

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...

- AIFA pubblica il report di monitoraggio della spesa farmaceutica..... 2
- AIFA pubblica il report di monitoraggio dei farmaci biosimilari in Italia aggiornato a dicembre 2022..... 2
- Pralsetinib e rischio di tubercolosi..... 3
- Chiusura del Registro di Monitoraggio di Zykadia® (ceritinib)..... 3
- Revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per crizanlizumab..... 4
- Reazioni avverse gravi con l'uso di fluorochinoloni..... 5
- Attivazione web e pubblicazione scheda di monitoraggio - PT web Verquvo® (vericiguat)..... 5
- Chiusura del Registro di monitoraggio Alubring® (brigatinib)..... 6
- Chiusura del Registro di monitoraggio Erleada® (apalutamide)..... 6
- Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro Verzenios® (abemaciclib)..... 7

#### Focus Regione Sicilia

- Aggiornamento n. 81 del PTORS..... 8
- Avvio informatizzazione PT web based specialità medicinali codici ATC H05BX e V03AE..... 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)

## *AIFA pubblica il report di monitoraggio della spesa farmaceutica*

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il report monitoraggio mensile della spesa farmaceutica nazionale e regionale per il periodo gennaio-marzo 2023.

Il documento include: la verifica del rispetto dei tetti programmati della spesa farmaceutica convenzionata (7,00% del fabbisogno sanitario nazionale); verifica del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti al netto dei gas medicinali (7,65% del fabbisogno sanitario nazionale); spesa per farmaci innovativi oncologici e non oncologici e verifica dell'eventuale eccedenza di spesa rispetto al fondo; verifica del tetto della spesa farmaceutica per acquisti diretti relativi ai gas medicinali (0,20% del fabbisogno sanitario nazionale); spesa farmaceutica complessiva Gennaio-Marzo 2023 e verifica del rispetto delle risorse complessive.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1872190/Monitoraggio\\_Spesa\\_gennaio-marzo-2023.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1872190/Monitoraggio_Spesa_gennaio-marzo-2023.pdf)

## *AIFA pubblica il report di monitoraggio dei farmaci biosimilari in Italia aggiornato a dicembre 2022*

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il report sull'uso dei farmaci biosimilari in Italia, aggiornato a dicembre 2022. Oltre ai trend di consumo, spesa e variabilità regionale, sono presenti anche i due ulteriori approfondimenti sull'evoluzione dei prezzi nei diversi canali e sull'andamento dei consumi delle formulazioni endovenose e sottocutanee, ove disponibili.

L'obiettivo del report è quello di fornire informazioni utili per le 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.

A livello nazionale, nel periodo gennaio 2021 – dicembre 2022, si osserva un uso prevalente del biosimilare, con valori superiori all'80% per molti dei medicinali valutati, quali anticorpi monoclonali, eparine a basso peso molecolare, epoetine, fattori di crescita e teriparatide. Tuttavia, il consumo di farmaco biosimilare è ancora eterogeneo sul territorio nazionale, con regioni che utilizzano esclusivamente biosimilari e altre in cui l'incidenza del consumo è molto bassa o addirittura nullo.

Alla luce di questi dati, è stato stimato un risparmio complessivo che va da un minimo di 60 mln ad un massimo di 250 mln di €, con il maggior margine ottenibile per adalimumab, seguito da eparine, epoetine e etanercept.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.aifa.gov.it/monitoraggio-consumi-e-spesa-biosimilari>

## *Pralsetinib e rischio di tubercolosi*

Il medicinale pralsetinib (Gavreto®) è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (NSCLC) in stadio avanzato, positivo per la fusione del gene REarranged during Transfection (RET), non precedentemente trattati con un inibitore di RET.

Un'analisi dei dati globali di sicurezza ha identificato 9 casi di tubercolosi (per lo più extra-polmonare, come tubercolosi linfonodale, peritoneale o renale) in pazienti trattati con pralsetinib, con e senza storia pregressa nota di tubercolosi, la maggior parte dei quali (7/9) è stata registrata in regioni in cui l'infezione è endemica.

Tra i pazienti trattati nello studio ARROW (N=528) l'insorgenza di tubercolosi di qualsiasi gravità è stata segnalata in 4 pazienti (0,8%) ed un evento di grado 3-4 è stato riportato in un caso (0,2%), con una frequenza non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono essere valutati per la presenza di tubercolosi attiva ed inattiva, per i quali la terapia anti-micobatterica standard deve essere avviata prima di iniziare il trattamento con pralsetinib.

