicilline e cefalosporine e nella profilassi perioperatoria delle endocarditi in pazienti a rischio sottoposti a chirurgia maggiore e delle peritoniti in pazienti in dialisi peritoneale. La revisione dei medicinali contenenti vancomicina è

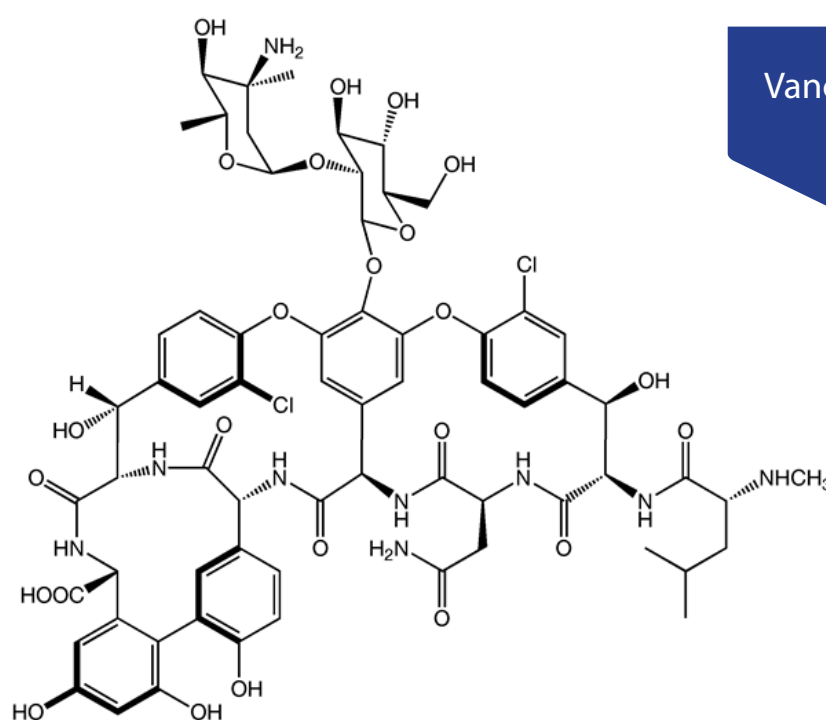
stata avviata su richiesta dell'Agenzia dei medicinali Spagnola (AEMPS) ad Aprile 2016, ai sensi dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC. Il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) ha concluso che, dopo un'attenta analisi dei dati disponibili sui medicinali a base di vancomicina, il farmaco non è indicato nel trattamento di enterocoliti stafilococciche, in particolare in pazienti immunodepressi. Inoltre, quando somministrata per via orale, l'uso deve essere limitato al trattamento delle infezioni da *Clostridium difficile* (CDI). Il CHMP ha riesaminato, inoltre, la posologia raccomandata per le varie indicazioni e a gruppi di pazienti e ha concluso che la dose iniziale di vancomicina per infusione deve essere calcolata in base all'età e al peso del paziente. Le raccomandazioni aggiornate si basano su dati che hanno dimostrato come la posologia precedentemente raccomandata abbia spesso raggiunto livelli plasmatici inferiori a quelli ottimali, con ridotta efficacia del farmaco. Si

ricorda, pertanto, che ogni successivo aggiustamento posologico deve basarsi su concentrazioni sieriche necessarie a raggiungere la concentrazione terapeutica efficace. Per quanto riguarda le formulazioni orali, vancomicina può essere utilizzata in pazienti pediatrici scegliendo quella più appropriata all'età (capsule o soluzione); la dose non deve superare i 2 g/die. In attesa che le informazioni del prodotto vengano aggiornate, l'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà la decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE [2].

Bibliografia:

[1] http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Vancomycin_art._31_PHC_IT_19.05.2017.pdf

[2] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Micro_Therapeutic_Research_31/WC500224406



Vancomicina

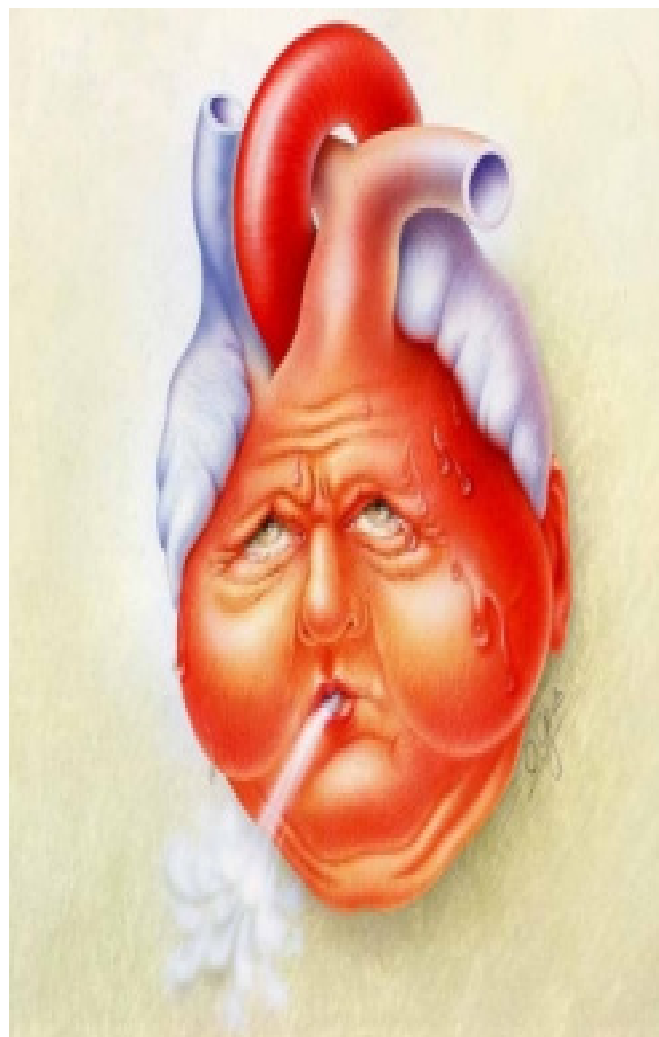
EMA rivaluta la sicurezza di Uptravi® (selexipag)

In una nota informativa del 10/02/2017, l'Agenzia Europea dei medicinali ad uso umano (EMA) comunica che sta rivalutando la sicurezza di Uptravi® (selexipag), indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare. La revisione viene effettuata nel contesto di un segnale di sicurezza emerso in seguito a 5 decessi avvenuti in Francia [1]. Uptravi® è indicato nel trattamento a lungo termine dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) in pazienti adulti con limitazioni lievi o marcate all'attività fisica, in assenza di disagio a riposo (Classe Funzionale II e III), sia in terapia di combinazione con un antagonista recettoriale dell'endotelina (ERA) e/o un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5) che in monoterapia, in pazienti che non sono candidabili a suddette terapie. Selexipag è agonista selettivo del recettore IP per le prostacicline. La stimolazione del recettore IP da parte di selexipag e del suo metabolita attivo porta ad effetti vasodilatatori, anti-proliferativi e anti-fibrotici. Selexipag previene il rimodellamento cardiaco e polmonare in modelli di ratto con PAH e provoca una diminuzione proporzionale delle pressioni polmonari e periferiche, indicando che la vasodilatazione periferica riflette l'efficacia polmonare. In vitro e in vivo, è dimostrato che selexipag non provoca né desensibilizzazione del recettore IP, né tachifilassi. Efficacia e sicurezza di selexipag sono stati dimostrati nello studio GRIPHON (Prostacyclin [PGI₂] Receptor Agonist in Pulmonary Arterial Hypertension), uno studio di fase III, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. Dallo studio è emersa una buona tollerabilità del farmaco; le reazioni avverse più frequenti sono state cefalea, diarrea, nausea, mialgia e artralgia. Questi effetti sono lievi o moderati e sono più frequenti a dosi maggiori [2]. In attesa che la revisione venga conclusa, EMA raccomanda un uso in linea con le informazioni del prodotto autorizzate. Uptravi® è controindicato in pazienti cardiopatici, con pregresso ictus nei 3 mesi precedenti o IMA nei 6 mesi precedenti la terapia. Il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) valuterà tutti i dati disponibili. Terminata la revisione, il PRAC emetterà le raccomandazioni necessarie a minimizzare i rischi e a proteggere la salute dei pazienti.

Bibliografia

[1] http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Uptravi_IT_14.02.2017.pdf

[2] *N Engl J Med* 2015; 373:2522-2533.



Sicurezza: dieci farmaci inclusi nella lista di controllo della FDA

In una nota informativa, si apprende che l'Agenzia regolatoria statunitense, Food and Drug Administration (FDA), ha inserito dieci farmaci nella Adverse Event Reporting System (FAERS), una lista che, dal 2012, raccoglie informazioni di sicurezza provenienti dalla real life e dal sistema di segnalazione spontanea. L'inclusione nella lista non implica necessariamente la relazione causale tra il farmaco ed il potenziale segnale di rischio; qualora esistesse un casualty assessment tra farmaco ed evento segnalato, l'FDA può adottare misure di sicurezza o ritirare il farmaco dal commercio. Tra i farmaci inclusi nella FAERS, vi sono i nuovi anticoagulanti orali (apixaban, dabigatran, edoxaban e rivaroxaban) per la possibile comparsa di menorragia, ovvero di abbondante sanguinamento mestruale. Sono stati, inoltre, segnalati numerosi casi di perdita di coscienza in pazienti in terapia con la combinazione bupropione/naltrexone a rilascio prolungato, che la FDA ha approvato nel 2014 per la riduzione del peso corporeo.

La combinazione agisce direttamente sul nucleo arcuato dell'ipotalamo e sul sistema di gratificazione dopaminergico mesolimbico, riducendo l'appetito. Tra le misure adottate, la FDA può modificare anche etichettatura e packaging di un farmaco, come per il metilprednisolone (corticosteroide) ed il medrossiprogesterone (progestinico) per il verificarsi di errori di somministrazione. Al contrario, gli stampati di gliburide (glibenclamide), ipoglicemizzante orale della classe delle sulfaniluree, sono stati aggiornati al paragrafo "effetti indesiderati" per il verificarsi di numerosi casi di reazioni avverse cutanee (eritema multiforme e dermatite esfoliativa). Ibrutinib, inibitore della tirosinchinasi di Bruton (BTK), indicato nel trattamento di linfomi e leucemie, ha causato numerosi casi di gravi infezioni alle vie respiratorie da patogeni opportunisti (*Pneumocystis jirovecii*), correlabili al meccanismo d'azione; la FDA ha, quindi, aggiornato gli stampati con un warning di sicurezza. Anche mepolizumab, anticorpo monoclonale, che nel 2015

ha avuto l'approvazione sia da parte dell'ente regolatorio statunitense che di quello europeo per il trattamento dell'asma grave, ha causato casi di anafilassi, mentre macitentan (potente antagonista non selettivo dei recettori per l'endotelina), ha indotto casi di ritenzione di liquidi con peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti in trattamento per ipertensione polmonare. La sicurezza di apremilast, inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE-4), è in fase di valutazione per il verificarsi di tossicità gastroenterica. Il farmaco, approvato anche in Europa nel gennaio 2015, è indicato nel trattamento di artrite psoriasica e psoriasi. La lista di controllo FAERS è aggiornata ogni 3 mesi, si attende pertanto la prossima revisione per ulteriori informazioni in merito ai farmaci sulla sicurezza dei quali la FDA non ha ancora preso in considerazione la necessità di un'azione regolatoria.

Sito di riferimento:

<https://www.fda.gov/Drugs/>



Nota informativa AIFA sul rischio di emorragia severa e rhabdomiolisi da Cotellic® (cobimetinib)

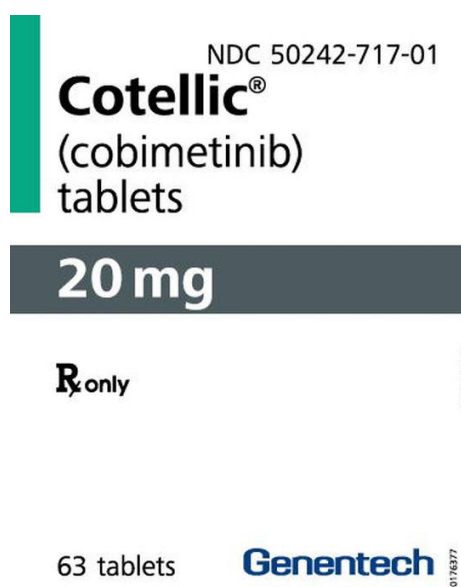
In data 21/04/2017, con una nota informativa concordata con le Autorità Regolatorie Europee e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), si apprende che gli stampati di Cotellic® (cobimetinib) saranno aggiornati con due avvertenze aggiuntive e raccomandazioni relative alla modifica della dose somministrata, in merito al rischio di sanguinamenti maggiori e rhabdomiolisi. Cobimetinib è indicato, in associazione a vemurafenib (inibitore della serina-treonina chinasi BRAF), nel trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione di BRAF V600. Tale mutazione porta all'attivazione costitutiva del pathway delle chinasi MAP (MAPK). Cobimetinib blocca la proliferazione cellulare indotta dalle MAPK attraverso l'inibizione del meccanismo di trasduzione del segnale mediato dalle proteine MEK1 e MEK2. Con una dear doctor letter AIFA, in accordo con l'Azienda produttrice,

informa i medici prescrittori del rischio di emorragie severe (compresi i sanguinamenti intracranici e del tratto gastroenterico) e rhabdomiolisi. Il rischio di sanguinamenti minori è noto per Cotellic®, ma l'analisi post-marketing delle segnalazioni di sospetta reazione avversa al farmaco, ha fatto emergere un segnale di sicurezza, ovvero l'evidenza di eventi emorragici severi, in particolare in pazienti con fattori di rischio aggiuntivi quali la presenza di metastasi cerebrali, patologie gastrointestinali o terapia concomitante con antiaggreganti o anticoagulanti. Inoltre, la real life ha mostrato un incremento dell'incidenza di rhabdomiolisi. È suggerito, pertanto, ai medici prescrittori e agli altri operatori sanitari di prestare cautela quando il farmaco è somministrato in pazienti con fattori di rischio supplementari per sanguinamento, di interrompere il trattamento in caso di sanguinamenti di grado 3 o 4 e nel caso in cui si verifichino

rhabdomiolisi o un aumento, sintomatico o asintomatico, della creatinfosfochinasi (CPK) di grado 4. In quest'ultimo caso, qualora i livelli di CPK migliorino di almeno un grado entro 4 settimane, la dose somministrata deve essere ridotta di 20 mg. L'associazione a vemurafenib può proseguire anche dopo la modifica del trattamento con cobimetinib. Si ricorda infine, che Cotellic® è sottoposto a monitoraggio addizionale e si richiama tutti gli operatori sanitari alla segnalazione di qualsiasi sospetta reazione avversa.

