

Gentile Dottore,

il Bollettino Novità Regolatorie che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti informazioni sulle discipline regolatorie del farmaco (es. nuove immissioni in commercio, modifica dell'autorizzazione, avvio o chiusura registri di monitoraggio) provenienti sia dall'Autorità Competente nazionale (AIFA) ma anche dall'Assessorato regionale della Salute che emana periodicamente disposizioni relative all'impiego dei medicinali sul territorio siciliano.

La continua evoluzione della normativa relativa alle modalità di utilizzo e prescrizione dei farmaci impone, infatti, sempre maggiore attenzione da parte dei medici al rispetto delle direttive che definiscono la prescrivibilità dei medicinali, che non sempre si traduce in un'automatica rimborsabilità a carico del SSN.

Le ricordiamo, a tal proposito, che l'appropriatezza prescrittiva non può prescindere dalla conoscenza degli aggiornamenti regolatori dei medicinali, tenuto conto che una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche e modalità di utilizzo (dose, durata del trattamento, via di somministrazione) approvate da un'Autorità Regolatoria sulla base di un dimostrato profilo beneficio/rischio favorevole.

In questo numero...

- *Aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D*..... 2
- *Nota informativa importante sul rischio di insufficienza epatica acuta fatale con Zolgensma®*..... 3
- *Nota informativa importante sulla mancanza di superiorità di Adakveo® rispetto al placebo*..... 4
- *Revisione della sicurezza dei medicinali contenenti pseudoefedrina*..... 5
- *Chiusura del Registro di Monitoraggio di Gylenia® (fingolimod)*..... 5
- *Farmaci biosimilari in Italia: report AIFA su consumi e spesa*..... 6

Focus Regione Sicilia

- *Pubblicazione Decreto di Aggiornamento del Prontuario terapeutico ospedaliero-territoriale della Regione siciliana (PTORS)*..... 7
- *Aggiornamento n. 77 e n. 78 del PTORS*..... 7
- *Nuovo Piano Terapeutico per la prescrizione di teriflunomide e dimetilfumarato per la sclerosi multipla*..... 8
- *Avvio prescrizione mediante Piano Terapeutico web based di farmaci soggetti a nota AIFA 85*..... 8



Questo numero è stato elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Prof. Filippo Drago (Direttore)

Lucia Gozzo (Dirigente Medico)

Laura Longo (Dirigente Farmacista)

Daniela C. Vitale (Dirigente Farmacista)

Serena Brancati (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Aggiornamento della Nota AIFA 96 per la prevenzione e il trattamento della carenza di vitamina D

Con determina pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 43 del 20 febbraio 2023 l'AIFA ha aggiornato i criteri di appropriatezza prescrittiva della vitamina D e dei suoi analoghi (colecalciferolo, calcifediolo) per la prevenzione e il trattamento degli stati di carenza nell'adulto previsti nella Nota 96.

L'aggiornamento della Nota, istituita nel 2019, si è reso necessario a seguito della pubblicazione di nuove evidenze provenienti da due ampi studi clinici randomizzati che hanno ulteriormente chiarito il ruolo della vitamina D in assenza di condizioni di rischio concomitanti.

In particolare, lo studio americano VITAL e lo studio europeo DO-HEALTH hanno concluso che la supplementazione con dosi di vitamina D adeguate (2000 UI/die di colecalciferolo) per diversi anni (oltre 5 nel primo studio e 3 nel secondo) non è in grado di modificare il rischio di frattura nella popolazione sana, senza fattori di rischio per osteoporosi.

