



## NUOVI FARMACI APPROVATI DA EMA NEL 2023

**Nel 2023, la European Medicines Agency (EMA) ha dato parere favorevole alla Commissione Europea affinché venissero autorizzati all'immissione in commercio 77 nuovi farmaci, di cui 39 contenenti un principio attivo mai autorizzato prima in Europa. Di questi 39 farmaci, 22 sono costituiti da piccole molecole e 9 da anticorpi. EMA ha dato parere favorevole alla prima terapia genica che utilizza la tecnologia CRISPR/Cas9.**

Nel 2023, la European Medicines Agency (EMA) ha dato parere favorevole (recommendation) a che 77 nuovi farmaci venissero autorizzati dalla Commissione Europea per l'utilizzo in Europa [1].

Le nuove medicine possono essere raggruppate in diverse categorie [1], così come riportato in Tab. 1, dipendentemente dalla tipologia di farmaco e dalla procedura che ha portato alla loro raccomandazione per l'approvazione. Nel numero complessivo di raccomandazioni (77) sono presenti anche farmaci che contengono un principio attivo già approvato precedentemente e per il quale viene dato parere favorevole, ad esempio, al suo uso come generico oppure per una diversa indicazione.

Come mostrato in Tab. 1, EMA ha dato parere favorevole all'approvazione di 39 medicine che contengono un nuovo principio attivo mai approvato prima in Europa. A queste si aggiungono 8 "biosimilars", vale a dire farmaci biologici molto simili ad altri precedentemente approvati. Esempi tipici di farmaci "biosimilars" possono essere proteine ottenute per via ricombinante o anticorpi monoclonali. Accanto a questi, sono stati raccomandati per l'approvazione anche 14 farmaci generici, tipicamente costituiti da piccole molecole. L'autorizzazione alla

commercializzazione sia di biosimilars sia di generici viene concessa solo dopo che sono scaduti i brevetti che rivendicano tali farmaci e il loro uso. Lo scorso anno, EMA ha espresso parere favorevole all'approvazione di un "Advanced therapy medicinal product". Si tratta di Hemgenix, un medicinale per terapia genica per il trattamento dell'emofilia B con deficit congenito del fattore IX, una proteina della cascata di coagulazione del sangue. Il principio attivo di Hemgenix è una copia del gene del fattore IX che viene portato nelle cellule del fegato ad opera di un virus, innocuo per l'uomo, che serve come vettore. Ciò consente al fegato di produrre il fattore IX e di aumentarne i livelli nel sangue, aiutando così la coagulazione e prevenendo o riducendo gli episodi di sanguinamento.

Tra i farmaci raccomandati per l'approvazione, 17 hanno lo status di "medicine orfane". Tali medicine sono destinate al trattamento di pazienti con patologie rare, ovvero di malattie la cui prevalenza in Europa non sia superiore a cinque pazienti ogni 10.000 persone. Circa il 50% di questi 17 farmaci sono per il trattamento di rare forme tumorali, mentre il 23% è indicato per malattie neurologiche [1]. Nel processo che porta alla raccomandazione di un nuovo

Medicines/Recommendation process	Number
New Active Substances	39
Biosimilars	8
Generics	14
Advanced therapy medicinal products	1
Orphan medicines	17
PRIME	3
Accelerated assessment	3
Conditional marketing authorization	8
Approval under exceptional circumstances	1

Tab. 1 - Tipologie di nuove medicine e procedura per la raccomandazione all'approvazione [1]