Sito di riferimento:

http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DHPC_IT_Cotellic_21.04.2017.pdf



Comunicato stampa dell' Health Canada in merito al rischio di gravi e severe reazioni avverse e disabilità per i pazienti in trattamento con fluorochinoloni

In data 26/01/2016, "Health Canada", il Ministero della Salute Canadese, ha diramato una nota informativa riguardante casi di reazioni avverse gravi e disabilitanti tra cui tendinopatia, neuropatia periferica, e disturbi del sistema nervoso centrale in pazienti in trattamento con fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina e ofloxacina) somministrati per via orale ed iniettiva. I fluorochinoloni sono antibiotici, di cui alcune classi attive su Gram+ e Gram-, che inibiscono le topoisomerasi batteriche di tipo II, quali la DNA girasi e la topoisomerasi IV, enzimi importanti per le funzioni cellulari come la replicazione e la riparazione del DNA ed indispensabili nel mantenimento della forma superavvolta del DNA batterico. Ad oggi, i fluorochinoloni trovano impiego nelle infezioni urinarie, sostenute da Gram- (chinoloni di I generazione), incluse prostatiti e pielonefriti, infezioni gastrointestinali, delle vie respiratorie, in pazienti con fibrosi cistica (chinoloni di II generazione) e nel trattamento delle infezioni della cute e degli annessi. Inoltre trovano indicazione nelle infezioni da batteri intracellulari (derivati di III generazione). La nota informativa emanata dall' Health Canada trova ragione nel fatto che sono stati segnalati numerosi casi di neuropatia periferica, disturbi del sistema nervoso centrale (depressione, ansia, vertigini e confusione) e del sistema muscolo-scheletrico, come tendinite e rottura del tendine d'Achille, associate a disabilità permanente. A supporto, in letteratura sono disponibili diverse evidenze. In particolare, un' analisi dei dati provenienti dal database Adverse Event Reporting System (FAERS) della FDA, ha valutato l'associazione tra l'insorgenza di neuropatia periferica e il trattamento con fluorochinoloni. Tale studio ha evidenziato che su 46257 segnalazioni di reazioni avverse a fluorochinoloni, 539 riguardavano casi di neuropatia periferica, in particolare dopo somministrazione di ciprofloxacina e levofloxacina. Alla luce di tali informazioni, l'Health Canada ha emanato una serie di raccomandazioni per i pazienti e per gli operatori sanitari. In particolare, si raccomanda ai pazienti di consultare immediatamente un medico e segnalare tempestivamente tutte le eventuali reazioni avverse come dolori articolari e muscolari, formicolio, intorpidimento, debolezza, tremori, ansia, vertigini, confusione, allucinazioni, paranoia e depressione. Si invita, inoltre, gli operatori sanitari a consigliare l'interruzione del trattamento con fluorochinoloni per via sistemica a seguito della comparsa di reazioni avverse gravi, e, se necessario, il passaggio a un

trattamento alternativo con un farmaco antibatterico non fluorochinolone, per completare il ciclo di trattamento. In ultimo viene ricordato che alcune reazioni avverse associate all'uso dei fluorochinoloni possono verificarsi entro poche ore o settimane dopo l'esposizione al trattamento.

Sito di riferimento:

www.healthycanadians.org



Health
canada

Vareniclina e bupropione: FDA elimina il warning sul rischio neuropsichiatrico

La Food and Drug Administration (FDA) elimina il Boxed Warning dalle confezioni di Chantix®(vareniclina) e Zyban®(bupropione), indicati per la cessazione dell'abitudine al fumo negli adulti. Zyban®(bupropione) è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale delle catecolamine (noradrenalina e dopamina) e con effetti minimi sulla ricaptazione delle indolamine (serotonina). Il meccanismo con il quale bupropione favorisce la capacità dei pazienti di astenersi dal fumo non è noto. Tuttavia, si presume che questa azione sia mediata da meccanismi noradrenergici e/o dopaminergici. Chantix®(vareniclina), che nella Comunità Europea è commercializzato col nome di Champix®, lega con elevata affinità e selettività i recettori nicotinici neuronali dell'acetilcolina $\alpha 4\beta 2$, agendo da agonista parziale, con efficacia intrinseca inferiore a quella della nicotina. L'autorità statunitense, che dal 2009 segnalava il rischio di gravi eventi avversi della sfera psichica (disturbi del comportamento e alterazioni del tono dell'umore), ha stabilito che i vantaggi

di assumere i due farmaci sono maggiori dei danni provocati dal fumo di sigaretta. La decisione è stata adottata sulla base della revisione di un ampio studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo (cerotto transdermico contenente 21 mg di nicotina) e con controllo attivo di vareniclina (2 mg/die/os) e bupropione (300 mg/die/os) per 12 settimane con un follow-up di 12 settimane in assenza di trattamento, condotto tra il 2011 e il 2015 presso 140 Centri in 16 Paesi. Lo studio ha arruolato 8144 pazienti assegnati in modo casuale a due coorti, 4116 alla coorte psichiatrica (di cui 4074 inclusi nell'analisi di sicurezza) e 4028 alla coorte non-psichiatrica (di cui 3984 inclusi nell'analisi di sicurezza). È emerso che il rischio di gravi eventi avversi in pazienti che assumono Chantix® e Zyban® è inferiore a quello precedentemente aspettato. Tale rischio rimane comunque alto in pazienti in trattamento per malattie psichiatriche quali depressione, disturbi d'ansia e schizofrenia, o che in passato hanno ricevuto terapia specifica. I risultati dello studio confermano un

rapporto beneficio/rischio a favore di questi farmaci tra i quali la riduzione del rischio di sviluppare malattie polmonari, cardiache e neoplasie. Come risultato della revisione la FDA sta procedendo alla rimozione del boxed warning e all'aggiornamento del paragrafo sugli effetti indesiderati degli stampati di Chantix® e Zyban®. La decisione è coerente con le raccomandazioni degli esperti del Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee che si era espresso nel settembre 2016.

Sito di riferimento:

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm532221.htm>



Gli inibitori di SGLT-2 riducono il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca

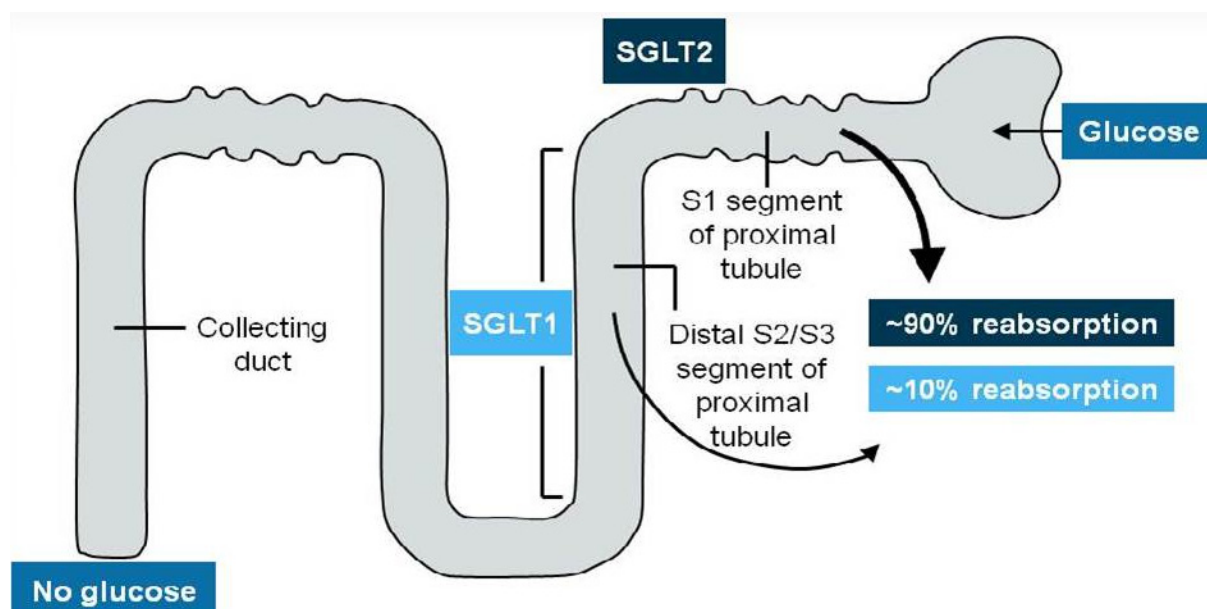
È recente la pubblicazione sulla rivista *Circulation*, dei risultati di uno studio che ha dimostrato che gli inibitori di SGLT-2 (iSGLT-2 o glifozine) sono efficaci nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici [1]. È noto che il diabete mellito di tipo II è un fattore di rischio per malattie cardiovascolari. Numerose evidenze indicano che l'insufficienza cardiaca è una delle principali complicanze del diabete, con sopravvivenza a 5 anni < 25%, in pazienti che presentano entrambi i fattori di rischio. Il trial clinico EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), uno studio prospettico randomizzato, ha dimostrato il beneficio di empagliflozin in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Il meccanismo d'azione rimane ancora sconosciuto e non sembra attribuibile alla riduzione dei valori di emoglobina glicata (HbA1c), questo perché non sono emerse differenze statisticamente significative nei livelli di HbA1c tra i pazienti trattati con empagliflozin e quelli che hanno ricevuto il placebo. È ipotizzabile che tale riduzione sia da attribuire alla combinazione degli effetti pleiotropici delle glifozine quali la diminuzione del peso corporeo, il miglioramento della stiffness arteriolare e della pressione arteriosa [2]. Gli iSGLT2 agiscono inibendo il co-trasportatore sodio-glucosio SGLT2, localizzato nella parte prossimale del tubulo contorto, responsabile per circa il 90% del riassorbimento del glucosio. Tali farmaci agiscono riducendo la soglia plasmatica renale per il glucosio e inducono glicosuria con conseguente riduzione della glicemia. Gli iSGLT2 sono somministrati per via orale, hanno una biodisponibilità del 65-75% e il metabolismo avviene principalmente mediante glucuronidazione. Il metabolismo attraverso il citocromo P450 (CYP) è minimo, riducendo il

rischio di interazioni farmacologiche. L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha autorizzato l'immissione in commercio di canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin. Lo studio in questione, Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors (CVD-REAL), che ha coinvolto Stati Uniti, Inghilterra, Danimarca, Svezia, Germania e Norvegia, ha arruolato un totale di 309056 pazienti, randomizzati 1:1 in due bracci di trattamento, ciascuno di 154528 pazienti, a ricevere iSGLT-2 o altro ipoglicemizzante orale (tiazolidinedioni e sulfaniluree). End-point primario dello studio è stato la valutazione del rischio di ricoveri per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici trattati con iSGLT-2 vs altri ipoglicemizzanti orali. Dei pazienti arruolati nel braccio di trattamento con glifozine, il 53% era in trattamento con canagliflozin, il 42% con dapagliflozin e il 5% con empagliflozin. I risultati hanno evidenziato che l'uso di inibitori di SGLT-2 vs altri ipoglicemizzanti riduce il rischio di ricoveri per insufficienza cardiaca (HR 0,61; IC 95%, 0,51–0,73; $P < 0,001$), morte per tutte le cause (HR 0,49; IC 95%, 0,41–0,57; $P < 0,001$) e morte per scompenso cardiaco (HR 0,54; IC 95%, 0,48–0,60; $P < 0,001$). Lo studio è il primo ad aver arruolato pazienti dalla real-life e dimostra l'eterogeneità di classe indipendentemente dai fattori geografici (negli USA il più prescritto è canagliflozin, in Europa dapagliflozin). Unico limite dello studio è la mancata valutazione della tollerabilità delle glifozine. Saranno, comunque, necessari ulteriori studi a lungo termine per valutare la tollerabilità e il profilo di rischio/beneficio di questa classe farmacologica.