Le modifiche prevedono:

- l'introduzione della nuova categoria di rischio "persone con gravi deficit motori o allettate che vivono al proprio domicilio";
- la riduzione da 20 a 12 ng/mL (o da 50 a 30 nmol/L) del livello massimo di vitamina 25(OH)D sierica necessario ai fini della rimborsabilità, in presenza o meno di sintomatologia specifica e in assenza di altre condizioni di rischio associate;
- la specifica di livelli differenziati di vitamina 25(OH)D sierica in presenza di determinate condizioni di rischio (ad es. malattia da malassorbimento, iperparatiroidismo) già presenti nella prima versione della Nota;
- aggiornamento del paragrafo relativo alle evidenze più recenti sopracitate e inserimento di un breve paragrafo dedicato a vitamina D e COVID-19 nel quale si evidenzia che non esistono elementi per considerare la vitamina D un ausilio importante per la lotta contro il coronavirus;
- introduzione di un paragrafo sui potenziali rischi associati all'uso improprio dei preparati a base di vitamina D.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/nota-96>

Nota informativa importante sul rischio di insufficienza epatica acuta fatale con Zolgensma®

A seguito della segnalazione di casi di danno epatico acuto grave o insufficienza epatica acuta, anche con esito fatale, sono state aggiornate le raccomandazioni sull'uso di Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec), terapia avanzata indicata per il trattamento della atrofia muscolare spinale (SMA).

La manifestazione iniziale del danno epatico è stata l'aumento asintomatico delle aminotransferasi epatiche entro le prime 2 settimane dall'infusione, trattato con un aumento della dose di corticosteroidi. Tra le 5 e le 6 settimane e circa 1-2 settimane dopo l'inizio della riduzione graduale del prednisolone sono insorte manifestazioni cliniche, quali vomito, debolezza e un secondo aumento delle transaminasi. Successivamente si è assistito ad un rapido deterioramento della funzionalità epatica e la progressione verso l'encefalopatia e l'insufficienza multiorgano. Il decesso si è verificato 6-7 settimane dopo l'infusione di Zolgensma®, durante il periodo di riduzione graduale della dose di corticosteroidi.

Il meccanismo di base è probabilmente correlato a una risposta immunitaria diretta contro il vettore. Pertanto, è raccomandato l'utilizzo di un regime profilattico con corticosteroidi nonché il monitoraggio della funzionalità epatica al basale e per almeno 3 mesi (settimanale per il primo mese e il periodo di riduzione graduale dei corticosteroidi, seguito da un monitoraggio bisettimanale per un altro mese, oltre che quando clinicamente indicato) dopo l'infusione di Zolgensma®. I corticosteroidi non devono essere ridotti fino a quando i valori dei test di funzionalità epatica non rientrano nella norma.

In caso di segni o sintomi di danno epatico è necessaria una valutazione immediata delle condizioni cliniche del paziente.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.16_NII_Zolgensma_IT.pdf

Nota informativa importante sulla mancanza di superiorità di Adakveo® rispetto al placebo

Adakveo® (crizanlizumab) è indicato per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive (vaso occlusive crises - VOC) ricorrenti nei pazienti con malattia a cellule falciformi di età uguale e superiore a 16 anni, come terapia aggiuntiva a idrossiurea/idrossicarbamide (HU/HC) o come monoterapia in pazienti per i quali il trattamento con HU/HC è inappropriato o inadeguato.

I risultati preliminari su 252 partecipanti arruolati nello studio di Fase III CSEG101A2301 (STAND) non hanno mostrato differenze tra crizanlizumab e placebo nella riduzione delle VOC che hanno portato a una visita medica nel primo anno successivo alla randomizzazione. I dati sono stati richiesti dall'EMA come parte delle condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata concessa a crizanlizumab sulla base dei benefici clinici dimostrati in uno studio randomizzato di fase II (CSEG101A2201, SUSTAIN).

I dati non suggeriscono nuovi problemi di sicurezza, tuttavia, sono stati segnalati tassi più elevati di eventi avversi di grado ≥ 3 correlati al trattamento con crizanlizumab rispetto al placebo.

Un'ulteriore valutazione da parte dell'EMA del potenziale impatto sul rapporto beneficio/rischio di crizanlizumab è attualmente in corso.