La co-somministrazione del farmaco con forti induttori del CYP3A4, come rifabutina e rifampicina, può ridurre le concentrazioni plasmatiche di pralsetinib, diminuendone potenzialmente l'efficacia, pertanto dovrebbe essere evitata. Nel caso non fosse possibile, la dose di pralsetinib deve essere aumentata.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Comunicato\\_AIFA\\_n.704.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Comunicato_AIFA_n.704.pdf)

## *Chiusura del Registro di Monitoraggio di Zykadia® (ceritinib)*

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella G.U. n. 150 del 29/06/2023, a partire dal 30/06/2023 termina il monitoraggio del Registro Zykadia per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib;
- In monoterapia per il trattamento in prima linea di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (ALK).

Il clinico dovrà procedere alla compilazione della scheda di fine trattamento selezionando la voce "Chiusura Monitoraggio" presente tra le cause di fine trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina\\_436-2023\\_Zykadia.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina_436-2023_Zykadia.pdf)

## *Revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per crizanlizumab*

Crizanlizumab (Adakveo®) è stato autorizzato nell'Unione Europea nell'ottobre 2020 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. Al momento dell'approvazione, i dati a sostegno dell'efficacia del farmaco non erano completi a causa di alcune incertezze sull'entità dell'effetto. Pertanto, l'EMA aveva concesso al medicinale un'autorizzazione condizionata all'invio dei dati dello studio STAND per confermare il rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha valutato i risultati dello studio e ha concluso che il beneficio di crizanlizumab non è confermato.

In particolare, lo studio non ha mostrato alcuna differenza tra il farmaco (2,49 [IC 95%: 1,90, 3,26]) e il placebo (2,30 [IC 95%: 1,75, 3,01]) nei tassi annualizzati di VOC che hanno portato a visita medica nel primo anno dalla randomizzazione. Inoltre, non è emerso alcun beneficio per l'endpoint secondario principale di efficacia, ovvero i tassi annualizzati aggiustati combinati di tutte le VOC che hanno portato a visita medica e che sono state trattate al domicilio del paziente (4,70 [IC 95%: 3,60, 6,14] nel braccio crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto a 3,87 [IC 95%: 3,00, 5,01] nel braccio placebo rapporto tra tassi pari a 1,21 [IC 95%: 0,87, 1,70] per crizanlizumab 5,0 mg/kg rispetto al placebo).

Per quanto riguarda la sicurezza, sono stati registrati tassi più elevati di eventi avversi gravi correlati con l'uso di crizanlizumab rispetto al placebo.

Oltre allo studio STAND sono stati rivisti i dati di altri studi clinici, di un programma di uso compassionevole e di real world. Tuttavia, gli studi presentavano numerose limitazioni, come la mancanza del braccio di controllo, e pertanto non hanno consentito di trarre conclusioni sull'effetto di crizanlizumab e non sono stati sufficienti per superare i risultati negativi dello studio STAND.

In conclusione, il CHMP ha espresso parere negativo sul rapporto beneficio-rischio di crizanlizumab, e l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata sarà revocata in Europa.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.15\\_NII\\_Adakveo\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.15_NII_Adakveo_IT.pdf)

## *Reazioni avverse gravi con l'uso di fluorochinoloni*

A seguito di una revisione condotta a livello europeo nel 2018 per valutare il rischio di reazioni avverse gravi e di lunga durata, invalidanti e potenzialmente irreversibili, che interessano principalmente il sistema muscolo-scheletrico e nervoso, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha fortemente raccomandato di limitare l'uso dei fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio.

L'Agenzia ha anche finanziato uno studio di valutazione dei livelli di prescrizione dei fluorochinoloni in sei banche dati sanitarie europee (Belgio, Francia, Germania, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito) al fine di comprendere l'impatto delle modifiche alle raccomandazioni d'uso di questi medicinali in Europa.

L'analisi ha rivelato che è possibile che i fluorochinoloni siano ancora prescritti al di fuori degli usi raccomandati.

In particolare, si ricorda che i fluorochinoloni ad uso sistemico ed inalatorio non devono essere prescritti per:

- pazienti che abbiano avuto in precedenza reazioni avverse gravi con un antibiotico chinolonico o fluorochinolonicico;
- infezioni non gravi o autolimitanti (come faringiti, tonsilliti e bronchiti acute);
- infezioni lievi-moderate (incluse cistite non complicata, esacerbazione acuta di bronchite cronica e broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO, rino-sinusite batterica acuta e otite media acuta) a meno che gli altri antibiotici comunemente raccomandati per queste infezioni siano ritenuti inappropriati;
- infezioni non batteriche, ad es. prostatite non batterica cronica;
- prevenire la diarrea del viaggiatore o le infezioni ricorrenti del tratto urinario inferiore.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.08\\_NII\\_Antibiotici-Fluorochinolonici\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1804929/2023.06.08_NII_Antibiotici-Fluorochinolonici_IT.pdf)

## *Attivazione web e pubblicazione scheda di monitoraggio - PT web Verquvo® (vericiguat)*

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 146 del 24/06/2023, a partire dal 25/06/2023 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Verquvo® (vericiguat) per la seguente indicazione terapeutica:

- Verquvo è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica con ridotta frazione di eiezione, in add on ad una terapia ottimale seguita in maniera costante per almeno tre mesi in pazienti adulti che si trovino in una condizione clinica di «worsening».