Bibliografia:

[1] *Circulation*. 2017;136:249–259

[2] *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:926–935



Carcinoma del polmone ALK-positivo

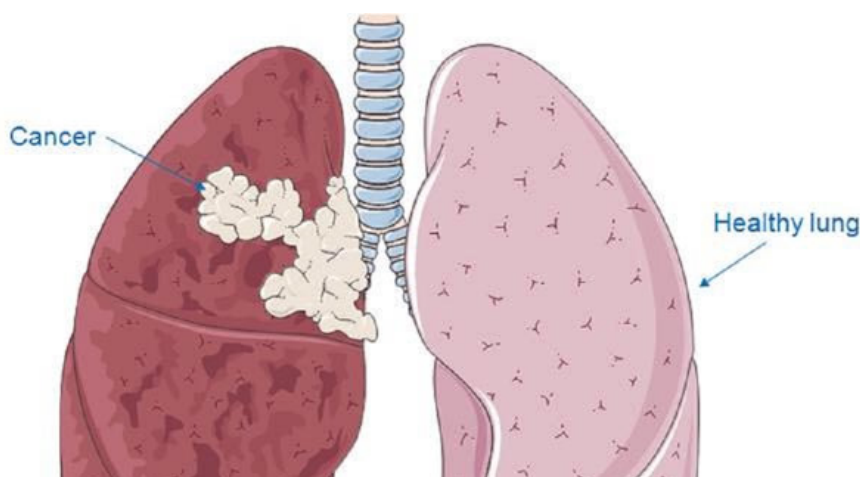
In data 09/09/2017, durante il congresso della European Society for Medical Oncology (ESMO) che si è tenuto a Madrid, sono stati presentati i risultati di uno studio di Fase III che ha dimostrato come alectinib riduca, in maniera statisticamente significativa, il rischio di progressione o morte nell'85% dei pazienti affetti da carcinoma avanzato non a piccole cellule del polmone (NSCLC). Nei paesi occidentali il tumore polmonare è, a tutt'oggi, il più diffuso tra le neoplasie maligne ed è la più frequente causa di morte per cancro sia nell'uomo che nella donna. Il principale fattore di rischio è rappresentato dal fumo di sigaretta. Al momento della diagnosi l'età media dei pazienti è di 60 anni e circa un terzo presenta malattia in stadio III. I tumori del polmone sono classificati in a piccole cellule (SCLC) e non a piccole cellule (NSCLC). Quelli NSCLC sono più frequenti e rappresentano l'85% del totale. All'interno di questo gruppo vi sono numerosi sottotipi caratterizzati da mutazioni geniche verso cui si sta orientando la ricerca (target therapy). La mutazione del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) si riscontra nel 10-15% dei pazienti caucasici con NSCLC; al contrario, il riarrangiamento genico di ALK, chinasi del linfoma anaplastico (conosciuta anche come recettore tirosin-chinasico ALK, ALK

tyrosine kinase receptor) definisce una sottopopolazione equivalente al 2-7% dei NSCLC con distinti aspetti clinico-patologici. I pazienti con neoplasia ALK+ traggono beneficio da trattamenti in grado di inibirne selettivamente il meccanismo patogenetico. Attualmente il trattamento più efficace per il NSCLC ALK+ è crizotinib. Analogamente a quanto riscontrabile nei pazienti con mutazione di EGFR, in pazienti trattati con crizotinib si instaura resistenza, che riconosce diversi meccanismi. Alectinib, approvato in monoterapia, è stato sviluppato per il trattamento di pazienti con progressione di malattia, resistenti o intolleranti a crizotinib. Lo studio in questione (ALUR) è un studio di fase III randomizzato, multicentrico, aperto, che ha valutato efficacia e sicurezza di alectinib vs la chemioterapia standard (pemetrexed o docetaxel) in pazienti con NSCLC ALK+ precedentemente trattati con chemioterapia a base di platino e crizotinib. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere alectinib o il trattamento standard. L'endpoint primario dello studio è stato la valutazione della sopravvivenza libera da malattia (PFS). Gli endpoints secondari hanno valutato la sopravvivenza globale (OS), il tasso di risposta globale (ORR) in pazienti con metastasi cerebrali e il tempo mediano

di progressione delle stesse. Lo studio ha arruolato 107 pazienti in 15 paesi. Alectinib ha ridotto significativamente il rischio di progressione o morte dell'85% vs il trattamento di confronto (HR= 0,15, 95% CI: 0,08-0,29, $p<0,001$). La PFS è stata di 9,6 mesi (95% CI: 6,9-12,2) vs 1,4 mesi (95% CI: 1,3-1,6) di coloro che hanno ricevuto il trattamento di confronto. Il PFS mediano valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC) è stato di 7,1 mesi per i pazienti che hanno ricevuto alectinib vs 1,6 mesi dei pazienti del braccio di controllo (HR = 0,32, 95% CI 0,17-0,59, $p<0,001$). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, le reazioni avverse (ADRs) di qualunque grado si sono verificate nel 77,1% dei pazienti trattati. Le più frequenti sono state: nausea, vomito, diarrea, aumento degli enzimi epatici, anemia e fotosensibilità. Le ADRs di grado 3-5 sono state del 27,1%; è stato segnalato un caso con esito fatale nel braccio di controllo.

Sito di riferimento:

<https://www.pharmastar.it/news/oncoemato/carcinoma-polmonare-alk-positivo-alectinib-riducerschiodi-progressione-e-morte-studio-alur-24752>



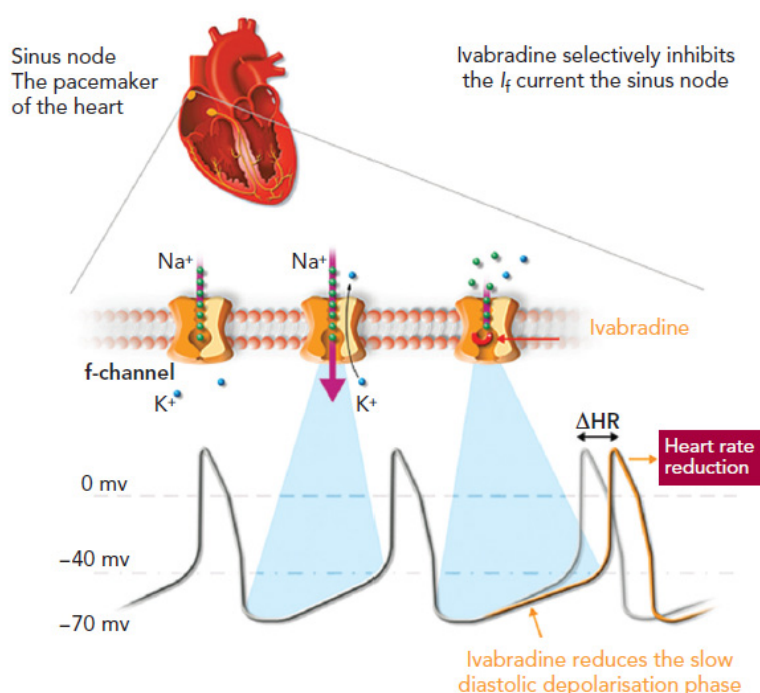
Ivabradina: la real- life conferma efficacia e sicurezza a lungo termine

Recentemente, sulla rivista *International Journal of Cardiology* sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico di coorte che ha valutato efficacia e sicurezza di ivabradina a lungo termine [1]. Ivabradina, sottoposta a monitoraggio addizionale, è indicata nel trattamento sintomatico dell'angina cronica stabile negli adulti con coronaropatia, ritmo sinusale e frequenza ≥ 70 bpm. È, inoltre, indicata in pazienti con insufficienza cardiaca cronica in classe NYHA da II a IV con disfunzione sistolica, ritmo sinusale e frequenza cardiaca ≥ 75 bpm, in associazione alla terapia convenzionale che include il trattamento con un beta-bloccante o nel caso in cui la terapia con un beta-bloccante sia controindicata o non tollerata. Ivabradina, derivato del verapamil, riduce in modo selettivo la frequenza cardiaca, agendo attraverso l'inibizione selettiva e specifica della corrente pacemaker cardiaca I_f che controlla la depolarizzazione diastolica spontanea nel nodo del seno e regola la frequenza cardiaca. Gli effetti di ivabradina sono specifici e non modificano i tempi di conduzione intra-atriale, atrioventricolare o intraventricolare, né la contrattilità miocardica o la ripolarizzazione ventricolare. Lo studio in questione ha arruolato un totale di 767 pazienti con scompenso cardiaco candidati a ricevere ivabradina, il 65% dei quali ($n=497$) in terapia concomitante con beta-bloccante. Il 32% dei pazienti era affetto da diabete mellito tipo II (DM II). A 1 anno di trattamento è emersa l'efficacia di ivabradina nel controllo della frequenza cardiaca con riduzione della stessa di un valore

medio di 16 bpm (SD 12, $p < 0,0001$). Inoltre, è stato osservato un miglioramento nei valori della Frazione di Eiezione (FE) del +3% a 4 mesi di trattamento (SD 6, $p < 0,0001$) e del +5% al termine dello studio (SD 8, $p < 0,0001$), con significativa riduzione dei livelli di peptide natriuretico (BNP). A 12 mesi di trattamento, la percentuale di pazienti con sintomi riferibili alla classe NYHA I è passata dall'8% al 31% e, proporzionalmente, si è ridotto il numero di pazienti con sintomi riferibili alle classi NYHA III-IV, passando dal 38% all'11%. L'incidenza di ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco, nel periodo di osservazione, è stata del 5% ($n=34$). Endpoint secondario dello studio è stato la valutazione del miglioramento della qualità di vita mediante l'EuroQol (EQ-5D), strumento standardizzato che esplora 5 items: mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione. Al basale, il punteggio medio dei partecipanti allo studio era pari a 65, a 4 mesi era pari a 74 e, a 12 mesi (termine dello studio), è risultato di 79 ($p < 0,0001$). Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'8% ($n=59$) dei pazienti ha sviluppato una sospetta reazione avversa al farmaco (ADR). Le più frequenti ADRs sono state: fibrillazione atriale (1%), nausea (<1%), bradicardia (<1%) e disturbi della vista (fosfeni <1%). Il 3% di tutte le ADRs è stato valutato come grave. Solo l'1% dei pazienti non ha risposto al trattamento.

Bibliografia:

[1] *Int J Cardiol.* 2017;240:258-264.



BPCO: lo studio TRINITY conferma i benefici della triplice associazione ICS/LABA/LAMA

Recentemente, sono stati pubblicati sulla rivista Lancet i risultati dello studio TRINITY che ha valutato efficacia e sicurezza della triplice associazione corticosteroidi inalatori/ β_2 stimolante a lunga durata d'azione/antimuscarinico a lunga durata d'azione (ICS/LABA/LAMA), in pazienti con BPCO severa ed elevato rischio di riacutizzazioni [1]. La BPCO è una malattia comune, prevenibile e possibilmente curabile, caratterizzata dalla persistenza di sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo e/o alterazioni alveolari, dovute alla prolungata esposizione a sostanze irritanti di varia natura, tra cui il fumo di sigaretta e gli inquinanti ambientali. I fattori di rischio ambientali agiscono in combinazione ai fattori propri dell'ospite, quali le anomalie genetiche, le alterazioni dello sviluppo polmonare e l'invecchiamento, determinando il progressivo rimodellamento delle vie aeree che caratterizza la malattia. La diagnosi è clinico-strumentale in pazienti che presentano dispnea, tosse cronica con espettorato e valore del rapporto FEV1/FVC $<0,70$ dopo broncodilatazione. Le Linee Guida Global initiative for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) per la gestione ed il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), recentemente aggiornate [2], suggeriscono il ricorso alla triplice associazione ICS/LABA/LAMA in pazienti con sintomatologia molto grave ed elevato rischio di

riacutizzazioni. Lo studio TRINITY, studio clinico randomizzato in parallelo e multicentrico, ha arruolato 2691 pazienti, fumatori o ex fumatori, con diagnosi di BPCO, valore del FEV1 $<50\%$ e indice di Tiffenau (FEV1/FVC) $<0,70$ che avevano presentato almeno un episodio di riacutizzazione da moderato a severo nei 12 mesi precedenti. Dei pazienti arruolati, 1078 sono stati randomizzati a ricevere la triplice associazione fissa beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato/glicopirronio bromuro, alla dose di $100\text{ }\mu\text{g}/6\text{ }\mu\text{g}/12,5\text{ }\mu\text{g}$ da somministrare 2 volte al giorno; 538 pazienti hanno ricevuto la triplice terapia in aperto, ovvero l'associazione di beclometasone dipropionato/formoterolo fumarato ($100\text{ }\mu\text{g}/6\text{ }\mu\text{g}/\text{bid}$) in combinazione a tiotropio bromuro ($18\text{ }\mu\text{g}/\text{die}$ in monosomministrazione) e 1075 pazienti hanno ricevuto la sola monoterapia a base di tiotropio bromuro ($18\text{ }\mu\text{g}/\text{die}$). L'endpoint primario era la valutazione della riduzione dell'incidenza delle riacutizzazioni. È emerso che il rischio relativo (RR) di riacutizzazioni da moderate a severe è stato pari a $0,46$ (95% CI: $0,41\text{--}0,51$) nel braccio trattato con la triplice associazione fissa, pari a $0,57$ (95% CI: $0,52\text{--}0,63$) nel braccio che ha ricevuto la monoterapia con tiotropio e di $0,45$ (95% CI: $0,39\text{--}0,52$) in quello trattato con la triplice in aperto. La triplice associazione fissa si è dimostrata superiore rispetto alla monoterapia nel ridurre l'incidenza delle esacerbazioni di

malattia con un RR di $0,80$ (95% CI: $0,69\text{--}0,92$); $p=0,0025$). Alla 52ma settimana, la tri-plice associazione fissa ha dimostrato di aumentare il valore del FEV1 con una differenza media di $0,061\text{ L}$ (95% CI: $0,04\text{--}0,09$; $p<0,0001$) rispetto alla monoterapia. Inoltre, è stata dimostrata la non inferiorità della triplice terapia in aperto ($-0,003\text{ L}$, 95% CI: $-0,033\text{--}0,027$; $p=0,85$) vs la triplice associazione fissa. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'incidenza delle reazioni avverse, la maggior parte delle quali G1 e G2, è stata del 55% nei pazienti trattati con la triplice terapia fissa, del 58% per quelli trattati con la monoterapia e del 58% per quelli che hanno ricevuto la triplice in aperto. Le reazioni avverse a carico dell'apparato cardiovascolare (QT lungo e angina) sono state $<1\%$ in tutti i bracci di trattamento. Per concludere, lo studio TRINITY ha confermato un miglioramento nella compliance polmonare della doppia broncodilatazione e l'utilità dello stepping up alla triplice terapia nelle forme più severe di malattia.