Pertanto, nell'attesa delle conclusioni delle Autorità Regolatorie, i medici dovranno considerare i benefici e i rischi individuali nel prendere decisioni terapeutiche riguardanti l'uso di crizanlizumab nella malattia a cellule falciformi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.02.14_NII_ADAKVEO-crizanlizumab_IT.pdf

Revisione della sicurezza dei medicinali contenenti pseudoefedrina

A seguito della segnalazione di alcuni casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES) e sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile (RCVS), nei database di farmacovigilanza e in letteratura, il comitato per la sicurezza dell'EMA (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti pseudoefedrina, assunti per via orale per trattare la congestione nasale.

La revisione è stata avviata su richiesta dell'agenzia francese dei medicinali (ANSM) ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

PRES e RCVS, caratterizzate da sintomi quali cefalea, nausea e convulsioni, possono determinare un'ischemia cerebrale, con complicanze gravi e pericolose per la vita.

I medicinali contenenti pseudoefedrina presentano un rischio noto di eventi ischemici cardiovascolari e cerebrovascolari, inclusi ictus e infarto.

Considerando la gravità di PRES e RCVS, il profilo di sicurezza del farmaco e le indicazioni per le quali è utilizzato, il PRAC esaminerà le prove disponibili e deciderà se le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti pseudoefedrina debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate in tutta l'UE.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804926/2023.02.10_com-EMA_pseudoefedrina_IT.pdf

Chiusura del Registro di Monitoraggio di Gylenia® (fingolimod)

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella G.U. n. 47 del 24/02/2023, a partire dal 25/02/2023 è terminato il monitoraggio del Registro del farmaco Gilenya® per l'indicazione pediatrica "Gylenia è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti pediatrici (con età compresa tra 10 e 17 anni all'avvio del trattamento):

- pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout);
- pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_119-2023_Gilenya.pdf

Farmaci biosimilari in Italia: report AIFA su consumi e spesa

L'introduzione sul mercato dei medicinali biosimilari ha rappresentato un vantaggio per la *governance* della spesa farmaceutica. L'incidenza dei consumi dei biologici a brevetto scaduto, tuttavia, risulta essere notevolmente diversa non solo a seconda del tipo di molecola considerata, ma anche in base alle diverse realtà territoriali.

A tal proposito, l'Agenzia ha pubblicato i report sul monitoraggio dei farmaci biosimilari in Italia, aggiornati a settembre 2022.

Oltre ai trend di consumo, spesa e variabilità regionale, sono presenti anche due ulteriori approfondimenti sull'evoluzione dei prezzi nei diversi canali erogativi (convenzionata, distribuzione in nome e per conto, distribuzione diretta) e sull'andamento dei consumi delle formulazioni endovenose e sottocutanee, ove disponibili.

L'obiettivo è fornire informazioni utili agli operatori impegnati nelle attività di monitoraggio e governance della spesa farmaceutica, per promuovere l'uso dei medicinali a brevetto scaduto, valutare l'efficacia delle gare regionali, individuare le aree di intervento e monitorare gli effetti delle politiche introdotte.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/1_GraficiTrendConsumi_unita_traccia_gen2021-set-2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/2_Istogrammi_biologico_biosimilare_gen2022-set-2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/3_GraficiTrendPrezzoMedioCategoriaOmogenea_confezione_gen2021-set-2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/4_GraficiTrendCostoMedioDDD_gen2016-set-2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/5_FocusForme_EV_SC_gen2022-set_2022.pdf

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804950/6_Risparmio_biosimilare_gen2022-set-2022.pdf

Focus Regione Sicilia

Pubblicazione Decreto di Aggiornamento del Prontuario terapeutico ospedaliero-territoriale della Regione siciliana (PTORS)

Nel Supplemento ordinario n. 2 della GURS n. 5 del 3 febbraio 2023 è stato pubblicato il Decreto di Aggiornamento del Prontuario terapeutico ospedaliero-territoriale della Regione siciliana (PTORS).