farmaco, EMA ha istituito delle “corsie preferenziali” atte ad accorciare i tempi per arrivare ad un parere riguardo l’approvazione o meno di un farmaco e renderlo quindi disponibile ai malati nel più breve tempo possibile. Analoghe procedure sono attive anche presso la Food and Drug Administration (FDA) statunitense. Tali corsie preferenziali sono riservate a farmaci per il trattamento di malattie per le quali non esistono terapie oppure quelle esistenti non sono particolarmente efficaci (*unmet medical need*). Nel caso delle Priority Medicines (PRIME), di cui hanno beneficiato 3 farmaci nel 2023 (Tab. 1), EMA offre un supporto alla pianificazione e all’ottimizzazione degli studi clinici così da facilitare la generazione di dati robusti riguardo a benefici e rischi del farmaco e rendere pertanto possibile una più veloce valutazione dei risultati degli studi. Dei tre farmaci che hanno beneficiato della procedura PRIME, due sono anticorpi per il trattamento del mieloma multiplo recidivante e/o poco sensibile ai farmaci, elranatamab e talquetamab. Il terzo è la prima terapia genica che utilizza la tecnologia CRISPR/Cas9, le cui scopritrici, Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier, hanno ricevuto il premio Nobel per la Chimica nel 2020. Il farmaco (nome commerciale Casgevy) viene utilizzato per il trattamento della beta-talassemia e dell’anemia falciforme e consiste in una popolazione di cellule staminali ematopoietiche CD34<sup>+</sup> autologhe (ovvero del paziente) modificate *ex vivo* mediante la tecnologia CRISPR/Cas9 in una regione del gene BCL11A. Quando sono reinfuse nel paziente, la modifica riduce l’espressione di BCL11A nelle cellule eritroidi aumentando l’espressione di  $\gamma$ -globina e di emoglobina fetale, migliorando così la qualità della vita dei pazienti con beta-talassemia e anemia falciforme [2]. La procedura di “Accelerated assessment” è riservata a farmaci per malattie per le quali ci sia un chiaro “unmet medical need”. L’iter di valutazione per farmaci con tale designazione viene completato in un massimo di 150 giorni rispetto ai 210 della procedura standard. Fra i tre farmaci che hanno beneficiato dell’Accelerated assessment, uno è un anticorpo per il trattamento del mieloma multiplo che era nel novero delle Priority Medicines (talquetamab), mentre gli altri due sono vaccini, Abrysvo e Arexvy, per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori ad opera del virus respiratorio sinciziale. Medicine per malattie molto gravi o che possono mettere a rischio la vita dei pazienti, ad esempio anche nel caso di pandemie, possono ricevere una

“Conditional marketing authorization”. Tale autorizzazione viene concessa anche in presenza di un complesso di dati clinici inferiore a quello normalmente richiesto se si ritiene che i benefici derivanti dalla disponibilità precoce della medicina siano superiori al rischio che si corre nel non avere a disposizione dati clinici esaustivi. Tale autorizzazione è, però, subordinata all’obbligo dello sponsor di produrre, entro un tempo definito, tutti i dati clinici normalmente richiesti. Nel 2023, hanno beneficiato della Conditional marketing authorization 7 farmaci antitumorali e il farmaco per la terapia genica della beta-talassemia e dell’anemia falciforme (Casgevy). Una procedura particolare è quella che porta ad “Approval under exceptional circumstances”. Questa si applica quando non sia possibile raccogliere dati clinici esaustivi, ad esempio perché ci sono pochi pazienti con una determinata malattia, come nel caso di patologie molto rare, oppure perché tale raccolta sarebbe non etica in quanto richiederebbe tempi di attesa eccessivamente lunghi per i pazienti, oppure quando le limitate conoscenze scientifiche sull’eziologia della malattia non permettono una valutazione esaustiva del farmaco in clinica. Anche per questa procedura, come per la Conditional marketing authorization, l’autorizzazione è subordinata all’obbligo dello sponsor di produrre, entro un tempo definito, ulteriori dati clinici a conferma dell’efficacia e della sicurezza del farmaco. Lo scorso anno, tale procedura è stata utilizzata per l’approvazione di un farmaco (pegzilarginase) per il trattamento della iper-argininemia, una malattia che provoca danni al sistema nervoso centrale con conseguenti convulsioni e rigidità degli arti inferiori.

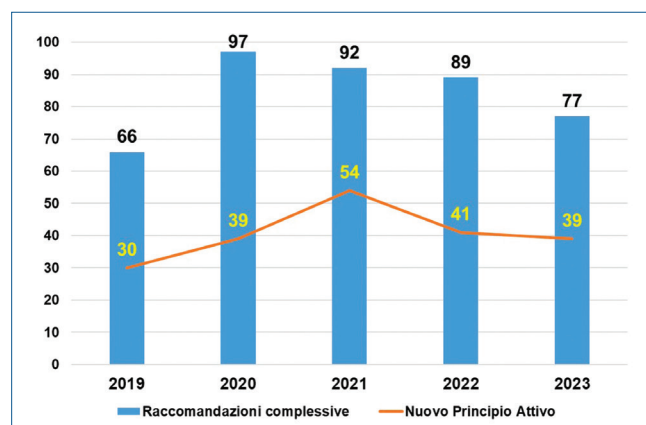


Fig. 1 - Numero complessivo di raccomandazioni di nuove medicine da parte di EMA nel periodo 2019-2023. In giallo è riportato il numero di medicine contenenti un nuovo principio attivo mai approvato prima in Europa [3]