Bibliografia:

[1] Lancet. 2017;389:1919-1929

[2] Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, GOLD 2017 disponibili su: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>



FDA approva il primo biosimilare di bevacizumab

In data 02/10/2017, in una nota informativa pubblicata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [1] si apprende che la Food and Drug Administration (FDA), ha approvato il primo biosimilare di bevacizumab. Mvasi®(bevacizumab), prodotto da Amgen Inc. è approvato in terapia di combinazione, in pazienti adulti, nel trattamento di prima o seconda linea, del carcinoma colon rettale metastatico, in prima linea nel trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule, inoperabile o localmente avanzato e del carcinoma a cellule renali, in associazione ad interferon alfa. Inoltre, trova indicazione nel trattamento del carcinoma della cervice uterina e nella progressione di malattia in pazienti con glioblastoma, dopo precedente trattamento. Bevacizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato prodotto mediante tecnica del DNA ricombinante, che legandosi al fattore di crescita delle cellule endoteliali vascolari (VEGF), promotore chiave della vasculogenesi e dell'angiogenesi, ne impedisce l'attività biologica. Tale blocco determina la riduzione della vascolarizzazione del tumore, inibisce la formazione di nuova vascolarizzazione e la crescita tumorale. L'approvazione di Mvasi® da parte della FDA è basata sulla revisione di prove che dimostrano la sovrapponibilità all'originator dal punto di vista fisico-chimico, preclinico e clinico oltre che di dati clinici di immunogenicità e sicurezza. Mvasi® è stato approvato come biosimilare di Avastin®, ma non come prodotto intercambiabile. Per i biosimilari, infatti, il concetto di intercambiabilità e sostituibilità non può essere applicato suggerendo l'utilizzo, almeno inizialmente, del biosimilare in pazienti naïve. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, gli

eventi avversi più comunemente riportati a bevacizumab includono epistassi, cefalea, ipertensione, rinite, proteinuria, alterazione del gusto, xerosi cutanea, sanguinamento rettale, aumentata lacrimazione, dolore alla schiena, dermatite esfoliativa e reazioni di ipersensibilità. Gli eventi avversi più gravi includono la Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), una rara malattia neurologica che può manifestarsi con attacchi epilettici, cefalea, alterazione dello stato mentale, disturbi del visus o cecità corticale, associati o meno a ipertensione, tromboembolia arteriosa o venosa e proteinuria. Come Avastin®, anche per Mvasi®, un boxed warning avverte i professionisti del settore sanitario e i pazienti dell'aumentato rischio di perforazione gastrointestinale; complicanze chirurgiche e rallentamento dei processi di guarigione delle ferite e dei rischi di gravi emorragie polmonari, gastrointestinali e cerebrali e vaginale. È necessario sospendere Mvasi® 28 giorni prima e dopo chirurgia elettiva e fino a che la ferita chirurgica non sia completamente guarita e in caso di deiezione della stessa. I biosimilari rappresentano oggi una realtà terapeutica e una risorsa per il paziente e per il sistema sanitario. Rendere disponibili nuovi biosimilari riduce i costi e migliora l'accesso alle terapie. I biosimilari sono una consolidata realtà terapeutica e la real life ne conferma l'efficacia clinica e l'utilizzazione. Anche le attività di sorveglianza post-marketing serviranno ad aumentare le conoscenze sul profilo di rischio-beneficio di tali farmaci e ne garantiranno un uso sempre maggiore e sicuro.

Siti di riferimento:

<http://www.aifa.gov.it/>

<https://www.fda.gov/>

Bibliografia:

[1] Cantelli Forti G, Rossi F. Revisione della posizione sui farmaci biosimilari da parte della Società Italiana di Farmacologia: working paper 2016 disponibile su: http://www.sifweb.org/documenti/PositionPaper/position_paper_2016-09-01



Approvazione dell'EMA per Suliqua® (insulina glargine/lixisenatide) per il trattamento del diabete mellito di tipo 2

In data 20/01/2017, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), dopo il parere favorevole del Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP) del 28 novembre 2016, ha autorizzato l'immissione in commercio di Suliqua®, combinazione a rapporto fisso, titolabile, di insulina glargine e lixisenatide. Insulina glargine si lega specificamente al recettore dell'insulina determinando gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana. Lixisenatide è un agonista del recettore del GLP-1, recettore che potenzia la secrezione di insulina glucosio dipendente da parte delle cellule β -pancreatiche e riduce la secrezione di glucagone, ormone controregolatore. Suliqua® è autorizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, per migliorare la glicemia in combinazione con metformina, quando quest'ultima da sola o in combinazione con un altro farmaco antidiabetico orale o con un'insulina basale non determina un controllo glicemico adeguato.

Il farmaco è autorizzato sulla base dei dati provenienti dai risultati dei due studi clinici di fase III, LixiLan-O e LixiLan-L, in cui è stata valutata l'efficacia e la sicurezza del medicinale in questione, su un campione di 1.906 pazienti con diabete di tipo 2 scarsamente controllato con ipoglicemizzanti orali (LixiLan-O) oppure con insulina basale (LixiLan-L) [1-2]. Suliqua® ha dimostrato una riduzione significativa dell'emoglobina glicata (HbA1c) rispetto a lixisenatide (-0.8%, $p < 0,0001$) e insulina glargine 100 U/mL (-0.3%, $p < 0,0001$) nello studio LixiLan-O, e rispetto a insulina glargine 100 U/mL (-0.5%, $p < 0,0001$) nello studio LixiLan-L. Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi più comunemente riscontrati sono ipoglicemia, vertigini e a carico dell'apparato gastrointestinale nausea e diarrea. Non sono stati registrati casi di aumento del peso corporeo. Il farmaco sarà disponibile in due tipologie di penne pre-riempite, per l'unica somministrazione giornaliera,

Suliqua®SoloSTAR 10-40, da 10 a 40 unità di insulina glargine in combinazione con dosi da 5 a 20 microgrammi di lixisenatide e la penna SoloSTAR 30-60, da 30 a 60 unità di insulina glargine in combinazione con dosi da 10 a 20 microgrammi di lixisenatide. Già nel novembre 2016, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il farmaco commercializzato con il nome di Suliqua® 100/33, che sarà disponibile nel nostro paese a partire dalla seconda metà del 2017.

Sito di riferimento:

<http://www.ema.europa.eu/ema/>

Bibliografia

[1] *Diabetes Care*. 2016;39:2026-2035.

[2] *Diabetes Care*. 2016;39:1972-1980.



HCV: nuova associazione sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

In una nota informativa del 23/01/2017 si apprende che l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), ha validato la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dell'associazione fissa dei principi attivi sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir per il trattamento dell'epatite cronica C. Sviluppato da Gilead Sciences, il farmaco ha dimostrato efficacia e sicurezza nel trattamento delle forme di epatite con attività pangenotipica. La domanda di AIC, presentata da Gilead, include i dati di 4 studi clinici di fase III (POLARIS-1, POLARIS-2, POLARIS-3 e POLARIS-4)[1], che hanno valutato efficacia e sicurezza della combinazione a dose fissa di 400 mg di sofosbuvir (inibitore dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente), 100 mg di velpatasvir (inibitore della proteina virale NS5A del complesso proteico della polimerasi virale) e 100 mg di voxilaprevir (inibitore sperimentale pangenotipico di NS3/4A, serin-proteasi virali). Gli studi POLARIS-1 e POLARIS-4 hanno arruolato 445 pazienti con HCV, genotipi 1-6, che per 12 settimane hanno ricevuto la

combinazione sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir. Nello studio POLARIS-1 i pazienti erano stati sottoposti a precedente trattamento con inibitori di NS5A (ledipasvir e daclatasvir), mentre in POLARIS-4 avevano ricevuto altri antivirali (DAA) con mancata risposta terapeutica (l'85% era stato trattato con sofosbuvir). Al contrario, gli studi POLARIS-2 e POLARIS-3, hanno arruolato 611 pazienti naïve al trattamento con antivirali. In particolare, il 18% dei 501 pazienti arruolati nello studio POLARIS-2 presentava cirrosi scompensata, mentre tutti i 110 pazienti dello studio POLARIS-3 avevano diagnosi di cirrosi compensata HCV, genotipo 3, difficilmente eradicabile[2]. Tutti i pazienti sono stati trattati per 8 settimane. L'endpoint primario è stato la valutazione della riduzione della carica virale a 8 e 12 settimane di terapia (SVR). I risultati degli studi erano già stati presentati al Congresso Americano sulle malattie epatiche (AASLD), tenutosi a Boston nel novembre 2016. Nello studio POLARIS-3, il 96% dei pazienti trattati

ha raggiunto l'endpoint di efficacia, mentre nello studio POLARIS-2 il 98% dei pazienti con cirrosi scompensata ha risposto al trattamento. Inoltre, è emersa una minore incidenza di ricadute. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, gli eventi avversi più comuni sono stati cefalea, stanchezza, diarrea e nausea. A dicembre 2016 Gilead ha presentato alla US Food and Drug Administration (FDA) la New Drug Application (NDA, domanda di registrazione per un nuovo farmaco) ed ha sottoposto l'associazione dei tre principi attivi al Comitato per i Medicinali ad uso umano (CHMP) che ha espresso parere positivo. La richiesta sarà ora riesaminata da EMA nell'ambito della procedura centralizzata per tutti i 28 stati membri dell'Unione Europea, Norvegia e Islanda. La revisione seguirà la procedura di fast track per accelerare l'accesso dei pazienti al medicinale.

Bibliografia:

[1] <http://www.gilead.com/>

[2] *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60:5368-5378.

EMA approva alectinib

In una nota informativa del 21/02/2017 si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha approvato Alecensa® (alectinib), in monoterapia, per il trattamento del carcinoma del polmone non a piccole cellule (NSCLC) ALK positivo. Dal 3 al 7% dei pazienti con NSCLC presenta riarrangiamento del gene che codifica per ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), chinasi deputata alla fosforilazione di proteine segnale che regolano la proliferazione cellulare. Alectinib inibisce l'attivazione di ALK e induce apoptosi delle cellule tumorali. Il farmaco sarà disponibile in capsule rigide alla dose di 150 mg. Due studi di fase II a singolo braccio hanno dimostrato l'efficacia di alectinib rispettivamente nel 50,8% e nel 52,2% dei pazienti trattati. Il primo studio ha arruolato 138 pazienti, il 61% dei quali in fase avanzata di malattia e con metastasi cerebrali [1]. Il secondo, ha

arruolato 69 pazienti con progressione di malattia (stadio IIIB-IV) dopo precedente trattamento con crizotinib, inibitore di ALK di prima generazione [2]. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata rispettivamente di 8,9 e 8,2 mesi. L'analisi dei dati aggregati dei 2 studi ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa delle dimensioni delle metastasi cerebrali nel 64% dei casi (95% CI: 49,2%-77,1%) con una durata media della risposta di 10,8 mesi (95% CI: 7,6-14,1 mesi) [3]. Le reazioni avverse più comuni sono state costipazione, edema periferico, astenia e nausea, tutte di grado 1 e 2; le più gravi sono state la polmonite interstiziale, l'aumento della creatina chinasi (CPK) e dell'alanina aminotrasferasi (ALT) e la bradicardia. Alecensa® è stato approvato con procedura accelerata dalla Food and Drug Administration (FDA) nel dicembre 2015 in pazienti con neoplasia avanzata

ALK-positiva, la cui malattia è progredita dopo trattamento con crizotinib o intolleranti a tale terapia [4]. In data 15/12/2016, il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) ha adottato parere positivo su Alecensa®. L'autorizzazione condizionata, che garantisce l'accesso immediato al farmaco, prevede che l'azienda produttrice fornisca, comunque, ulteriori dati di efficacia e sicurezza. È stato, pertanto, avviato uno studio multicentrico di fase III in pazienti naïve randomizzati 1:1 a ricevere 600 mg/bid/os di alectinib e 250 mg/bid/os di crizotinib. Il termine dello studio è previsto per dicembre 2017.