Il PTORS si applica in maniera vincolante alle Strutture Sanitarie regionali e, pertanto, i clinici afferenti a tali strutture non possono prescrivere e/o impiegare farmaci non inclusi nel PTORS ad eccezione dei casi in cui non esiste una valida alternativa terapeutica rimborsabile dal SSN.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g23-05o2/g23-05o2.pdf>

Aggiornamento n. 77 e n. 78 del PTORS

Con le note prot. n. 9089 del 06/02/2023 e prot. n. 13082 del 21/02/2023 sono stati pubblicati rispettivamente, dall'Assessorato Regionale della Salute, gli aggiornamenti n. 77 e n. 78 del PTORS.

In particolare, con i suddetti aggiornamenti sono stati inseriti nel Prontuario Regionale:

-Nuovi principi attivi: bimekizumab, acido bempedoico, acido bempedoico+ezetimibe, osilodostrat, abrocitinib, bulevirtide;

-Nuove indicazioni terapeutiche per: daratumumab, dapaglifozin, risankizumab, anakinra, nitisinone, upadacitinib, enoxaparina, lurasidone.

Inoltre, a seguito di nuovi inserimenti/estensioni delle indicazioni, è stata effettuata l'introduzione/aggiornamento:

-della scheda di prescrizione AIFA per il trattamento della dermatite atopica;

-della scheda di prescrizione AIFA per il trattamento della psoriasi a placche;

-della scheda di prescrizione AIFA per anakinra (Kineret®) per il trattamento della malattia da COVID-19;

-del Piano Terapeutico (PT) AIFA per la prescrizione di lurasidone (Latuda®) nel trattamento della schizofrenia negli adolescenti dai 13 anni di età;

-delle schede regionali di prima prescrizione e follow-up dell'acido bempedoico e dell'associazione fissa acido bempedoico+ ezetimibe.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2023-02/Aggiornamento%20n.%2078%20del%20PTORS.pdf>

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2023-02/Aggiornamento%20n.77%20del%20PTORS.pdf>

Nuovo Piano Terapeutico per la prescrizione di teriflunomide e dimetilfumarato per la sclerosi multipla

A partire dal 15 febbraio 2023, al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva delle terapie di prima linea dei trattamenti per la sclerosi multipla, i Centri Prescrittori individuati con DDG n. 654/2022 sono tenuti ad utilizzare apposito piano terapeutico (PT) per la prescrizione dei medicinali a base di teriflunomide e dimetilfumarato.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2023-02/Piano%20Terapeutico%20per%20la%20prescrizione%20di%20Teriflunomide%20e%20Dimetilfumarato%20per%20la%20Sclerosi%20Multipla.pdf>

Avvio prescrizione mediante Piano Terapeutico web based di farmaci soggetti a nota AIFA 85

Con la nota prot. n. 11180 del 14/02/2023, l'Assessorato regionale della Salute ha comunicato che a far data dal 15/02/2023 è stata avviata la prescrizione informatizzata dei medicinali soggetti a nota AIFA 85 classificati A-PHT ed erogati in Distribuzione per Conto (donepezil, galantamina bromidrato, rivastigmina e memantina) mediante piattaforma GOpenPT.

I Centri abilitati alla prescrizione dei suddetti medicinali sono i Centri UVA (Unità Valutative Alzheimer) di cui al DDG n. 797/2014.

Al fine di favorire il graduale avvio della prescrizione informatizzata, i clinici potranno continuare ad usare il piano terapeutico (PT) cartaceo sino al 31 marzo 2023.

Pertanto, a far data dal 01 aprile 2023, la prescrizione dei farmaci dei farmaci soggetti a nota AIFA 85 classificati A-PHT dovranno essere effettuate esclusivamente in modalità informatizzata.

I PT cartacei redatti prima di tale data potranno, comunque, essere considerati validi fino alla naturale scadenza degli stessi.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

https://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Infoedocumenti/PIR_DecretiAssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Maggio2014/DDG%20797%20-%2019%2005.pdf

http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_DipPianificazioneStrategica/PIR_Infoedocumenti/PIR_Avisiemanifestazioni/PIR_AttivitaAreeeServizi/PIR_Servizio7/PIR_DPC/D.A.n.1857%20del%2026-09-2017-DPC.pdf