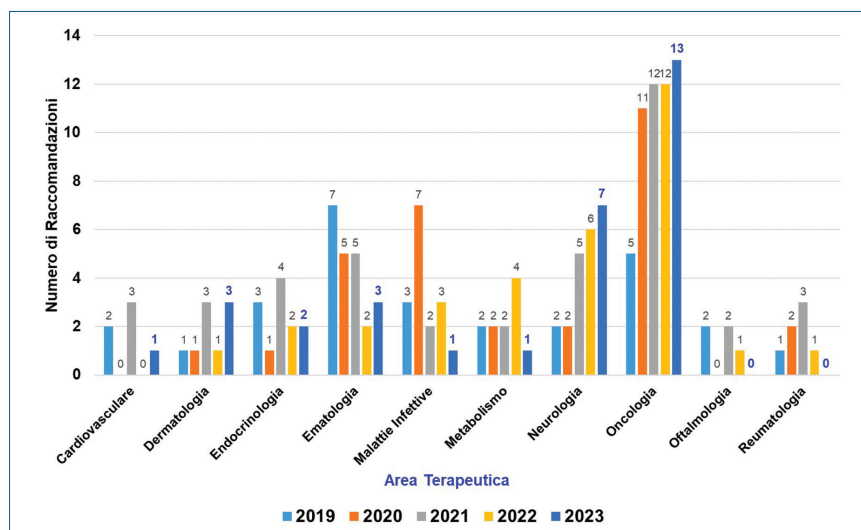


Fig. 2 - Numero di farmaci contenenti un nuovo principio attivo raccomandati per l'approvazione nel periodo 2019-2023 suddivisi per area terapeutica [3]

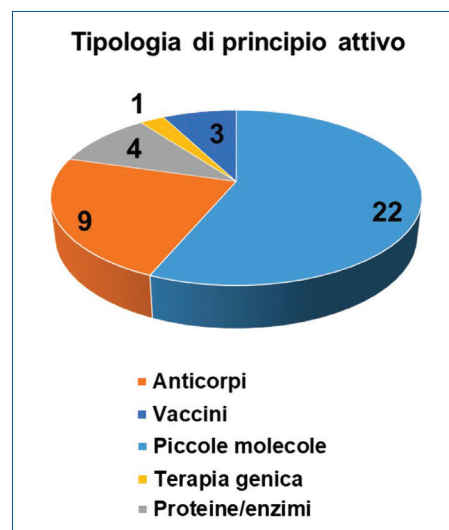


Fig. 3 - Tipologia dei principi attivi mai approvati prima in Europa nel 2023 [4]

Il numero di medicine per cui, nel 2023, è stato espresso parere favorevole all'utilizzo ha visto un calo di circa il 13% rispetto al 2022, quando EMA raccomandò 89 medicine per l'approvazione da parte della Commissione Europea (Fig. 1).

Con riferimento agli ultimi cinque anni, la diminuzione nel numero di raccomandazioni per l'approvazione di nuove medicine nel 2023 continua, ed accentua, un trend iniziato nel 2021, dopo il numero record di raccomandazioni da parte di EMA nel 2020 [3]. Anche nel caso delle medicine che contengono un nuovo principio attivo, nel 2023 si osserva una diminuzione delle raccomandazioni all'approvazione rispetto al 2022, benché tale diminuzione si attesti ad un modesto 5%. Analizzando le aree terapeutiche per le quali sono

stati raccomandati i farmaci che contengono un nuovo principio attivo (Fig. 2), si osserva che l'oncologia è quella con il maggior numero di raccomandazioni (13), seguita dalla neurologia (7) e dall'ematologia e dermatologia (3). È interessante notare come l'oncologia sia l'area terapeutica nella quale si è avuto il maggior numero di raccomandazioni negli ultimi 4 anni.