Bibliografia

[1] *J Clin Oncol* 34:661-668, 2016

[2] *Lancet Oncol* 17:234-242, 2016

[3] *J Clin Oncol*. 2016;34:4079-4085

[4] <https://www.fda.gov/>

CHMP: parere positivo su sarilumab

In data 21/04/2017, il Comitato per i Medicinali ad Uso Umano (CHMP) ha espresso parere positivo su sarilumab [1]. Sarilumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6 (IL-6R α), citochina infiammatoria prodotta da linfociti B, T, macrofagi, fibroblasti sinoviali, cellule endoteliali e cheratinociti. L'anticorpo, legandosi al recettore, inibisce il signalling intracellulare indotto dalla citochina, bloccando la progressione del danno articolare. Dal 1993 ad oggi, si sono resi disponibili numerosi farmaci per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), tra i quali gli inibitori del TNF- α , con notevole miglioramento della storia naturale della malattia. Poiché circa il 30% dei pazienti non risponde al blocco della risposta al TNF- α , la ricerca si è pertanto orientata su altri fattori di comunicazione inter e intracellulare (citochine, molecole di adesione, chemochine, fattori di crescita e vie intracellulari di trasduzione di segnale) che svolgono un ruolo nella patogenesi della malattia. Da qui, lo sviluppo di nuovi anticorpi monoclonali antirecettore tipo I dell'interleuchina-1 (IL-1RI), anti-CD20 (linfociti B), anti-CD80 e CD86 (molecole coinvolte nella co-stimolazione dei linfociti T e APC) e antirecettore dell'IL-6. Il programma clinico di sviluppo internazionale di sarilumab, ha previsto la conduzione di 7 studi clinici per valutare efficacia e sicurezza in monoterapia o in combinazione con DMARDs, compreso il metotrexato. Al congresso annuale dell'American College of Rheumatology, tenutosi recentemente, sono stati presentati i risultati del recente studio di Fase III, SARIL-RA-MONARCH [2], che ha dimostrato l'efficacia di sarilumab in monoterapia vs adalimumab nel trattamento di pazienti con artrite reumatoide in fase attiva. L'endpoint dello studio è stato la valutazione dell'efficacia, intesa come miglioramento clinico secondo la scala delle disabilità, Disease Activity Score (DAS28-ESR), che tiene conto del grado del coinvolgimento articolare, degli indici di infiammazione (velocità di eritrosedimentazione, VES o proteina C reattiva, PCR) e dell'autovalutazione del paziente circa il suo stato globale di salute. Lo studio, randomizzato multicentrico e in doppio cieco, ha arruolato 369 pazienti con diagnosi di AR moderata o grave; 185 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 40 mg di adalimumab e 184 a ricevere 200 mg di sarilumab sottocute, ogni 2 settimane per 24 settimane. È emersa la superiorità di sarilumab vs adalimumab con miglioramento statisticamente significativo nel punteggio della DAS28-ESR ($-3,28$ vs $-2,20$; $p < 0.0001$). Inoltre, la risposta al trattamento è stata del 71,7% nel braccio di trattamento con sarilumab vs il 58,4% che ha ricevuto adalimumab. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, l'incidenza delle ADRs è risultata simile nei 2 gruppi; sarilumab può determinare l'insorgenza di neutropenia, l'aumento delle transaminasi ALT, reazioni al sito di iniezione e infezioni delle vie aeree superiori o del tratto genitourinario (64,1% vs 63,6% rispettivamente per sarilumab e adalimumab). Sono attualmente in corso due studi clinici, lo studio di estensione del SARIL-RA MONARCH e quello di sicurezza a lungo termine SARIL-RA-EXTENDED.

Arilumab sarà presto disponibile alle dosi raccomandate di 150 mg e 200 mg, da somministrare per via sottocutanea ogni 2 settimane. Sarilumab potrà essere somministrato in combinazione con metotrexato nel trattamento delle forme di artrite reumatoide attiva, da moderate a severe, che non rispondono alla terapia convenzionale con Disease Modifying Antirheumatic Drugs tradizionali (DMARDs). Inoltre, il farmaco trova indicazione in monoterapia in pazienti intolleranti e che non rispondono al metotrexato. Raccomandazioni dettagliate circa l'uso di sarilumab saranno disponibili in maniera dettagliata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, presto disponibile negli stati membri della Comunità Europea.

Bibliografia

- [1] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004254/WC500226186.pdf
[2] *Ann Rheum Dis* 2017; 76:840–847.

KEVZARA



Studi clinici made in Italy: l'AIFA pubblica il 15° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei Farmaci con i dati relativi al 2015

Nel dicembre 2016, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il 15° Rapporto Nazionale sulla Sperimentazione Clinica dei medicinali in Italia, che offre un'analisi accurata degli studi clinici condotti nel nostro Paese nell'anno 2015. Tale rapporto è stato elaborato sulla base dei dati forniti dall'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei medicinali (OsSC), strumento tecnico-scientifico garante della sorveglianza epidemiologica sulle sperimentazioni cliniche in ambito farmacologico condotte in Italia, che ne monitora l'andamento quantitativo e qualitativo nel tempo. Nella prima sezione di tale Rapporto viene presentato il "Quadro Generale", in cui sono riportati gli andamenti dei mercati farmaceutici mondiali, la spesa pubblica farmaceutica per ATC 1° livello e gli investimenti effettuati in Ricerca&Sviluppo nell'industria farmaceutica nel corso del 2015; tale sezione funge da cornice necessaria per la contestualizzazione dei dati presentati nella sezione successiva, quella sulle "Sperimentazioni Cliniche". Infine, il documento chiude con una sezione dedicata al "Voluntary Harmonisation Procedure (VHP)", progetto europeo a cui AIFA ha aderito, compiendo così un ulteriore passo importante fatto in previsione del nuovo sistema di "mutuo riconoscimento" introdotto dal Regolamento 536/2014. Tale progetto pilota, di fatto, ha permesso di rafforzare l'interazione fra gli Stati membri nella valutazione coordinata e condivisa delle sperimentazioni cliniche. L'elevato numero di sperimentazioni nelle quali AIFA è stata coinvolta quale autorità competente nel 2015 dimostra la rilevanza dell'Italia nel settore delle sperimentazioni cliniche di interesse internazionale. Dai dati riportati nel Rapporto emerge che, rispetto all'anno precedente, il 2015 è stato caratterizzato

da un incremento del numero complessivo delle sperimentazioni cliniche autorizzate nel nostro Paese (da 592 del 2014 a 672 nel 2015). Tuttavia, da una valutazione generale, è stato possibile osservare che i dati del 2015, relativamente alla distribuzione delle sperimentazioni cliniche per fascia ATC e classe terapeutica, popolazione coinvolta, disegno sperimentale, Promotore profit o no profit, non si discostano in maniera significativa da quelli del 2014. In particolare, da un'analisi delle sperimentazioni per area terapeutica risulta che, sebbene vi sia stato un leggero decremento rispetto al 2014 (-1,8%), la maggior parte degli studi sono stati condotti principalmente in campo oncologico (n=249; 37,1%), confermando le neoplasie come area terapeutica (classificazione MedDRA) di maggiore interesse sperimentale, cui fanno seguito le malattie del sistema nervoso (n=49; 7,3%), quelle del sistema cardiovascolare (n=42; 6,3%) e le malattie virali (n=40; 6%), per le quali è stato registrato un incremento d'indagine rispetto all'anno precedente ($\Delta\%$ 2015/2014= 2,2). Numerose, inoltre, sono state le sperimentazioni condotte nell'ambito delle malattie rare (n=167) e di queste la maggior parte di fase III (n=73; 43,7%) e di fase II (n=69; 41%). La distribuzione delle sperimentazioni per fase si mantiene nelle stesse proporzioni rispetto agli anni precedenti, con un lieve aumento delle sperimentazioni di fase III e degli studi di bioequivalenza e biodisponibilità. Risultano in crescita, invece, le sperimentazioni su farmaci biologici/biotecnologici e su farmaci di terapia avanzata. Questo segnale riflette la progressiva evoluzione che sta caratterizzando lo scenario farmacologico attuale e rappresenta un punto di partenza importante per il futuro, relativamente all'introduzione di ulteriori farmaci innovativi e di risposte terapeutiche per patologie attualmente

ancora prive di cura. Infine, rispetto al resto dell'Europa, nonostante gli ottimi risultati ottenuti, la sostanziale stabilità emersa con l'anno precedente evidenzia che il 2015 non ha pienamente soddisfatto le aspettative nate dall'andamento crescente del numero di sperimentazioni cliniche condotte nel nostro Paese fino all'anno 2014. Risulta, pertanto, necessario dedicare alle sperimentazioni cliniche un impegno costante affinché l'Italia raggiunga il livello di competitività auspicato a livello europeo. Per ulteriori approfondimenti il Rapporto è consultabile sul portale web dell'AIFA.

Sito di riferimento:

<http://www.aifa.gov.it/>

Vaccini: campagna informativa promossa dal Ministero della Salute

In data 31/08/2017, in una nota informativa pubblicata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [1], si apprende che il Ministero della Salute ha avviato una campagna di informazione istituzionale per promuovere il nuovo decreto vaccini (decreto legge n. 73 del 7 giugno 2017, convertito con modificazioni dalla legge 31 luglio 2017, n. 119). La campagna è sostenuta dalla stessa AIFA e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Lo scopo è quello di chiarire dubbi e incertezze in merito ai recenti fatti di cronaca che hanno portato all'emendazione e approvazione del nuovo decreto legislativo in tema di profilassi e copertura vaccinale. I contenuti del materiale informativo sono stati elaborati con il contributo di esperti del settore e fanno ulteriore chiarezza su efficacia e sicurezza della profilassi vaccinale. La riduzione della copertura vaccinale ha, infatti, portato al riemergere di casi di malattie esantematiche, in particolare morbillo, gravato da complicanze di cui la Panencefalite Subacuta Sclerosante (PESS) ne rappresenta la più grave. Un poster illustrato chiarisce modalità e documentazione necessarie sia per prenotare ed effettuare

i vaccini che per l'iscrizione scolastica; il nuovo decreto legislativo, infatti, è vincolante per quest'ultima. È necessario comprovare l'avvenuta vaccinazione mediante copia del libretto vaccinale timbrato dall'Azienda Sanitaria Locale (ASL) o autocertificazione, qualora non disponibile. In ogni caso, entro il 10 marzo 2018, sarà necessario presentare un'attestazione rilasciata dall' ASL. Chi non ha effettuato la vaccinazione obbligatoria entro il 10 settembre, potrà comunque iniziare il nuovo anno scolastico (asilo nido e scuola dell'infanzia), dimostrando di aver prenotato la vaccinazione presso l'ASL di appartenenza. La stessa ASL provvederà, comunque, a contattare le famiglie di bambini e/o giovani adulti di età compresa tra i 6 e i 16 anni, non ancora vaccinati. Qualora i genitori o i tutori non provvedano a rispettare il calendario vaccinale, incorreranno in sanzioni pecuniarie.

Bibliografia:

[1] <http://www.aifa.gov.it/content/vaccini-campagna-informativa-del-ministero-della-salute>

EMA: questionario on-line sulla Farmacovigilanza

In data 05/09/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha lanciato un'indagine on-line, con l'obiettivo di valutare quanto operatori sanitari e cittadini conoscano delle attività di Farmacovigilanza e delle segnalazioni di sospetta reazione avversa a farmaci e vaccini, compresi i medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Il questionario è disponibile on-line in tutte le lingue ufficiali dell'Unione Europea e potrà essere compilato entro il 9 ottobre 2017. I risultati saranno riesaminati da EMA e dalla Commissione Europea per essere poi resi pubblici nel 2018. La compilazione richiede pochi minuti e include una batteria di 10 domande inerenti la propensione alla segnalazione di sospette reazioni avverse a farmaci, in particolare, in merito a farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. In realtà, il questionario rappresenta una modalità per informare cittadini e operatori sanitari sul significato di reazione avversa a farmaci e dei farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale. I farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale sono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato, presente sulla confezione, nel foglio illustrativo e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il Comitato per la valutazione dei rischi in Farmacovigilanza (PRAC) di EMA si occupa di stilare e aggiornare mensilmente le liste dei medicinali soggetti a monitoraggio addizionale, pubblicate sul sito di EMA. Si tratta

in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
 - medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post-marketing sono limitati;
 - prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
 - medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).
- L'indagine servirà a valutare la consapevolezza e l'atteggiamento di cittadini e operatori sanitari nel riportare eventi avversi e a promuovere iniziative che possano sensibilizzare alla segnalazione spontanea allo scopo di aumentare le conoscenze circa il profilo beneficio/rischio dei medicinali in commercio a vantaggio della collettività.