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina\\_435-2023\\_Verquvo.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina_435-2023_Verquvo.pdf)

## *Chiusura del Registro di monitoraggio Alunbrig® (brigatinib)*

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella G.U. n. 144 del 22/06/2023, a partire dal 23/06/2023 termina il monitoraggio del Registro Alunbrig per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- Alunbrig è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente non trattati con un inibitore di ALK.
- Alunbrig è indicato come monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro del polmone non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC) positivo per la chinasi del linfoma anaplastico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) in stadio avanzato, precedentemente trattati con crizotinib.

Il clinico dovrà procedere alla compilazione della scheda di fine trattamento selezionando la voce "Chiusura Monitoraggio" presente tra le cause di fine trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina\\_417-2023\\_Alunbrig.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/847786/determina_417-2023_Alunbrig.pdf)

## *Chiusura del Registro di monitoraggio Erleada® (apalutamide)*

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella G.U. n. 128 del 03/06/2023, a partire dal 04/06/2023 termina il monitoraggio del Registro Erleada per la seguente indicazione terapeutica:

Erleada è indicato negli uomini adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile agli ormoni (mHSPC) in combinazione con terapia di deprivazione androgenica (ADT), con diagnosi di malattia a basso volume o ad alto volume e non candidabili a trattamento con docetaxel.

Il clinico dovrà procedere alla compilazione della scheda di fine trattamento selezionando la voce "Chiusura Monitoraggio" presente tra le cause di fine trattamento.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_382-2023\\_Erleada.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_382-2023_Erleada.pdf)

## *Attivazione web e pubblicazione schede di monitoraggio - Registro Verzenios® (abemaciclib)*

A seguito della pubblicazione della Determina AIFA nella GU n. 136 del 13/06/2023, a partire dal 14/06/2023 è possibile utilizzare, in regime di rimborsabilità SSN, il medicinale Verzenios per la seguente indicazione terapeutica:

- Verzenios in associazione alla terapia endocrina è indicato per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario in fase iniziale, positivo al recettore ormonale (HR), negativo al recettore del fattore di crescita umano epidermico di tipo 2 (HER2), linfonodo-positivo, ad alto rischio di recidiva \*(vedere paragrafo 5.1). Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina con inibitore dell'aromatasi deve essere associata a un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina\\_415-2023\\_Verzenios.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_415-2023_Verzenios.pdf)

## Focus Regione Sicilia

### *Aggiornamento n. 81 del PTORS*

Con la nota prot. n. 33360 del 14/06/2023 è stato pubblicato dall'Assessorato Regionale della Salute l'aggiornamento n. 81 del PTORS.

In particolare, con il suddetto aggiornamento sono stati inseriti nel Prontuario Regionale:

- Nuovi principi attivi: regadenoson, capmatinib, flucloxacillina, asciminib;
- Nuove indicazioni terapeutiche per: ravulizumab, ciclosporina;
- Nuove formulazioni: sufentanil, azacitidina.

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

- del PT regionale per la prescrizione di ciclosporina per la malattia di Sjogren.

Maggiori informazioni sono disponibili ai seguenti link:

<https://www.regione.sicilia.it/sites/default/files/2023-06/Aggiornamento%20del%20PTORS%20n.%2081.pdf>

### *Avvio informatizzazione PT web based specialità medicinali codici ATC H05BX e V03AE*

Con la nota prot. n. 31424 del 01/06/2023, l'Assessorato Regionale della Salute ha comunicato che a far data dal 16/06/2023 è stata avviata la prescrizione informatizzata (per le UU.OO. abilitate secondo quanto riportato nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero Regione Sicilia - PTORS) mediante piattaforma GOpenPT dei medicinali appartenenti alle seguenti categorie ATC:

- H05BX – altri preparati antiparatiroidi (cinacalcet, etelcalcetide e paracalcitolo);
- V03AE – farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e iperfosfatemia (sevelamer, lantanio carbonato, ossidrossido sucroferrico, patiromer calcico e sodio zirconio ciclosilicato).

I Piani Terapeutici cartacei redatti prima di tale data potranno comunque essere esitati fino alla naturale scadenza degli stessi.