Entrando nel dettaglio della tipologia dei principi attivi mai approvati prima in Europa (nel 2023), si osserva come le piccole molecole rappresentino la percentuale più elevata, con 22 farmaci, pari al 56,4% del totale, come riportato in Fig. 3, seguite dagli anticorpi con 9 farmaci (23%) e da proteine/enzimi con 4 farmaci, pari al 12,2% del totale [4]. Rispetto ai farmaci con un nuovo principio attivo

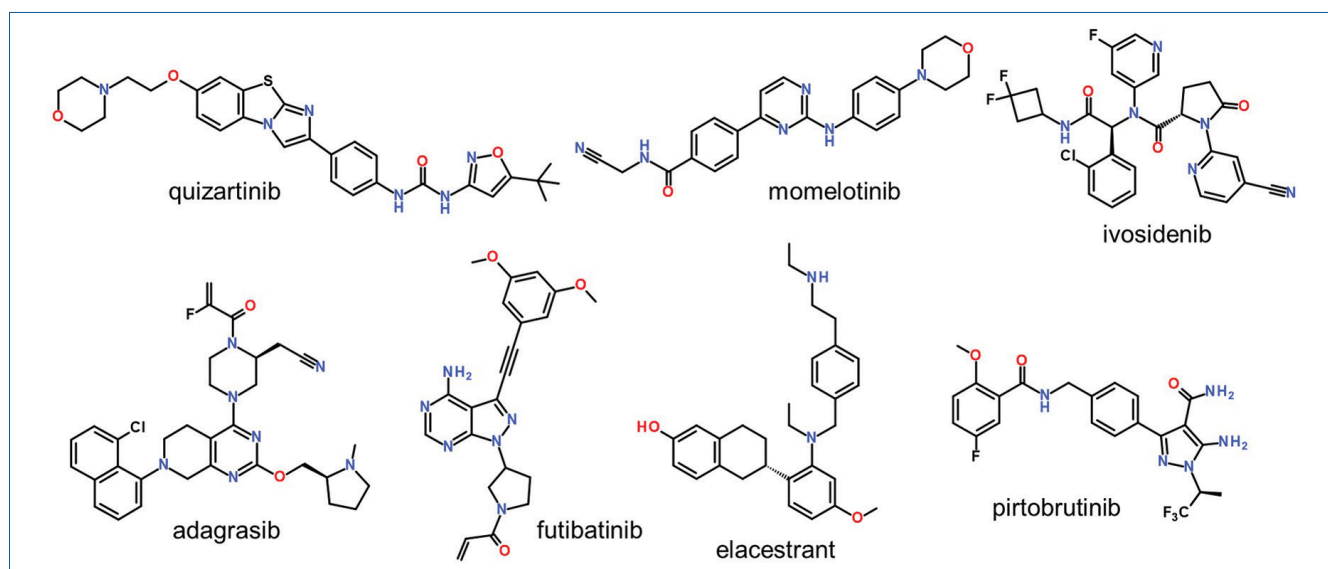


Fig. 4 - Struttura di alcune piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione come anti-tumorali