Sito di riferimento:

<http://www.ema.europa.eu>

Intervenire contro l'antibioticoresistenza

In data 12/09/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha promosso un evento congiunto con il Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC) per discutere di resistenza antimicrobica [1-2]. L'evento si svolgerà presso la sede di EMA a Londra il 19 settembre 2017 e sarà trasmesso in diretta sul sito web dell'Agenzia. Una relazione sull'incontro sarà, comunque, pubblicata sul sito. Il problema della resistenza microbica ai trattamenti antibiotici è un problema di salute pubblica mondiale che richiede un'azione cooperata da parte di tutti gli enti governativi. I fattori che possono favorire l'insorgenza dell'antibiotico-resistenza sono molteplici; uso inappropriato (automedicazione, dose, tempo e via di somministrazione inadeguate) e/o impiego a scopo profilattico, sono solo alcuni degli aspetti che hanno portato ad un aumento, sempre maggiore, dell'incidenza del fenomeno. Il continuo utilizzo di antibiotici ed il loro anomalo smaltimento nell'ambiente hanno avuto come risultato la selezione di ceppi batterici resistenti. Inoltre, l'aumento dell'età media e, conseguentemente, di patologie croniche che richiedono frequenti ricoveri ospedalieri, la

tendenza ad impiegare molecole ad ampio spettro e il crescente interesse per la salute degli animali domestici, che ha esteso l'uso degli antibiotici in veterinaria, hanno contribuito ad ampliare il fenomeno. Per tale motivo, EMA ha organizzato una sessione informativa con illustri esperti nel settore, destinata a sensibilizzare alla questione e a promuovere iniziative internazionali per affrontare la sfida. L'evento riunirà rappresentanti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), della Commissione europea (CE), delle organizzazioni di pazienti, consumatori e professionisti del settore sanitario e del mondo accademico. Gli obiettivi della riunione sono: -aumentare la consapevolezza del lavoro delle istituzioni degli Stati membri e dell'OMS nella lotta contro la resistenza antimicrobica; -migliorare la comprensione di come EMA e ECDC possano sostenere la lotta europea e globale contro la resistenza antimicrobica; -discutere come coordinare gli sforzi di sensibilizzazione dei pazienti, dei consumatori e degli operatori sanitari. Una relazione sull'incontro sarà pubblicata sul sito web di EMA. Anche nel nostro Paese, il Ministero della salute è intervenuto in merito al

problema, redigendo un documento per ridurre il consumo di antibiotici entro il 2020. La strategia prevede una serie di obiettivi a breve e lungo termine per potenziare i servizi diagnostici, educare e formare operatori sanitari e cittadini e per ridurre il consumo di antibiotici del 5% nelle strutture ospedaliere e del 30% in veterinaria. Il piano coinvolgerà tutte le Regioni per la promozione di azioni inter-settoriali.

Bibliografia:

[1] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/09/news_detail_002811.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

[2] <https://www.aboutpharma.com/blog/2017/09/07/antibiotico-resistenza-piano-del-ministero-entro-2020-consumi-giu-del-5-ospedale-del-30-veterinaria/>



Sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali): oggi la RNF diventa accessibile a tutti

In data 19/07/2017, con una nota informativa, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rende noto che la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) è ora accessibile a chiunque, cittadini e operatori sanitari. La RNF, attiva da novembre 2001, garantisce la raccolta, la gestione e l'analisi delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini (ADR) attraverso un network che coinvolge Regioni e Province Autonome, Aziende Sanitarie Locali, Ospedali, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico e Industrie farmaceutiche. Inoltre, dal 2006 le attività di Farmacovigilanza sono state potenziate attraverso il collegamento a Eudravigilance e al Centro dell'Organizzazione Mondiale

della Sanità per il Monitoraggio Internazionale dei Farmaci, con sede ad Uppsala. Ad oggi la RNF era accessibile ad Aziende Farmaceutiche titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e Responsabili di Farmacovigilanza. L'accesso alla piattaforma è possibile collegandosi al sito ufficiale di AIFA. La ricerca può essere effettuata per specialità medicinale o principio attivo (direttamente da un elenco), età, sesso, gravità delle ADRs e System Organ Classification (SOC). Sono riportati i dati relativi al numero e al trend annuale delle segnalazioni inserite nella RNF; inoltre, grafici e tabelle agevolano l'interpretazione dei risultati. I dati sono aggiornati con cadenza trimestrale. Favorire l'accesso

alla Rete potrà contribuire a diffondere la cultura della Farmacovigilanza, a coinvolgere nuovi segnalatori e a favorire la trasparenza. AIFA ribadisce che le segnalazioni spontanee sono un importante strumento per le attività di Farmacovigilanza e consentono di individuare potenziali segnali relativi all'uso dei farmaci direttamente dalla real-life per completarne il profilo di sicurezza.

Sito di riferimento:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it>



Principali novità riportate nelle nuove linee guida statunitensi ed europee per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico

In data 13/07/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha indetto la prima audizione pubblica a supporto e completamento della revisione sull'impiego di medicinali a base di valproato in gravidanza, che si terrà il 26 Settembre e alla quale potranno partecipare pazienti, familiari, medici e ricercatori [1]. I farmaci contenenti valproato sono indicati nel trattamento dell'epilessia generalizzata, in particolare negli attacchi mioclonici, tonico-clonici, atonici, misti e nelle assenze. Inoltre, trovano indicazione nel trattamento di episodi di epilessia parziale semplice o complessa e secondariamente generalizzata di sindromi specifiche (West, Lennox-Gastaut), nonché nel trattamento di episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. L'esatto meccanismo d'azione del valproato non è ben conosciuto, ma si ipotizza che esso svolga un ruolo chiave nel potenziare l'inibizione mediata dall'acido gamma-amino butirrico (GABA) attraverso un'azione indiretta a livello presinaptico e/o attraverso un'azione diretta sui canali ionici Na⁺ voltaggio dipendenti della membrana neuronale postsinaptica. È noto da tempo che l'utilizzo di

antiepilettici in gravidanza aumenta il rischio di mal-formazioni congenite e che i farmaci contenenti valproato possono essere associati a una maggiore incidenza di tali malformazioni rispetto ad altri antiepilettici. Studi condotti su donne che hanno assunto il farmaco in gravidanza dimostrano l'insorgenza di malformazioni congenite in proporzione variabile dal 6 al 18% nei nati esposti; il rischio di malformazioni è dose (>700-1000 mg/die) e tempo dipendente e aumenta fino al 30% quando il farmaco è assunto in combinazione con altri antiepilettici. Dati limitati suggeriscono che neonati esposti in utero al valproato possano avere maggiore probabilità di sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD). Sono, inoltre, riportate alterazioni dell'emostasi (piastrine e fibrinogeno), ipoglicemia transitoria e rallentamento psicomotorio se il farmaco è assunto durante il 2°-3° trimestre di gravidanza [2-4]. La rivalutazione di valproato è stata avviata su richiesta dell'Agenzia Regolatoria Francese (ANSN) nel 2016, allo scopo di riesaminare l'efficacia delle misure volte a rafforzare avvertenze e limitazioni all'uso del farmaco. EMA selezionerà i partecipanti all'evento in base al contributo che intendono

portare, garantendo la rappresentanza di tutti gli stakeholders, con particolare riguardo per medici prescrittori e pazienti. Chiunque volesse partecipare all'audizione, può sottoscrivere un'apposita domanda entro il 25 di agosto. Terminata la revisione, il Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) di EMA pubblicherà un report contenente i contributi che saranno presi in considerazione nell'assessment finale. Per agevolare l'intervento pubblico, il PRAC ha stilato una lista di domande alle quali ciascuno speaker dovrà rispondere portando il proprio contributo; ciò permetterà di ottenere informazioni dalla real-life, quindi evidenze concrete che miglioreranno le conoscenze sul profilo di tollerabilità del medicinale.

Bibliografia

- [1] http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2017/07/news_detail_002774.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
- [2] *Epilepsy Res.* 2008;81:1-13.
- [3] *Epilepsia* 2010;51:2058-65.
- [4] *Epilepsia* 2013;54:1462-1472.

Uso off-label dei farmaci in oncologia

Recentemente, sul *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutic* sono stati pubblicati i risultati di una review sistematica che ha valutato l'utilizzo off-label dei farmaci in pazienti oncologici [1]. Per uso off-label si intende l'impiego di farmaci non conforme a quanto previsto in scheda tecnica. Tale pratica è ancora diffusa, in particolare nei reparti oncologici dove i reali benefici clinici, la potenziale tossicità, l'assenza di un consenso informato pongono quesiti sull'eticità dell'uso off-label. La revisione sistematica ha incluso 23 studi clinici, 3 dei quali condotti nel nostro Paese. È emerso che dal 18 al 41% dei pazienti oncologici ospedalizzati riceve una prescrizione off-label e che, tra i pazienti ambulatoriali, la frequenza è compresa tra il 7 e il 50%. I farmaci più frequentemente somministrati in off-label per indicazione d'uso, linea di trattamento, via di somministrazione e durata della terapia, comprendono i chemioterapici oxaliplatino, docetaxel, gemcitabina e paclitaxel e i più nuovi farmaci cosiddetti a target quali bevacizumab, trastuzumab, erlotinib e gefitinib. È riportato che fino al 49% dei casi, tali farmaci sono usati a scopo adiuvante e fino al 76% come parte di un trattamento palliativo soprattutto in pazienti anziani con carcinoma della mammella. Situazione simile si osserva nel trattamento di pazienti con carcinoma colonrettale e carcinoma pancreatico: dal 6 al 16%, nel primo caso e nel 39% nel secondo, i pazienti ricevono protocolli chemioterapici non standardizzati e non supportati da Linee Guida. Le ragioni sono numerose e, anche se non sufficientemente confermate da evidenze sperimentali, sono legate alla possibilità di prolungare la overall survival (OS) di pazienti in stadio avanzato di malattia che non si giovano dei trattamenti standard. È evidente che l'uso off-label non supportato da studi clinici potrebbe essere

potenzialmente dannoso e non apportare alcun beneficio, come è stato per l'uso di inibitori della 5α reduttasi [2] nella prevenzione del carcinoma prostatico. Il trial clinico REDUCE dimostrò, al contrario, che l'uso di dutasteride favoriva lo sviluppo di forme più aggressive del tumore [3]. Ciò fece sì che la Food and Drug Administration (FDA) nel 2011 emettesse un warning di sicurezza sulla tossicità del farmaco. Inoltre, è da considerare che l'uso off-label di un farmaco comporta spesso costi notevoli. Molti stati membri della Comunità Europea, così come gli Stati Uniti, non prevedono la rimborsabilità dei farmaci prescritti secondo indicazioni non conformi, ad eccezione della Svizzera che rimborsa bortezomib e trastuzumab, agevolando gli oncologi alla prescrizione off-label. La Società Europea di Oncologia Medica ha suggerito di compilare una lista di farmaci impiegati in off-label da presentare alle Agenzie Regolatorie in attesa di approvazione. Sicurezza per il paziente, consenso informato e responsabilità del medico prescrittore sono i temi principali attorno ai quali ruota la gestione dell'impiego dei farmaci off-label che non dispone, ancora, di normative specifiche che ne disciplinino e regolamentino l'utilizzo.

Sito di riferimento:

<https://www.fda.gov/>

Bibliografia:

[1] *Therapeutics* 2017;42:251–258

[2] *J Clin Oncol* 2009;27:1502–1516

[3] *N Engl J Med*, 2010;362:1192–1202

Progetto SCOPE: modulo europeo e-learning per segnalare sospette reazioni avverse a farmaci

In data 11/05/2017, in una nota informativa si apprende che, grazie al progetto Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE), cui ha partecipato anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è oggi disponibile un modulo europeo e-learning per richiamare l'attenzione sull'importanza di segnalare sospette reazioni avverse a farmaci (ADRs). Il progetto, promosso dalla Commissione Europea nel 2013, favorisce la collaborazione tra gli Stati membri e lo sviluppo, la divulgazione di competenze e best practices, a sostegno di un modello di farmacovigilanza per tutto il ciclo di vita del medicinale, con la partecipazione dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), della Società Internazionale di Farmacovigilanza (ISOP), dell'Organizzazione Europea per le Malattie Rare (EURORDIS) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). È, quindi, disponibile per gli operatori sanitari, un corso di formazione on-line della durata di 45 minuti che consentirà, inoltre, ai partecipanti, di

acquisire un credito EACCME (rilasciato dall'European Accreditation Council per l'educazione continua in medicina). Il corso comprende sei sezioni, una introduttiva e una riassuntiva, dalla sperimentazione clinica alla definizione e classificazione di reazione avversa, al ruolo della Farmacovigilanza e delle Agenzie Regolatorie, al monitoraggio aggiuntivo dei farmaci, oltre a materiale didattico di supporto e fonti per un aggiornamento continuo. È prevista una sezione dedicata alla simulazione di casi clinici con domande a scelta multipla alle quali l'operatore è invitato a rispondere. Completato il modulo di formazione, gli operatori sanitari compileranno il questionario di valutazione del corso. Si ricorda, infine, che la segnalazione è spontanea e costituisce un'importante fonte di informazioni in quanto consente di rilevare potenziali segnali di sicurezza relativi all'uso dei medicinali. Cittadini e operatori sanitari possono segnalare reazioni avverse a farmaci e vaccini attraverso la piattaforma on-line VigiFarmaco o compilando la scheda (elettronica o cartacea), disponibile sul sito di AIFA, da inviare al

Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza o al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta avere causato la ADR.