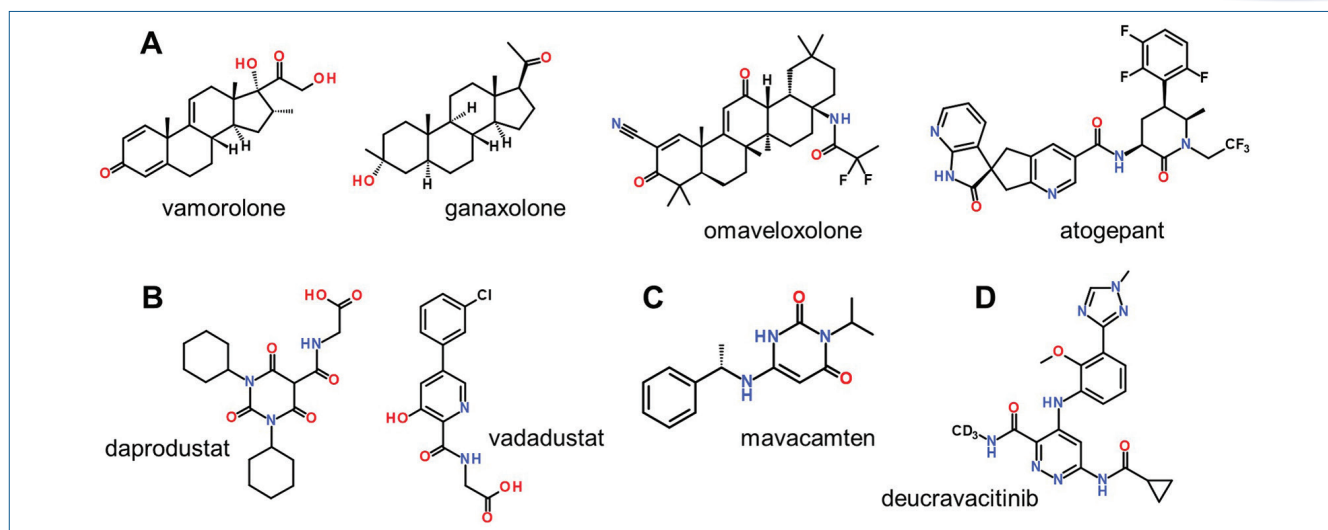


Fig. 5 - Struttura di alcune piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione negli ambiti terapeutici neurologia (A), ematologia (B), cardiologia (C) e dermatologia (D)

raccomandati per l'approvazione da EMA nel 2022 [5], nel 2023 le piccole molecole tornano ad avere un ruolo largamente preponderante. Infatti, nel 2022 il numero più elevato di nuovi principi attivi era costituito da anticorpi, con 13 nuovi farmaci, pari a circa il 32% del totale, seguito dalle piccole molecole, con 12 farmaci, ovvero il 29% del totale. In Fig. 4 sono riportate le strutture di alcune delle piccole molecole raccomandate da EMA per l'approvazione come anti-tumorali. Si noti che 4 delle 7 molecole riportate sono inibitori di proteine chinasi (quirzatinib, momelotinib, futibatatinib e pirtobrutinib). Le strutture di una selezione di altre piccole molecole raccomandate da EMA sono riportate in Fig. 5. I composti riportati hanno ricevuto parere favorevole per il trattamento di patologie nell'ambito terapeutico neurologia (A), ematologia (B), cardiologia (C) e dermatologia (D).

Nel 2023, EMA ha espresso parere negativo riguardo a tre medicine per cui era stata richiesta la raccomandazione per l'approvazione. In questi casi, gli sponsor possono richiedere un riesame entro 15 giorni dal ricevimento del parere negativo [1].

L'attività di EMA non si limita a valutare le richieste di raccomandazione per l'autorizzazione all'utilizzo di nuovi farmaci, ma si estende anche al monitoraggio della sicurezza e del rapporto rischio-beneficio dei farmaci già immessi in commercio, così come avviene per tutte le agenzie regolatorie. Sempre nel 2023, EMA ha pubblicato diverse raccomandazioni finalizzate a limitare l'utilizzo o a prestare particolare attenzione ad alcuni effetti collaterali di farmaci presenti sul mercato [1]. Inoltre, ha sollecitato la sospensione dell'autorizzazione alla vendita per oltre

350 farmaci generici prodotti da un'azienda indiana poiché l'ispezione per verificare la compliance con le "Good Clinical Practice" ha mostrato la mancanza o l'insufficienza dei dati relativi alla bioequivalenza per tali farmaci [1].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Human Medicines Highlights 2023. European Medicines Agency 2024, <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2023>
- [2] E.B. Esrick, L.E. Lehmann *et al.*, *New England Journal of Medicine* 2021, **384**(3), 205
- [3] Elaborazione dei dati contenuti negli Human Medicines Highlights di EMA per gli anni 2019, 2020, 2021, 2022 e 2023.
- [4] Elaborazione dei dati riportati in "Human Medicines Highlights 2023. European Medicines Agency 2024".
- [5] Human Medicines Highlights 2022. European Medicines Agency 2023, <https://www.ema.europa.eu/en/news/human-medicines-highlights-2022>

## New Medicines Approved by EMA in 2023

In 2023, the European Medicines Agency (EMA) recommended to the European Commission the authorization of 77 new medicines, of which 39 contain a new active substance never approved before in the EU. Out of the 39 new drugs, 22 are small molecules and 9 are antibodies. Of note, EMA recommended the authorization of the first gene therapy that makes use of the CRISPR/Cas9 technology.