Sito di riferimento:

http://www.scopejointaction.eu/outputsandresults/adr-collection/awareness/levels/story_html5.html?lms=1

Guida informativa sui biosimilari

In data 05/05/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e la Commissione Europea hanno pubblicato una guida sui medicinali biosimilari, sviluppata con il contributo di esperti scientifici degli Stati membri dell'Unione Europea (UE), con l'obiettivo di fornire agli operatori sanitari informazioni di riferimento sull'uso dei biosimilari, sia sotto il profilo scientifico che regolatorio [1-2]. La guida è un'iniziativa nata in risposta alle richieste di pazienti e operatori sanitari al fine di rispondere in maniera adeguata alle questioni relative all'uso di tali farmaci. A 11 anni dall'approvazione del primo biosimilare di somatotropina, nel lontano 2006, il Comitato dei medicinali per uso umano (CHMP) ha oggi autorizzato 28 molecole. Le scadenze brevettuali dei biologici hanno aperto, infatti, sul mercato mondiale, la strada alla produzione dei biosimilari con la possibilità di disporre di nuove risorse per il trattamento di numerose patologie. Alla luce del crescente sviluppo del biotech, i biosimilari sono oggi oggetto di un importante dibattito da parte delle Agenzie Regolatorie e delle Società Scientifiche. Anche la Società Italiana di Farmacologia (SIF) ha aggiornato la propria posizione pubblicando la revisione del working paper del 2014 [2]. In considerazione del crescente utilizzo dei biosimilari, quali quelli di infliximab, insulina glargine e etanercept, EMA ha ritenuto utile fornire un quadro dettagliato sull'argomento. "Un biosimilare - si legge nella guida - è un farmaco con proprietà fisiche, chimiche e biologiche altamente simili ad un medicinale già autorizzato, cosiddetto medicinale di riferimento (o originator)." La guida è un compendio contenente informazioni dettagliate, dai processi di produzione agli studi di comparabilità clinica e non clinica fino all'approvazione, analizzando le criticità ancora relative al concetto di "estrapolazione" delle indicazioni d'uso e al problema dell'interscambiabilità. Molto si è discusso in merito alla possibilità di prescrivere un biosimilare solo o prevalentemente a pazienti naïve. La guida non include raccomandazioni circa l'intercambiabilità tra medicinale di riferimento e biosimilare; la scelta è lasciata alle Agenzie Regolatorie del singolo stato membro. A supporto di tale decisione, EMA fornisce, comunque, informazioni sulle valutazioni scientifiche a riguardo, disponibili sul proprio sito web. La guida affronta, infine, il tema del programma di gestione del rischio, il cosiddetto Risk Management Plan (RMP). Per tutti i medicinali, le aziende titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) sono tenute a raccogliere ogni segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci e ad aggiornare e fornire alle autorità regolatorie i Periodic Safety Update Report (PSUR) nonché i dati relativi alla conduzione dei Post Authorization Safety Study (PASS). Le Autorità riesaminano tali rapporti per qualsiasi segnale suggestivo di possibili rischi per il paziente. Inoltre, tutti i biologici approvati

a partire dal gennaio 2011 sono sottoposti a monitoraggio addizionale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato proprie linee guida per i biosimilari, affrontando parte dei problemi evidenziati da EMA che ha, essa stessa, fornito supporto scientifico alla stesura. La guida è stata presentata nell'ambito della "Third stakeholder conference on biosimilar medicines" e si configura come materiale di riferimento per gli operatori sanitari dell'UE per favorire la formazione continua e facilitare il dialogo con i pazienti.

Bibliografia:

[1] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/05/WC500226758.pdf

[2] http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_working_paper_biosimilari_set16.pdf

EMA sospende generici provenienti dall'India

In data 24/03/2017, in una nota informativa, si apprende che l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), ha raccomandato di sospendere la commercializzazione di farmaci i cui studi di bioequivalenza sono stati condotti in India per conto di Micro Therapeutic Research Labs, una Contract Research Organisation (CRO) che offre servizi di ricerca clinica per l'industria farmaceutica, biotecnologica, nutraceutica e cosmetica [1]. I farmaci equivalenti rappresentano una valida alternativa per il cittadino e per il Servizio Sanitario Nazionale, che contiene la spesa farmaceutica pubblica attraverso il sistema di rimborso del prezzo più basso. Il 40% dei farmaci generici del mercato americano proviene dall'India che, con la Cina, controlla l'80% della produzione dei medicinali generici. I dati sono allarmanti e costituiscono un notevole problema di salute pubblica. La revisione ha avuto inizio dopo un'ispezione condotta da Autorità Austriache e Olandesi nel febbraio 2016, durante la quale emersero numerose

anomalie inerenti i risultati clinici, spesso carenti o incompleti, degli studi condotti per conto della CRO. Il Comitato per i Medicinali ad uso umano (CHMP) ha concluso che gli studi di bioequivalenza condotti in India tra giugno 2012 e febbraio 2016, non possono essere considerati validi. Tuttavia, per alcuni prodotti non vi è evidenza di danno o mancata efficacia, pertanto, è a discrezione delle Autorità Nazionali degli Stati Membri suggerirne l'impiego nella pratica clinica, qualora alcuni di essi fossero considerati di importanza critica (ad esempio per mancanza di alternative terapeutiche disponibili). La revisione ha incluso medicinali autorizzati da EMA sia con procedura centralizzata (Tadalafil Mylan®) che con procedura di mutuo riconoscimento e decentrata. Il riesame è stato avviato il 15 dicembre 2016 dalle Agenzie Regolatorie di Austria, Bulgaria, Croazia, Danimarca, Estonia, Finlandia, Germania, Ungheria, Islanda, Lettonia, Paesi Bassi, Norvegia, Romania, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Regno Unito ai sensi dell'articolo 31

della direttiva 2001/83/CE. L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea, che emetterà la decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in ciascuno degli Stati membri dell'UE. L'elenco completo dei farmaci di cui è raccomandata la sospensione dell'Autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) è consultabile sul sito di EMA [2].

Bibliografia:

- [1] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2017/05/WC500226758.pdf
[2] http://www.sifweb.org/docs/sif_position_paper_working_paper_biosimilari_set16.pdf



Il Ministero della Salute trasmette il documento recante le raccomandazioni per i medici prescrittori di Cannabis

In data 27/02/2017 in una nota informativa si apprende che il Ministero della Salute [1-2] ha pubblicato il documento contenente le raccomandazioni per i medici prescrittori di cannabis. A seguito della commercializzazione in Italia della sostanza attiva a base di cannabis, prodotta dallo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare di Firenze (SCFM) dove è coltivata e lavorata secondo le direttive dell'Unione Europea, è stata ravvisata la necessità di fornire ulteriori informazioni ai medici e ai farmacisti per la prescrizione magistrale e per la preparazione del decotto. Il Gruppo di lavoro del Progetto Pilota per la produzione nazionale di sostanze e preparazioni a base di cannabis ha elaborato, con la collaborazione di esperti e docenti universitari, un documento contenente le raccomandazioni per i medici prescrittori. Cannabis è costituita dalle infiorescenze femminili non fecondate, essiccate e macinate contenenti i precursori del delta-9-tetraidrocannabinolo (THC) corrispondenti ad una percentuale compresa tra il 5 e l'8% e di cannabidiolo (CBD) compresa tra il 7,5 e il 12%. Inoltre, sono presenti, in concentrazione inferiore all'1%, cannabigerolo, cannabichromene e tetraidrocannabivarina. Dei fitocannabinoidi presenti nella pianta, solo alcuni legano i recettori dei cannabinoidi endogeni (CB1 e CB2). I recettori CB1 sono espressi sia a livello centrale che periferico (corteccia cerebrale, ippocampo, amigdala, gangli basali, substantia nigra, midollo, interneuroni spinali), nella milza, cuore, polmoni, tratto gastrointestinale e rene. I recettori CB2 si concentrano nei tessuti e nelle cellule del sistema immunitario (linfociti T). Il THC agisce come agonista parziale di entrambi i recettori ed è responsabile degli effetti psicoattivi di cannabis. Il CBD potenzia l'efficacia del THC attivando il pathway serotoninergico a livello del rafe dorsale e ne riduce gli effetti su frequenza cardiaca, respirazione e temperatura corporea. Infine, lega come agonista i recettori vanilloidi (TRPV1 e TRPV2) e i recettori serotoninergici 5-HT1a. Le preparazioni a base di cannabis possono essere prescritte da qualsiasi medico abilitato mediante prescrizione magistrale non ripetibile (RNR), redatta secondo l'articolo 5 della Legge 94/98 (conosciuta come legge Di Bella). La rimborsabilità della prescrizione è stabilita a livello di ciascuna Regione e Provincia Autonoma, mediante leggi e delibere regionali o provinciali. Per ragioni di natura epidemiologica, le Regioni e le Province Autonome dovranno fornire all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), annualmente (trimestralmente per i primi 24 mesi), i dati aggregati per età e sesso dei pazienti trattati con tali preparazioni; per questo, i medici sono tenuti a compilare un'apposita scheda contenente i dati del paziente (età, sesso, posologia in peso di cannabis ed esigenze di trattamento riportate sulla ricetta ed esiti della patologia trattata). Si

ricorda che cannabis può attualmente essere prescritta a scopo terapeutico per ottenere l'analgesia in caso di patologie caratterizzate da spasticità (sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale) resistenti alle terapie convenzionali, dolore cronico (con particolare riferimento al dolore neurogeno) che non risponde agli antinfiammatori non steroidei o cortisonici o oppioidi, per ottenere un effetto anticinetosico ed antiemetico in pazienti in trattamento con chemioterapici, antivirali (in particolare, pazienti HIV+) e radioterapia. Trova, inoltre, indicazione per stimolare l'appetito in caso di cachessia o anoressia e per ridurre i movimenti involontari nella sindrome di Gilles de la Tourette e la pressione intraoculare in caso di glaucoma resistente alle terapie convenzionali. È necessario che i medici informino i pazienti dei possibili effetti avversi che derivano dall'uso della sostanza, i più comuni dei quali sono l'insonnia, le alterazioni del tono dell'umore, l'ansia, la letargia, il peggioramento della memoria e della concentrazione e la riduzione dei riflessi (i pazienti devono evitare la guida e l'uso di macchinari).

Bibliografia:

[1] http://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_

[2] <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5835974.pdf>



Vigifarmaco: una nuova modalità per segnalare sospette reazioni avverse

In data 24/02/2017 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) informa cittadini e operatori sanitari che è ora possibile effettuare la segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa (ADR) a farmaci e vaccini direttamente on line tramite il link www.vigifarmaco.it. Il sistema integra ma non sostituisce la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), agendo come piattaforma di transito verso la Rete. È, infatti, ancora possibile compilare la scheda (elettronica o cartacea), disponibile sul sito di AIFA, da inviare al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza o al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta aver causato l'ADR. Sarà

poi cura di quest'ultimo inoltrarla al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza del segnalatore. L'applicazione, proposta e creata nel 2014 dal Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) della regione Veneto, poi estesa su regioni test (Lombardia, Campania, Emilia Romagna, Sicilia, Toscana, Liguria e P.A. di Bolzano), è oggi il sistema ufficiale di inserimento proposto da AIFA. La piattaforma consente di verificare la completezza dei dati inseriti prima del passaggio in Rete e la correttezza della codifica MedDRA; spetta, infatti, al Responsabile di Farmacovigilanza il compito di validare e inviare la scheda di segnalazione. Cittadini e operatori sanitari hanno a disposizione 30 minuti per compilare i

campi di domanda utilizzando appositi moduli. Una copia in formato PDF della segnalazione è inviata all'indirizzo di posta elettronica indicato, una al responsabile del Centro Regionale di Farmacovigilanza e un'ultima al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura di appartenenza. Il segnalatore riceverà un'ulteriore e-mail dell'avvenuto passaggio in RNF con il corrispondente codice univoco identificativo. Infine, qualora la segnalazione non venisse gestita nei tempi previsti dal Decreto 30 aprile 2015 (GU n. 143 del 23/06/2015, articolo 22), la piattaforma è programmata in modo da inviare un avviso al Responsabile di Farmacovigilanza cui spetta la convalida finale.

NOAC: il registro ORBIT-AFII

ORBIT-AF II, Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation phase II, è un registro statunitense che raccoglie i dati relativi ai pazienti con Fibrillazione Atriale (AF) di nuova diagnosi in trattamento con nuovi anticoagulanti orali (NOAC). Gli obiettivi del Registro sono la valutazione della sicurezza dei NOAC, la gestione della terapia in pazienti sottoposti a procedure cardiache e in sottogruppi ad alto rischio (pazienti con malattia renale cronica, sindromi coronariche acute, fattori di rischio per ictus o emorragia). Nonostante studi clinici abbiano dimostrato una minore incidenza di sanguinamenti dei NOAC rispetto a warfarin, l'esperienza post-marketing dimostra un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori e di eventi fatali. Tuttavia, i NOAC presentano un profilo rischio-beneficio favorevole, non richiedono un intenso monitoraggio dei parametri della coagulazione e presentano un minor numero di interazioni farmacologiche. Ad oggi sono i farmaci più utilizzati

nel trattamento della fibrillazione atriale non valvolare. Un recente studio pubblicato sul Journal Of the American College of Cardiology ha valutato gli esiti della terapia con NOAC in 5738 pazienti, seguiti presso 242 centri partecipanti al registro ORBIT-AF II e li ha classificati in base alla dose assunta, individuando casi di dosaggio insufficiente o di dosaggio eccessivo. Di questi pazienti, 425 erano in terapia con dabigatran (7,4%), 3078 con rivaroxaban (53,6%) e 2235 con apixaban (39%). È emerso che l'87% delle dosi somministrate erano coerenti con quelle raccomandate, mentre il 9,4% e il 3,4% erano rispettivamente sovra e sottodosate. Tra i pazienti sottoposti ad emodialisi, il 32% riceveva dosi inappropriate di apixaban, e tra quelli con clearance della creatinina compresa tra 15 e 50 ml/min, ben il 34% riceveva dosi off-label di rivaroxaban. Nel corso del follow-up della durata di 1 anno, è stato dimostrato che il rischio di eventi avversi gravi (ictus, embolia polmonare, infarto del miocardio ed emorragia) è maggiore in pazienti che hanno ricevuto

dosi inappropriate di farmaco. Inoltre, la mortalità per qualsiasi causa è risultata doppia in pazienti sovradosati (HR=1,91; CI 95%, 1,02-3, p= 0,04), mentre il rischio di ricovero ospedaliero per complicanze cardiovascolari è stato maggiore in pazienti sottodosati (HR=1,26; 95% CI: 1,07-1,50, p=0,007). I pazienti sovradosati avevano un'età compresa tra 76 e 84 anni e un più alto punteggio CHA2DS2-VASc rispetto ai pazienti trattati con dosi raccomandate, il che spiega in parte l'utilizzo di dosi inappropriate. Infine, sebbene i NOAC non comportino un frequente monitoraggio di indici laboratoristici, vanno comunque gestiti con accuratezza, soprattutto per quanto concerne il monitoraggio della funzionalità renale [1-2]. L'acquisizione futura di nuove evidenze consentirà, pertanto, di garantire una maggiore accuratezza prescrittiva.

Bibliografia:

- [1] J Am Coll Cardiol. 2016 20;68:2605-2607
- [2] J Am Coll Cardiol. 2016 20;68:2597-2604.

Antibiotici: prescrizioni inadeguate nel 50% dei casi. I dati Ocse

Gli ultimi dati dell'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (Ocse), denunciano percentuali di prescrizioni inappropriate di antibiotici una volta su due. Il dato più allarmante riguarda i medici di medicina generale: secondo l'Ocse l'inappropriatezza prescrittiva va da un minimo del 45% fino ad un massimo del 90%. Come la maggior parte dei paesi dell'Unione Europea (UE), anche l'Italia, negli ultimi anni, ha ridotto la spesa farmaceutica con una serie di misure quali il contenimento dei tetti di spesa regionali, la riduzione dei margini per grossisti e farmacie relativamente ai medicinali cedibili al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e la riduzione dei prezzi dei farmaci generici. Tuttavia, il consumo di antibiotici resta superiore alla media europea con notevole impatto sulla spesa sanitaria e sulla salute pubblica, col rischio di selezionare ceppi microbici resistenti. Il sovra-utilizzo di antibiotici rimane un problema di sanità pubblica in aumento sia in Italia che negli altri paesi aderenti all'Ocse, dove il consumo medio di antibiotici è di 20,5 dosi ogni mille abitanti. In Italia tale percentuale aumenta fino a 27,8 dosi ogni mille abitanti così come per la Turchia, la Grecia, la Corea, la Francia, il Belgio e la Spagna [1]. I dati forniti dall'Ocse mettono in luce una situazione comunque non omogenea: tra i servizi di dialisi l'inappropriatezza va dal 12 al 37%, in pediatria risultano inadeguate dal 4 al 47% delle prescrizioni, mentre nei reparti di terapia intensiva, l'inappropriatezza varia tra il 14 e il 60%. A livello ambulatoriale gli indici di inappropriatezza raggiungono valori intorno al 70%. I penultimi in classifica sono gli specialisti che lavorano

nei luoghi di lungodegenza: si oscilla da un minimo del 21% di prescrizioni inutili ad un massimo del 73%. Il rapporto dell'Ocse si conclude con una riflessione su come ottenere un uso più razionale degli antibiotici mediante interventi che mirino a modificare il comportamento di medici e cittadini. L'Ocse suggerisce, ad esempio, di rendere obbligatorio l'uso di test diagnostici rapidi al fine di scegliere, quindi, l'antibiotico più adeguato da prescrivere. Ciò comporterebbe un vantaggio notevole sulla spesa sanitaria riducendo il numero di prescrizioni inadeguate ammortizzando, così, il costo degli esami diagnostici. L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha dedicato una sezione del proprio portale all'antibiotico-resistenza. In questo spazio della Rete sono stati delineati i tratti salienti di un auspicabile ruolo di contrasto al fenomeno che potrebbe essere svolto sia dai medici di Medicina Generale che dai medici ospedalieri. L'azione principale auspicata riguarderebbe una efficiente comunicazione, capace di tradursi in principi di educazione sanitaria condivisa e praticata dall'assistito e dal prescrittore [2].

Bibliografia:

[1] <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>

[2] <http://ecdc.europa.eu/it/eaad/antibiotics-get-informed/key-messages/Pages/primary-care-prescribers.aspx>



Ixekizumab oggi rimborsabile

In data 04/07/2017, in una nota informativa [1], si apprende che ixekizumab è oggi disponibile in regime di rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). La determina è stata pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 29/06/2017. Ixekizumab, approvato nell'aprile 2016 dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA), è un anticorpo monoclonale umanizzato indicato nel trattamento della psoriasi a placche dell'adulto, di grado da moderato a severo. Ixekizumab lega l'interleuchina 17A (IL-17A), citochina pro-infiammatoria prodotta dai linfociti T helper, coinvolta nella patogenesi della psoriasi. La citochina promuove, infatti, la proliferazione e l'attivazione dei cheratinociti responsabili della formazione delle tipiche placche squamose che caratterizzano la malattia. Efficacia e sicurezza di ixekizumab sono state dimostrate in tre studi randomizzati

di Fase III (UNCOVER-1, UNCOVER-2 e UNCOVER-3), in doppio cieco condotti su un totale di 3866 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica [2]. In particolare, lo studio UNCOVER-3 ha dimostrato la superiorità di ixekizumab vs etanercept. Lo studio ha randomizzato 1346 pazienti in due bracci di trattamento a ricevere ixekizumab, dopo una dose di carico di 160 mg, alla dose di 80 mg ogni 2 o 4 settimane, rispettivamente, vs il braccio di controllo trattato con etanercept alla dose di 100 mg alla settimana per 12 settimane. È stato dimostrato un miglioramento clinico con riduzione dello Psoriasis Area Severity Index (PASI), strumento che valuta la gravità delle lesioni psoriasiche: a 60 giorni, i pazienti con PASI 100 (risoluzione completa delle placche) sono stati il 53,3%. L'efficacia del farmaco si è mantenuta fino a 180

giorni. Per quanto riguarda il profilo di tollerabilità, le reazioni avverse più frequenti sono state nasofaringite, cefalea, nausea e reazioni al punto di iniezione. Tra le ADRs gravi, i pazienti che hanno manifestato neutropenia, dopo 12 settimane di trattamento, sono stati l'8,9% di quelli trattati con 240 mg e il 9,5% di quelli trattati con 320 mg. Il farmaco è disponibile in siringhe pre-riempite o in iniettori a penna da somministrare per via sottocutanea.

Bibliografia:

- [1] <https://www.aboutpharma.com/blog/2017/07/04/psoriasi-anticorpo-monoclonale-di-lilly-ottiene-rimborsabilita-in-italia/>
[2] *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6: 25–37.



Rimborsabilità per Epclusa®

In data 27/04/2017, in una nota informativa si apprende che Epclusa®(sofosbuvir/velpatasvir) è ora prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Epclusa®, la combinazione a dosi fisse dei principi attivi sofosbuvir e velpatasvir, è stato autorizzato con procedura centralizzata dalla Commissione Europea in data 06/07/2016 ed inserito nel registro comunitario dei medicinali. È indicato nel trattamento dell'infezione da virus dell'epatite C cronica degli adulti. Sofosbuvir è un inibitore pangenotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, essenziale per la replicazione virale. Il suo metabolita attivo, un analogo uridinico trifosfato, viene incorporato nell'RNA agendo da terminatore di catena. Velpatasvir è un inibitore diretto di NS5A, altra proteina necessaria alla replicazione e all'assemblaggio dei virioni di HCV. Il farmaco sarà disponibile in compresse alla dose fissa di 400 mg di sofosbuvir+100 mg di velpatasvir, come medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti in

infettivologia, gastroenterologia e medicina interna. Epclusa® si aggiunge alle altre molecole disponibili nel nostro Paese e segna un passo avanti nel piano di eradicazione dell'epatite C.

Siti di riferimento:

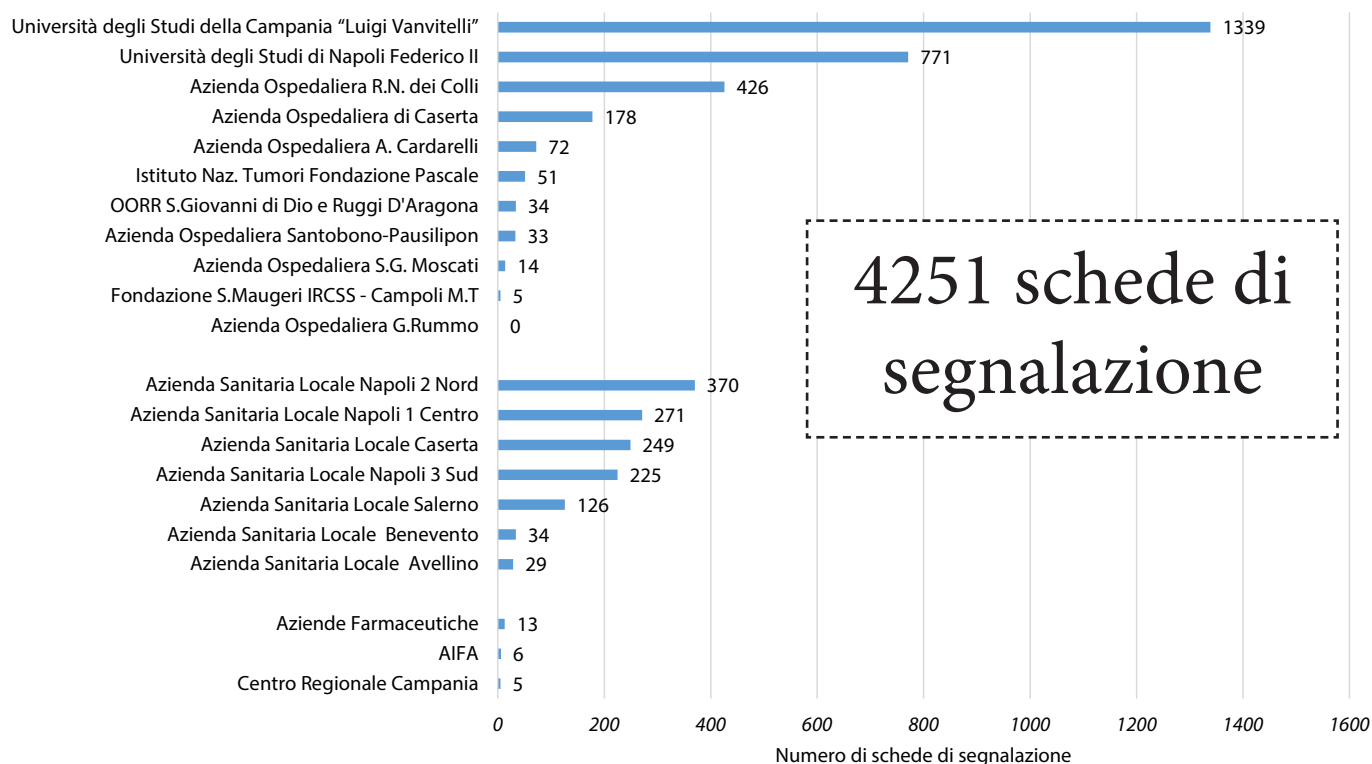
<https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Policy-Insights-November2016.pdf>

<http://ecdc.europa.eu/it/eaad/antibiotics-get-informed/key-messages/Pages/primary-care-prescribers.aspx>



Andamento del sistema di segnalazione spontanea di sospette reazioni avverse in Regione Campania

Le analisi sono state condotte utilizzando come fonte dati le schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza nel periodo di riferimento Gennaio 2017 - Settembre 2017. Qualsiasi modifica successiva a Settembre 2017, siano esse cancellazioni o modifiche dei dati inseriti nelle schede di segnalazione, non sono state prese in considerazione ai fini di quest'analisi.



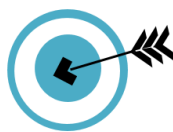
98% DI SCHEDE
CON
GENERE
DEFINITO

75% DI SCHEDE
CON
ESITO
DEFINITO

99% DI SCHEDE
CON
GRAVITA'
DEFINITA

99% DI SCHEDE
CON
ETA'
DEFINITA

**PIU' DI
500**
INFORMAZIONI
DI RITORNO INVIATE AI
RESPONSABILI DI FARMACOVIGILANZA



**47 NEWS
PUBBLICATE
NEL SEMESTRE**



